

**UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO**  
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
PROGRAMA DE ESTUDIO DE MEDICINA HUMANA



---

**TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO**

**Manifestaciones oftalmológicas asociadas al tratamiento de  
hidroxicloroquina según dosis usada en pacientes con LES del Hospital  
Regional José Cayetano Heredia**

---

**Área de investigación:**

Cáncer y enfermedades no transmisibles

**Autora:**

La Barrera Salazar, Aura Violeta

**Jurado Evaluador:**

**Presidente** : Montoya Reyes, Patricia

**Secretaria** : Cueva Silva, Melissa Lizzeth

**Vocal** : Ramírez Córdova, Josefa Edelsa

**Asesora**

Mejía Morales, Karen Ivette

**Orcid:** <https://orcid.org/0000-0001-7980-8018>

**PIURA – PERÚ  
2025**

**Fecha de sustentación:** 24/ 11/ 2025

# TESIS – LA BARRERA AURA.docx

## ORIGINALITY REPORT

6%

SIMILARITY INDEX

5%

INTERNET SOURCES

0%

PUBLICATIONS

2%

STUDENT PAPERS

## PRIMARY SOURCES

1

[hdl.handle.net](https://hdl.handle.net)

Internet Source

2%

2

Submitted to Universidad Cesar Vallejo

Student Paper

1%

3

[investigaciones.puce.edu.ec](https://investigaciones.puce.edu.ec)

Internet Source

1%

4

[repositorio.upao.edu.pe](https://repositorio.upao.edu.pe)

Internet Source

1%

  
Dra. Karen I. Mejia Morales  
Medicina Familiar y Comunitaria  
CMP. 74602 RNE: 045733

Exclude quotes On

Exclude matches < 1%

Exclude bibliography On

## **Declaración de originalidad**

Yo, **Mejía Morales, Karen Ivette** docente del Programa de Estudio de Medicina Humana, de la Universidad Privada Antenor Orrego, asesora de la tesis de investigación titulada **“Manifestaciones oftalmológicas asociadas al tratamiento de hidroxicloroquina según dosis usada en pacientes con LES del Hospital Regional José Cayetano Heredia”**, autora **La Barrera Salazar, Aura Violeta**, dejo constancia de lo siguiente:

- El mencionado documento tiene un índice de puntuación de similitud de 6%. Así lo consigna el reporte de similitud emitido por el software Turnitin el martes viernes 14 de enero de 2025.
- He revisado con detalle dicho reporte y la tesis, y no se advierte indicios de plagio.
- Las citas a otros autores y sus respectivas referencias cumplen con las normas establecidas por la universidad.

Lugar y fecha: Piura, 14 de enero de 2026

### **ASESORA**

Dra. Mejía Morales Karen Ivette  
DNI: 45862560  
Código Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-7980-8018>

  
Dra. Karen I. Mejía Morales  
Medicina Familiar y Comunitaria  
CMP. 74602 RNE: 045733

### **AUTORA**

La Barrera Salazar, Aura Violeta  
DNI: 76907170



## **DEDICATORIA**

A mi madre, una mujer con bastante fortaleza. Gracias por no rendirte, acompañarme y brindarme tu apoyo y comprensión.

A mis hermanas, por compartir conmigo la vida con todas sus luces y sombras. A pesar de nuestras diferencias, su presencia ha sido esencial en mí, y por enseñarme que, en medio del caos, siempre es posible seguir adelante.

A mis sobrinos, porque vienen a ser el recordatorio más dulce de que siempre hay motivos para creer en un mejor futuro.

A mi padre, por haber despertado en mí, con paciencia y curiosidad, el interés por la ciencia. Aunque nuestros caminos no siempre se cruzaron, su forma de enseñarme a mirar el conocimiento con asombro dejó una huella profunda.

A mis compañeros de cuatro patas: Ach, Linda, Athos y Blanquito, por su amor incondicional, por esperarme en los días largos sobre todo en mi internado y por estar ahí en los silencios. A Athos y Blanquito, que partieron en medio de este proceso, pero siguen presentes en mi corazón. Gracias por acompañarme. Ustedes también fueron parte de esta travesía.

Y a mí, por no rendirme. Por seguir, aun cuando todo parecía cuesta arriba con días grises. Por abrazar mis emociones, sostenerme en silencio y continuar con determinación este viaje. Esta tesis también es para la mujer en la que me estoy convirtiendo.

## **AGRADECIMIENTOS**

A mi asesora de tesis, la Dra. Mejía Morales, Karen Ivette, por su tiempo y disposición en los momentos en que fue posible contar con su guía. Su participación fue parte de este proceso que hoy culmina.

A quienes formaron parte de este recorrido de manera breve o prolongada, aunque hoy sigan caminos distintos. Gracias por lo compartido, por las enseñanzas directas e indirectas, y por haber sido parte de una etapa que contribuyó, de alguna manera, a mi crecimiento y a mostrarme lo que soy capaz de construir aun en la ausencia. Cada experiencia, incluso la inesperada, me ayudó a descubrir nuevas formas de sostenerme y avanzar.

**RESUMEN:**

**OBJETIVO:** Determinar la existencia de manifestaciones oftalmológicas asociadas al tratamiento con Hidroxicloroquina según dosis usada en pacientes con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico del Hospital Regional José Cayetano Heredia.

**MATERIAL Y MÉTODO:** La presente tesis fue aplicada, con enfoque analítico de cohorte retrospectivo y diseño observacional. Los datos fueron obtenidos a través de una ficha de recolección de datos. A nivel estadístico se presentaron en cuadros de una y de doble entrada según fue necesario. Además, se emplearon pruebas como Chi cuadrado ( $p < 0.05$ ), y por último se utilizó un modelo bivariado con Risk Ratio (RR) y un ajuste del Risk Ratio (aRR\*) cuya significancia estadística fue  $< 0.05$  con IC de 95%.

**RESULTADOS:** En este estudio se identificaron diferencias significativas entre los grupos expuesto y no expuesto a hidroxicloroquina asociándose a edad ( $p = 0.003$ ) comorbilidades como DM2 ( $p = 0.004$ ), y tiempo de tratamiento ( $p = 0.003$ ), siendo más frecuente el uso prolongado y en dosis elevadas en el grupo expuesto. La retinopatía fue la manifestación oftalmológica con mayor proporción (42.5%) en los pacientes con mayor tiempo de exposición a HCQ y mayor dosis ( $p < 0.001$ ). Además, aumentó el riesgo de manifestaciones oftalmológicas en: edad entre 29-39 años (RR:2.54); DM2 (RR:2.35); dosis  $> 6.5$  mg/kg/día (RR:5.21); y Tiempo  $> 5$  años (RR:4.29).

**CONCLUSIONES:** Las dosis de hidroxicloroquina superiores a 6.5 mg/kg/día (aRR\*:2.54) y un tiempo de tratamiento mayor a cinco años (aRR\*:1.94) se asociaron de manera predominante con un mayor riesgo de manifestaciones oftalmológicas, especialmente retinopatía, en los pacientes con LES.

**Palabras Claves:** Lupus Eritematoso Sistémico, hidroxicloroquina, retinopatías.

## **ABSTRACT**

**OBJECTIVE:** To determine the presence of ophthalmological manifestations associated with treatment with hydroxychloroquine according to the dose used in patients diagnosed with systemic lupus erythematosus at the José Cayetano Heredia Regional Hospital.

**MATERIAL AND METHOD:** This thesis was conducted using a retrospective cohort analysis approach and an observational design. Data were obtained using a data collection form. Statistical analyses were presented in single- and double-entry tables as needed. Additionally, tests such as Chi-square ( $p < 0.05$ ) were used, and finally, a bivariate model with a risk ratio (RR) and a risk ratio adjustment (aRR\*) was used, the statistical significance of which was  $< 0.05$  with a 95% CI.

**RESULTS:** This study identified significant differences between the groups exposed and unexposed to hydroxychloroquine, associated with age ( $p=0.003$ ), comorbidities such as T2DM ( $p=0.004$ ), and duration of treatment ( $p=0.003$ ), with prolonged use and high doses being more common in the exposed group. Retinopathy was the most common ophthalmological manifestation (42.5%) in patients with longer exposure time to HCQ and higher doses ( $p<0.001$ ). Furthermore, the risk of ophthalmological manifestations increased in patients aged 29–39 years (RR: 2.54); T2DM (RR: 2.35); dose  $>6.5$  mg/kg/day (RR: 5.21); and duration  $>5$  years (RR: 4.29).

**CONCLUSIONS:** Hydroxychloroquine doses greater than 6.5 mg/kg/day (aRR\*: 2.54) and treatment duration greater than five years (aRR\*: 1.94) were predominantly associated with an increased risk of ophthalmologic manifestations, especially retinopathy, in patients with SLE.

**Keywords:** Systemic lupus erythematosus, hydroxychloroquine, retinopathies.

## **PRESENTACIÓN**

De acuerdo con el Reglamento de Grados y Títulos de la Universidad Privada Antenor Orrego, presento la Tesis Titulada **“MANIFESTACIONES OFTALMOLÓGICAS ASOCIADAS AL TRATAMIENTO DE HIDROXICLOROQUINA SEGÚN DOSIS USADA EN PACIENTES CON LES DEL HOSPITAL REGIONAL JOSÉ CAYETANO HEREDIA”** una investigación aplicada, con enfoque analítico de cohorte retrospectivo y diseño observacional el cual tiene como objetivo determinar la existencia de manifestaciones oftalmológicas en pacientes con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico relacionado al tratamiento con Hidroxicloroquina según dosis y tiempo de consumo. Por lo tanto, someto la presente Tesis para obtener el Título de Médico Cirujano a evaluación del Jurado.

## ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN .....	1
II. ENUNCIADO DEL PROBLEMA:.....	6
III. OBJETIVOS: .....	7
IV. HIPÓTESIS:.....	7
V. MATERIAL Y MÉTODO:.....	8
5.1. Diseño de estudio .....	8
5.2. Población, muestra y muestreo .....	8
5.3. Definición operacional de variables.....	12
5.4. Procedimientos y Técnicas .....	13
5.5. Plan de análisis de datos .....	14
5.6. Aspectos éticos:.....	15
5.7. Limitaciones:.....	16
VI. RESULTADOS.....	17
VII. DISCUSIÓN .....	23
VIII. CONCLUSIONES .....	27
IX. RECOMENDACIONES .....	28
X. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	29
ANEXOS .....	34

## I. INTRODUCCIÓN

La hidroxiclороquina (HCQ) es un fármaco antipalúdico de síntesis que se ha consolidado como una herramienta terapéutica esencial en el manejo del lupus eritematoso sistémico (LES), dada su capacidad inmunomoduladora, su eficacia para prevenir recaídas y su efecto protector cardiovascular (1). Su administración a largo plazo permite controlar manifestaciones articulares, mucocutáneas y hematológicas del LES, además de reducir el riesgo de trombosis (2). Sin embargo, este beneficio terapéutico sostenido se encuentra condicionado por la aparición de toxicidades, siendo la retinopatía tóxica una de las complicaciones más temidas debido a su potencial carácter irreversible y progresivo (3). Esta forma de afectación oftalmológica se presenta en forma de retinopatía macular que compromete progresivamente la visión central, afectando la calidad de vida del paciente (4).

La relación entre la dosis diaria de hidroxiclороquina y la toxicidad ocular ha sido bien establecida. Actualmente se considera que una dosis superior a 5 mg/kg/día de peso real aumenta de forma significativa el riesgo de daño retiniano (5). Por el contrario, mantener una dosis igual o menor a 5 mg/kg/día permite reducir considerablemente dicho riesgo (2). Estudios recientes han demostrado que, con dosis adecuadas, el riesgo de retinopatía detectable por imágenes especializadas es menor al 1% en los primeros 5 años de tratamiento (6). Sin embargo, esta cifra se eleva al 1-2% entre los 5 y 10 años de uso continuo, y puede alcanzar el 20-30% tras 15-20 años de exposición acumulativa, incluso si se respetan las dosis recomendadas, debido al carácter acumulativo del fármaco en tejidos oculares (7). A mayor duración del tratamiento, mayor es la carga corporal total del fármaco, lo cual incrementa el riesgo de toxicidad retiniana silenciosa que, en etapas avanzadas, puede ser clínicamente irreversible (8).

Las manifestaciones oftalmológicas comienzan de forma insidiosa, sin síntomas evidentes, y por ello suelen pasar desapercibidas en las fases iniciales. En etapas tempranas, la afectación se limita a cambios estructurales en la retina que pueden ser detectados exclusivamente mediante tomografía de coherencia óptica (OCT), campo visual automatizado o autofluorescencia del fondo de ojo

(9). Si no se detecta y no se interrumpe el tratamiento, la lesión progresa hacia escotomas paracentrales, pérdida de la visión central y dificultad para leer o percibir detalles finos (10). En general, los primeros cambios estructurales se han reportado a partir del 6º año de tratamiento en pacientes que superan la dosis de 5 mg/kg/día, mientras que los casos más severos de atrofia retiniana y pérdida visual se han asociado con tratamientos mayores de 10 a 15 años o con dosis mayores de 6.5 mg/kg/día, especialmente en ausencia de monitoreo adecuado (11).

Otros factores que incrementan el riesgo de manifestaciones oftalmológicas incluyen la insuficiencia renal (que disminuye la eliminación del fármaco y aumenta su acumulación en retina), el uso concomitante de tamoxifeno (con efecto sinérgico tóxico sobre los fotorreceptores), y antecedentes de enfermedades retinianas previas (12). Se ha documentado que en pacientes con enfermedad renal crónica, la toxicidad retiniana puede aparecer incluso antes del 5º año, a pesar de utilizar dosis aparentemente seguras (13).

Además de la retinopatía, se han descrito otros efectos oftalmológicos como depósitos corneales o queratopatía en vórtice, los cuales suelen aparecer en etapas más tempranas, entre los 3 y 6 primeros meses de tratamiento (14). Estos depósitos, aunque visibles mediante examen con lámpara de hendidura, no suelen afectar la agudeza visual y son reversibles al suspender el fármaco(15). También se ha reportado visión borrosa o disminución transitoria de la acomodación ocular, particularmente en pacientes que reciben dosis superiores a 400 mg/día. En casos aislados se han registrado alteraciones del nervio óptico, aunque su relación causal con la HCQ sigue siendo poco clara (16).

La retinopatía inducida por hidroxycloroquina es irreversible, por lo que el objetivo clínico es su detección temprana. Por ello, las guías internacionales como las de la American Academy of Ophthalmology (AAO) recomiendan un examen basal dentro del primer año de inicio del tratamiento, y controles anuales a partir del quinto año de uso, o incluso antes si el paciente presenta factores de riesgo (17). Las herramientas más efectivas para la detección precoz incluyen la OCT de dominio espectral (SD-OCT), el campo visual 10-2 o 24-2 (dependiendo del grupo étnico), la autofluorescencia de fondo de ojo y, en casos complejos, la

electroretinografía multifocal. Estas pruebas permiten identificar cambios funcionales o estructurales antes de la aparición de síntomas subjetivos (18).

En la práctica clínica, es común iniciar tratamiento con hidroxicloroquina en dosis estándar de 200 a 400 mg/día, lo que equivale a una dosis ajustada de aproximadamente 3 a 6.5 mg/kg/día, según el peso real del paciente (19). Si se administra sin considerar el peso corporal y se mantiene durante periodos prolongados, esta dosis puede superar fácilmente el umbral de seguridad. Por ejemplo, un paciente de 55 kg que recibe 400 mg/día estaría recibiendo 7.3 mg/kg/día, una dosis que incrementa notablemente el riesgo de toxicidad ocular en el largo plazo (20).

El trabajo de Cuasque Benalcázar en 2023 hecho en Ecuador, constituye uno de los pocos estudios desarrollados en Sudamérica que tuvo como objetivo abordar de manera directa las complicaciones oculares derivadas del uso de este fármaco en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES). En una cohorte de 90 pacientes, se documentó maculopatía en el 21.1%, defectos de campo visual en el 10.0% y retinopatía detectada mediante tomografía de coherencia óptica espectral (SD-OCT) en el 3.3%. Estos hallazgos refuerzan la necesidad de implementar protocolos de tamizaje temprano y sistemático para identificar complicaciones potencialmente irreversibles en pacientes con tratamiento prolongado con hidroxicloroquina (21).

En Estados Unidos, Liu et al. en 2023, realizaron un análisis comparativo entre pacientes con LES y otras enfermedades reumatológicas, encontrando una prevalencia de toxicidad retiniana del 5.9% tras más de 5 años de uso de antipalúdicos en LES, frente a un rango del 2.0% al 4.1% en otras patologías. Asimismo, identificaron la dosis diaria ajustada al peso como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de toxicidad ocular (OR 1.49; IC 95% 1.01–2.20;  $p = 0.044$ ). Estos resultados confirman que no solo la duración del tratamiento, sino también la dosificación individualizada, son determinantes en la aparición de efectos adversos (22).

De manera complementaria, Petit Salas et al. en 2021, desarrollaron en España un estudio para determinar la prevalencia de efectos adversos a los antipalúdicos en una cohorte de 414 pacientes con lupus eritematoso sistémico entre 1985–2015, considerado un referente por la amplitud de su cohorte y el seguimiento longitudinal de tres décadas. En su análisis, de los 300 pacientes que recibieron hidroxicloroquina, un 6.6% presentó toxicidad ocular, asociada a una dosis acumulada media de 513 g tras 65.8 meses de tratamiento. Este trabajo resulta de especial relevancia al dimensionar el riesgo en función del tiempo y la dosis acumulada, constituyéndose en un punto de referencia útil para poblaciones latinoamericanas que comparten perfiles terapéuticos similares (23).

En un estudio retrospectivo de gran escala, Do et al. en EE. UU. 2023, evaluaron a 676 pacientes tratados con hidroxicloroquina durante más de 5 años, reportando una prevalencia de retinopatía del 6.8%. El riesgo aumentó significativamente en quienes superaban los 10 años de tratamiento (OR 4.32; IC 1.99–12.49) y en aquellos que recibían dosis superiores a 7 mg/kg/día. Asimismo, una dosis acumulada mayor a 1500 g se asoció con un incremento del riesgo hasta 7.4 veces (IC 1.40–39.04). Este estudio aporta evidencia robusta sobre la influencia de la duración y la carga acumulativa del fármaco en la aparición de toxicidad ocular (24).

En Taiwán, Kao et al. en 2022, realizaron un análisis de 92 pacientes con LES en tratamiento con hidroxicloroquina durante periodos entre 5 y 15 años. Se encontró una prevalencia de retinopatía del 10.9%, que ascendió al 20.8% en aquellos que presentaban visión borrosa. La mediana de dosis fue de 6.9 mg/kg/día y la exposición mediana alcanzó los 11.2 años. Factores como la miopía alta (OR 5.03; IC 1.29–24.79;  $p = 0.03$ ) y el bajo peso corporal (OR 0.88; IC 0.78–0.97;  $p = 0.03$ ) se identificaron como predictores significativos. Este estudio enfatiza la necesidad de considerar características individuales adicionales al cálculo de la dosis (25).

Jorge AM et al. en 2024, en un estudio publicado en *JAMA Network Open*, Estados Unidos, analizaron factores asociados a la retinopatía por hidroxicloroquina y sus subtipos en una cohorte con seguimiento activo. Hallaron que el riesgo de retinopatía aumentó con la edad, sexo femenino, enfermedad

renal crónica (estadío  $\geq 3$ ) y el uso de tamoxifeno, mientras que la exposición acumulada a HCQ también mostró asociación. La incidencia global fue de aproximadamente 8.6 %. Concluyen que esos factores deben considerarse en el monitoreo oftalmológico y en la estratificación de riesgo para pacientes con HCQ (26).

Lenfant et al. en Estados Unidos 2020, realizaron su estudio para analizar los factores asociados a la retinopatía por hidroxicloroquina (HCQ), incluyendo la relación con los niveles sanguíneos del fármaco. En cuanto a la metodología, fue estudio de casos y controles en 570 pacientes con lupus, de los cuales 23 (4%) presentaron retinopatía por hidroxicloroquina (HCQ), con el objetivo de identificar factores asociados a su desarrollo. Hallaron que la edad ( $p < 0.001$ ), la menor depuración de creatinina ( $p < 0.001$ ), la duración del tratamiento ( $p < 0.001$ ), la dosis acumulada ( $p < 0.001$ ) y el origen geográfico ( $p = 0.007$ ) aumentaron significativamente el riesgo, mientras que los niveles séricos de HCQ no se relacionaron. En el modelo multivariado, permanecieron independientes la dosis acumulada ( $p = 0.016$ ), la duración de uso ( $p = 0.039$ ), la función renal ( $p = 0.002$ ) y el origen geográfico (OR=8.7;  $p < 0.0001$ ). Los autores concluyeron que la exposición prolongada y la acumulación del fármaco incrementan el riesgo de retinopatía, recomendando control oftalmológico riguroso (27).

En el ámbito latinoamericano, la Revista Mexicana de Oftalmología (2021–2022) publicó el estudio “Prevalencia de manifestaciones oftalmológicas en pacientes con lupus eritematoso sistémico”, que ofrece un panorama regional amplio sobre las complicaciones oculares en esta población, sin limitarse exclusivamente a la toxicidad inducida por hidroxicloroquina. Los hallazgos incluyeron maculopatía en el 10.4%, catarata subcapsular posterior en el 9.3% y queratopatía vorticosa en el 5.2%. Estos resultados resaltan la importancia de un abordaje oftalmológico integral en el LES, considerando tanto la toxicidad farmacológica como las alteraciones propias de la enfermedad (28).

Finalmente, el Boletín Fármacos de Lupus Madrid (2023) difundió en español el estudio “Hidroxicloroquina y riesgo de retinopatía”, originalmente realizado en Estados Unidos, pero con gran impacto en el ámbito hispanoamericano. Este trabajo reportó una incidencia acumulada de retinopatía del 8.6% a los 15 años

de seguimiento, con un claro gradiente de riesgo según la dosis: 2.7% en  $\leq 5$  mg/kg/día, 11.4% en 5–6 mg/kg/día y 21.6% en  $>6$  mg/kg/día. Su relevancia radica en proporcionar criterios cuantitativos de seguridad terapéutica que permiten guiar decisiones clínicas en poblaciones que reciben tratamiento a largo plazo (29).

Ante ello, las manifestaciones oftalmológicas asociadas al uso de hidroxiclороquina en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) dependen de múltiples factores, siendo la dosis diaria y la duración del tratamiento determinantes clave en la aparición de retinopatía, especialmente cuando no se realiza un seguimiento especializado. A mayor dosis y mayor tiempo de exposición, se incrementa significativamente el riesgo de daño ocular, por lo que el manejo clínico debe incluir un ajuste preciso de la dosis según el peso corporal, una evaluación individual del riesgo y un protocolo riguroso de monitoreo oftalmológico. En este contexto, la coordinación entre reumatología y oftalmología es esencial para lograr un equilibrio entre la eficacia terapéutica y la seguridad visual, permitiendo un uso prolongado del fármaco sin comprometer la calidad de vida del paciente. En ese sentido, se vuelve pertinente evaluar las manifestaciones oftalmológicas en relación con las dosis administradas, por lo que el presente estudio tiene como objetivo caracterizar la frecuencia y tipo de alteraciones oculares vinculadas al tratamiento con hidroxiclороquina en pacientes con LES atendidos en el Hospital Regional José Cayetano Heredia, con el propósito de promover un uso racional del medicamento y establecer medidas más efectivas de vigilancia y prevención.

## **II. ENUNCIADO DEL PROBLEMA:**

¿Existen manifestaciones oftalmológicas asociadas al tratamiento con Hidroxiclороquina según dosis usada en pacientes con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico del Hospital Regional José Cayetano Heredia?

### **III. OBJETIVOS:**

#### **a. Objetivo General:**

Determinar la existencia de manifestaciones oftalmológicas asociadas al tratamiento con Hidroxicloroquina según dosis usada en pacientes con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico del Hospital Regional José Cayetano Heredia 2015 - 2020.

#### **b. Objetivo Específicos:**

1. Determinar y asociar las características generales presentes en pacientes diagnosticados con lupus eritematoso sistémico en el Hospital Regional Piura entre los años 2015-2020.
2. Conocer la asociación entre el tiempo de tratamiento y dosis de medicación en pacientes diagnosticados con lupus eritematoso sistémico en el hospital regional Piura entre los años 2015-2020.
3. Identificar el número de pacientes con lupus que presentaron manifestaciones oftalmológicas por el uso prolongado de hidroxicloroquina en el hospital regional Piura entre los años 2015-2020.
4. Determinar la asociación entre manifestaciones oftalmológicas en pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico relacionado al tratamiento con hidroxicloroquina.

### **IV. HIPÓTESIS:**

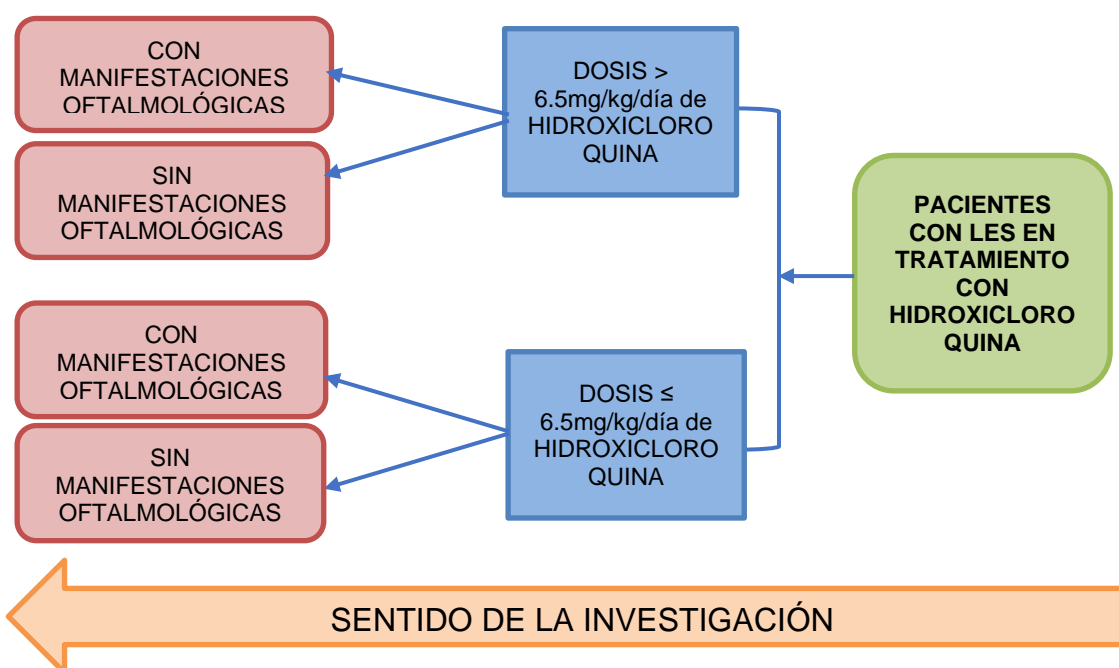
**Hi:** Existen manifestaciones oftalmológicas asociadas al tratamiento con Hidroxicloroquina según dosis usada en pacientes con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico del Hospital Regional José Cayetano Heredia.

**Ho:** No existen manifestaciones oftalmológicas asociadas al tratamiento con Hidroxicloroquina según dosis usada en pacientes con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico del Hospital Regional José Cayetano Heredia.

## V. MATERIAL Y MÉTODO:

### 5.1. Diseño de estudio

Esta investigación fue de tipo aplicada, ya que busca emplear el conocimiento existente para dar solución a un problema concreto (30). Se adoptó un enfoque cuantitativo con alcance analítico de cohorte retrospectivo, en el cual la muestra fue dividida en dos grupos con el propósito de determinar si la exposición a determinados factores antecede al resultado, permitiendo así establecer comparaciones entre ambos (30). Asimismo, se empleó un diseño observacional o no experimental, debido a que las variables no fueron manipuladas por la investigadora, limitándose estos a observar el fenómeno sin intervenir en su desarrollo (30).



### 5.2. Población, muestra y muestreo

**5.2.1 Población diana o universo:** La población se define como el conjunto total de personas o elementos que poseen una característica en común y que resultan pertinentes para el desarrollo del estudio (31). En este caso, la población de la investigación estuvo compuesta por todos los pacientes diagnosticados con Lupus Eritematoso Sistémico en tratamiento de Hidroxicloroquina del Hospital Regional III Cayetano Heredia, Piura 2015-2020.

### **5.2.2 Criterios de selección**

#### **Criterios de Inclusión:**

- Pacientes adultos ( $\geq 18$  años) con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico (LES) registrado en la historia clínica entre 2015-2020.
- Historias clínicas de pacientes que recibieron hidroxicloroquina (HCQ) en el intervalo de tiempo de entre menos de 1 año y mayor a 5 años y cuya dosis diaria y peso corporal estén registrados en la historia clínica para poder calcular mg/kg/día.
- Se incluyeron pacientes con al menos una evaluación oftalmológica documentada durante el tratamiento o en el seguimiento posterior al mismo.
- Pacientes con registro completo de variables esenciales (edad, sexo, comorbilidades relevantes como DM2/HTA, tiempo de tratamiento con HCQ) en la historia clínica.
- Se definieron como expuestos aquellos con dosis  $>6.5$  mg/kg/día y como no expuestos aquellos con dosis  $\leq 6.5$  mg/kg/día, según la información consignada en la historia clínica.
- Historias clínicas completas y legibles.

#### **Criterios de Exclusión:**

- Se excluyeron pacientes con registro incompleto en la historia clínica que impida determinar la dosis (mg/kg), tiempo de tratamiento o resultado oftalmológico.
- Pacientes que recibieron simultáneamente cloroquina u otros medicamentos con potencial de toxicidad retiniana sin posibilidad de diferenciar la exposición.
- Pacientes con transfusiones/condiciones sistémicas agudas documentadas que, según la historia clínica, pudieran ser causa primaria de la afectación visual durante el periodo en estudio.
- Antecedentes de retinopatías previa al tratamiento de HCQ y que estas fueran de origen medicamentosas.

### 5.2.3 Muestra

**5.2.3.1 Unidad de análisis:** Historia clínica de los pacientes diagnosticados con Lupus Eritematoso Sistémico en tratamiento de Hidroxicloroquina del Hospital Regional III Cayetano Heredia, Piura 2015-2020.

**5.2.3.2 Tamaño muestral:** La muestra corresponde a un grupo de individuos seleccionados para representar adecuadamente a toda la población, con el propósito de analizar un aspecto específico a través de métodos y herramientas estadísticas (31). Debido a que se ha considerado una población infinita, las proporciones fueron obtenidas en base al estudio de: Lenfant T et al: "Risk factors for hydroxychloroquine retinopathy in systemic lupus erythematosus: a case-control study with hydroxychloroquine blood-level analysis" (27), y se considerará el uso de la siguiente fórmula muestral, mediante el programa OpenEpi v3.0:

$$n_1 = \frac{\left[ Z_{1-\alpha/2} \sqrt{(\phi + 1) \bar{P}(1 - \bar{P})} - Z_{1-\beta} \sqrt{\phi P_1(1 - P_1) + P_2(1 - P_2)} \right]^2}{\phi(P_1 - P_2)^2}; n_2 = \phi n_1$$

Donde:

- $Z_{1-\alpha/2} = 1,96 \rightarrow 95\%$  de confiabilidad
- $Z_{1-\beta} = 1,282 \rightarrow 80\%$  de poder de prueba
- $P_1$ : proporción de expuestos
- $P_2$ : proporción de no expuestos
- $\phi$  es la razón entre el tamaño muestral de no expuestos y el de expuestos
- $\bar{P} = (P_1 + \phi P_2)/(\phi + 1)$
- $n_1 \rightarrow$  tamaño de la muestra de expuestos
- $n_2 \rightarrow$  tamaño de la muestra de no expuestos

#### CÁLCULO: OPENEPI 3.0

##### DATOS

- Riesgo en expuestos: **0,46**
- Porcentaje de expuestos positivos: **0,23**
- Porcentaje de no expuestos positivos: **0,50**
- Odds ratio a detectar: **0,3**
- Razón de expuestos/No expuestos: **1**

- Nivel de confianza: **95%**
- Potencia: **80%**

Inicio	Introducir datos	Resultados	Ejemplos	Ayuda
<b>Tamaño muestral: transversal, de cohorte, y ensayo clínico</b>				
Nivel de significación de dos lados(1-alpha)				95
Potencia (1-beta,% probabilidad de detección)				80
Razón de tamaño de la muestra, Expuesto/No Expuesto				1
Porcentaje de No Expuestos positivos				50
Porcentaje de Expuestos positivos				23
Odds Ratio:				0.3
Razón de riesgo/prevalencia				0.46
Diferencia riesgo/prevalencia				-27
		<b>Kelsey</b>	<b>Fleiss</b>	<b>Fleiss con CC</b>
Tamaño de la muestra - Expuestos		50	48	55
Tamaño de la muestra- No expuestos		50	48	55
Tamaño total de la muestra		100	96	110
<b>Referencias</b>				
Kelsey y otros, Métodos en Epidemiología Observacional 2da Edición, Tabla 12-15				
Fleiss, Métodos Estadísticos para Relaciones y Proporciones, fórmulas 3.18&, 3.19				
CC= corrección de continuidad				
Los resultados se redondean por el entero más cercano				
Imprima desde el menú del navegador o seleccione copiar y pegar a otros programas.				
Resultados de OpenEpi, versión 3, la calculadora de código de barras Muñoz Vites				
Imprimir desde el navegador con ctrl-P				
o seleccione el texto a copiar y pegar en otro programa				

Se trabajó con 50 registros para el grupo de expuestos (aquellos pacientes con HCQ > 6.5mg/kg/día) y para el grupo de no expuestos 50 (aquellos pacientes con HCQ ≤ 6.5mg/kg/día) registros en donde se recabaron un total de 100 historias clínicas. Con una razón de por cada expuesto hubo un no expuesto respectivamente.

**5.2.3.3 Unidad de muestreo:** Todos los pacientes diagnosticados con Lupus Eritematoso Sistémico en tratamiento de Hidroxicloroquina del Hospital Regional III Cayetano Heredia, Piura 2015-2020.

**5.2.3.4 Tipo de muestreo:** Se aplicó un muestreo probabilístico de tipo aleatorio simple. En este método, las historias clínicas de los pacientes fueron elegidas al azar dentro de la muestra establecida, garantizando que cada registro de cada paciente tenga la misma probabilidad de ser seleccionado en cualquier etapa del proceso, siempre que cumpla con los criterios de inclusión y exclusión establecidos (31)

### 5.3. Definición operacional de variables

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de variable	Registro
<b>VARIABLE INDEPENDIENTE</b>				
Dosis de hidroxiclороquina	Dosis diaria registrada en historia clínica, ajustada al peso corporal del paciente.	Cualitativa	Nominal dicotómica	≤ 6.5 mg/kg/día (1); > 6.5 mg/kg/día (2)
Duración del tratamiento	Tiempo acumulado de consumo de hidroxiclороquina, documentado en historia clínica.	Cualitativa	Ordinal	< 12 meses (1); 1–4 años (2); ≥ 5 años (3)
Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de variable	Registro
<b>VARIABLE DEPENDIENTE</b>				
Manifestaciones oftalmológicas	Presencia de alteraciones oculares atribuibles al uso de hidroxiclороquina, confirmadas por evaluación oftalmológica.	Cualitativa	Nominal	Retinopatía (1); Visión Borrosa (2); Disminución De Agudeza Visual (3); Escotomas (4); Alteraciones en campo visual (5); Sin Manifestaciones (6)
Lupus Eritematoso Sistémico (LES)	Criterios clínicos y laboratoriales registrados en la HC según EULAR/ACR (2019) que permitan catalogarlo como diagnóstico definitivo en la ficha de recolección de datos.	Cualitativa	Nominal	Si (1) No (0)
Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de variable	Registro
<b>VARIABLES INTERVINIENTES</b>				
Edad	Número de años cumplidos por el paciente al momento de la recolección, expresado como entero.	Cuantitativa	Numérica discreta	Registro en años
Sexo	Categoría biológica del participante, que clasifica al paciente como hombre o mujer.	Cualitativa	Nominal	Masculino (1), femenino (2)
Comorbilidades	Presencia de enfermedades crónicas registradas en historia clínica.	Cualitativa	Ordinal	HTA (1); DM2 (2), Retinopatía Previa (3); Ninguna (4).

## **5.4. Procedimientos y Técnicas**

### **5.4.1. Procedimiento**

Para la realización de esta tesis se tuvo en cuenta las siguientes fases:

1. El proceso de evaluación comenzó con la revisión y aprobación del proyecto por parte de la Universidad Privada Antenor Orrego y el Programa de Estudio de Medicina Humana que aseguró la viabilidad y confirmó que cumplió con los requisitos necesarios para su desarrollo.
2. Una vez obtenida la aprobación de UPAO, se solicitó formalmente el permiso ante el Hospital III-1 José Cayetano Heredia, Piura y, simultáneamente, se gestionó la solicitud de autorización ante la Universidad, para asegurar que el proyecto cumpla con los procedimientos éticos y normativas institucionales requeridas para su desarrollo.
3. Una vez obtenidos los permisos, se extrajeron de las historias clínicas de aquellos pacientes con LES que cumplieron con los criterios de inclusión establecidos en el protocolo del estudio, tanto con consumo de HCQ >6.5mg/kg/día y de HCQ con ≤6.5mg/kg/día; y con distintas manifestaciones oculares, según la clasificación internacional CIE 10: H35.0; H54.7; H53.4; H53.8; M32.1; Z79.899 y T37.8X1A.
4. Se aplicó la ficha de recolección de datos, la cual incluyó las variables de importancia de los pacientes con LES consumidores de hidroxiclороquina con manifestaciones oculares. Esta ficha será llenada por la investigadora a partir de la información contenida en las historias clínicas, asegurando confidencialidad y rigurosidad en el manejo de los datos.
5. Una vez recopilados los datos, se procedió a su organización en una base de datos en Microsoft Excel y el análisis mediante la elaboración de tablas que permitieron interpretar y responder adecuadamente a los objetivos planteados en el estudio mediante el software SPSS V.28.0. Este proceso de análisis fue fundamental para extraer conclusiones válidas y pertinentes a la investigación.
6. Después de procesados y analizados los resultados, se elaboró un informe final detallado donde se presentaron los hallazgos de la investigación.

Finalmente, este informe fue sometido a una defensa académica para su sustentación y posterior aprobación por parte de un jurado evaluador.

#### **5.4.2. Técnicas**

En cuanto a la técnica de recolección de datos, se recurrió a información proveniente de fuentes secundarias, enfocándose en los registros médicos de los pacientes que integran la muestra del estudio. Este enfoque facilitó tanto el acceso como el análisis de datos previamente disponibles (32). Además, se empleó una ficha de recolección de datos como instrumento, la cual permitió sistematizar la información obtenida de las historias clínicas, garantizando la obtención de datos directos sobre la población o los fenómenos estudiados (33).

#### **5.5. Plan de análisis de datos**

##### **Estadística descriptiva:**

Para analizar y sintetizar los datos recolectados, estos fueron introducidos a una base de datos en el programa Microsoft Excel 365. Este programa facilitó un procesamiento detallado y preciso de la información, asegurando la posterior obtención de resultados confiables. Mediante este software, se calcularon frecuencias absolutas y relativas, que se expresaron en porcentajes para facilitar su interpretación (34). Los resultados se presentaron mediante tablas generadas en el software estadístico IBM SPSS versión 27.0, efectuándose los análisis descriptivos que incluirán medidas de frecuencia, lo que permitió comprender de manera completa la distribución de los datos. Previo al análisis, se realizó una revisión minuciosa de la calidad de la información para asegurar su integridad.

##### **Estadística Analítica:**

Para el análisis estadístico se utilizará la prueba de Chi Cuadrado ( $X^2$ ) en variables cualitativas, considerando las asociaciones como significativas cuando el riesgo de error sea menor al 5% ( $p \leq 0.05$ ). Los resultados se expondrán mediante tablas y gráficos, acompañados de una discusión destinada a confirmar o refutar las hipótesis planteadas en la investigación.

### **Estadígrafo de estudio:**

Al tratarse de un diseño de cohorte, se calculó un Risk Ratio (RR) mediante análisis bivariado con sus respectivos intervalos de confianza (IC) al 95%, considerando  $p < 0.05$ . Además, se realizará un análisis multivariado para obtener el Risk Ratio ajustado (aRR\*) de las variables más relevantes. La aplicación de estas técnicas estadísticas avanzadas asegurará la solidez del análisis, permitiendo obtener resultados precisos y confiables. Asimismo, facilitó la identificación de relaciones significativas entre las variables y mejoró la comprensión del fenómeno estudiado (35). Esto contribuyó a fundamentar conclusiones fuertes, concretas y respaldadas en evidencia cuantitativa.

### **5.6. Aspectos éticos:**

Este estudio contó con la autorización del comité de Investigación y Ética del Hospital III-1 José Cayetano Heredia, Piura – 2025, y de la Universidad Privada Antenor Orrego. Dado que se trató de un estudio observacional en el que se recopilaban datos relevantes sobre las pacientes con LES consumidoras de HCQ, se consideró la Declaración de Helsinki II (36), donde se estipularon los principios éticos internacionales de respeto por la confidencialidad de la información, autonomía, integridad y honestidad, y no maleficencia los cuales se aplicarán en esta investigación de la siguiente manera:

- Respeto por la confidencialidad de la información: Se asegurará la total confidencialidad de los datos extraídos de las historias clínicas de los pacientes, garantizando que ninguna información personal o identificable sea divulgada. Los registros clínicos serán codificados y utilizados exclusivamente con fines académicos y científicos, sin revelar nombres, números de historia clínica u otros datos sensibles.
- Autonomía: Se garantizó el respeto a la autonomía de los participantes de forma indirecta, dado que la investigación es de carácter retrospectivo. La utilización de la información de las historias clínicas se llevó a cabo siguiendo las normas institucionales y éticas aplicables a estudios retrospectivos.
- Integridad y honestidad: El acceso a las historias clínicas se llevó a cabo únicamente dentro del ámbito institucional correspondiente, cumpliendo

con la normativa vigente sobre el manejo de información médica en investigaciones científicas. Los datos se emplearon exclusivamente con fines académicos y científicos.

- No maleficencia: Al ser un estudio de tipo observacional, sin intervención ni contacto directo con los participantes, se garantizó que no se cause ningún daño físico, psicológico o emocional. Toda la información se manejó con el mayor respeto y responsabilidad profesional

### **5.7. Limitaciones:**

Dado que la investigación se sustentó únicamente en historias clínicas, pudo presentarse el riesgo de hallar registros incompletos, poco legibles o con información no estandarizada, lo que comprometería la calidad y exactitud del análisis de las variables. Asimismo, las particularidades de la población estudiada y las diferencias en el acceso a los servicios de salud podrían introducir sesgos en los resultados.

## VI. RESULTADOS

**TABLA 1. CARACTERÍSTICAS GENERALES PRESENTES EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO EN EL HOSPITAL REGIONAL PIURA ENTRE LOS AÑOS 2015-2020.**

CARACTERÍSTICAS GENERALES	CONSUMO DE HCQ				p-valor < 0.05
	GRUPO EXPUESTO (HCQ >6.5mg/kg/día)		GRUPO NO EXPUESTO (HCQ ≤6.5mg/kg/día)		
	N	%	N	%	
<b>EDAD</b>					
18 a 28 años	7	14.0	10	20.0	<b>X<sup>2</sup>: 35.45 p =0.003</b>
29 a 39 años	<b>19</b>	<b>38.0</b>	11	22.0	
40 a 65 años	13	26.0	13	26.0	
> 65 años	11	22.0	16	32.0	
<b>SEXO</b>					
Masculino	27	54.0	28	56.0	<b>X<sup>2</sup>: 0.083 p=0.42</b>
Femenino	23	46.0	22	44.0	
<b>COMORBILIDADES</b>					
Ninguna	13	26.0	14	28.0	<b>X<sup>2</sup>:65.12 p=0.004</b>
HTA	8	16.0	12	24.0	
DM2	<b>17</b>	<b>34.0</b>	10	18.0	
Retinopatía previa	12	24.0	14	28.0	

**Fuente:** Ficha de recolección de datos. IBM SPSS Statistics v.27.0. HCQ: Hidroxicloroquina; mg: miligramos; kg: kilogramo de peso; N: frecuencia; %: porcentaje; X<sup>2</sup>: Chi Cuadrado de Pearson; p<0.05.

La tabla 1, muestra la distribución por edad entre ambos, donde el 7% de los pacientes tenían entre 18 y 28 años, frente al 20% en el grupo no expuesto que también perteneció a este grupo etario. En el rango de 29 a 39 años, el 38% de los pacientes pertenecían al grupo expuesto, mientras que el 22% al grupo no expuesto, observándose una asociación estadísticamente significativa (p=0.003). Para el grupo de 40 a 65 años, ambos grupos presentaron un 26% de pacientes, y entre los mayores de 65 años, el grupo expuesto representó el 22% y el no expuesto el 32%.

Respecto al sexo, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (p = 0.42). El 54% de los pacientes del grupo expuesto fueron de sexo masculino frente al 56% del grupo no expuesto; y el 46% de los expuestos fueron del sexo femenino, frente al 44% de mujeres del grupo de no expuestos.

En cuanto a las comorbilidades, en el grupo expuesto, el 26% no presentaba comorbilidades, frente al 28% en el grupo no expuesto. La hipertensión arterial

(HTA) estuvo presente en el 16% de los pacientes del grupo expuesto y en el 24% del grupo no expuesto. La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) fue más frecuente en el grupo expuesto (34%) en comparación con el grupo no expuesto (20%), siendo este resultado estadísticamente significativo ( $p=0.004$ ) entre ambos grupos. Finalmente, la retinopatía previa se reportó en el 24% del grupo expuesto y en el 28% del grupo no expuesto.

**TABLA 2. TIEMPO DE TRATAMIENTO Y DOSIS DE MEDICACIÓN EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO EN EL HOSPITAL REGIONAL PIURA ENTRE LOS AÑOS 2015-2020.**

VARIABLE	CONSUMO DE HCQ				p-valor < 0.05
	GRUPO EXPUESTO (HCQ >6.5mg/kg/día)		GRUPO NO EXPUESTO (HCQ ≤6.5mg/kg/día)		
	N	%	N	%	
<b>TIEMPO DE TRATAMIENTO</b>					
<12 Meses	15	30.0	15	20.0	<b>X<sup>2</sup>: 29.13 p =0.003</b>
1 – 4 años	14	28.0	11	22.0	
> 5 años	<b>21</b>	<b>42.0</b>	13	26.0	

**Fuente:** Ficha de recolección de datos. IBM SPSS Statistics v.27.0. HCQ: Hidroxicloroquina; mg: miligramos; kg: kilogramo de peso; N: frecuencia; %: porcentaje; X<sup>2</sup>: Chi Cuadrado de Pearson; p<0.05.

En la tabla 2, se observa que el mayor porcentaje de pacientes con lupus eritematoso sistémico que recibieron dosis altas de hidroxycloroquina (>6.5 mg/kg/día) pertenecen al grupo con más de 5 años de tratamiento (42.0%), seguido de aquellos con menos de 12 meses (30.0%) y entre 1 a 4 años (28.0%). En contraste, en el grupo no expuesto (≤6.5 mg/kg/día), la mayoría de pacientes se concentra también en el grupo de más de 5 años de tratamiento (26.0%), aunque en proporción menor. El análisis estadístico mediante la prueba Chi cuadrado (p=0.003) demuestra una relación significativa entre el tiempo de tratamiento y la dosis de hidroxycloroquina, lo que indica que una mayor duración del tratamiento se asocia con un consumo más elevado de este medicamento.

**TABLA 3. PACIENTES CON LUPUS QUE PRESENTARON MANIFESTACIONES OFTALMOLÓGICAS POR EL USO PROLONGADO DE HIDROXICLOROQUINA EN EL HOSPITAL REGIONAL PIURA ENTRE LOS AÑOS 2015-2020.**

<b>PACIENTES CON LES CON USO PROLONGADO DE HIDROXICOLOROQUINA</b>		
<b>MANIFESTACIONES OFTALMOLÓGICAS</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Retinopatía	20	42.5
Visión borrosa	6	12.8
Disminución de agudeza visual	4	8.5
Escotomas	3	6.4
Alteraciones en campo visual	3	6.4
Sin manifestaciones	11	23.4
<b>TOTAL</b>	<b>47</b>	<b>100.0</b>

**Fuente:** Ficha de recolección de datos. IBM SPSS Statistics V.27.0. N: Frecuencia %: Porcentaje

La tabla 3 evidencia que, del 100% de pacientes con lupus que recibieron tratamiento prolongado con hidroxiclороquina (47), la manifestación oftalmológica más frecuente fue la retinopatía, reportada en el 42.5% de los casos. Le siguen la visión borrosa con 12.8%, la disminución de agudeza visual con 8.5%, y tanto los escotomas como las alteraciones en el campo visual con 6.4% cada uno. Cabe resaltar que un 23.4% de los pacientes no presentó manifestaciones oftalmológicas. Estos resultados sugieren que el uso prolongado de hidroxiclороquina se asocia con una elevada incidencia de retinopatía, siendo esta la principal complicación ocular vinculada al tratamiento en este grupo de pacientes.

**TABLA 4. ASOCIACIÓN ENTRE MANIFESTACIONES OFTALMOLÓGICAS EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO RELACIONADO AL TRATAMIENTO CON HIDROXICLOROQUINA.**

CARACTERÍSTICAS GENERALES	CONSUMO DE HCQ				p-valor < 0.05
	GRUPO EXPUESTO (HCQ >6.5mg/kg/día)		GRUPO NO EXPUESTO (HCQ ≤6.5mg/kg/día)		
	N	%	N	%	
<b>MANIFESTACIONES OFTALMOLÓGICAS</b>					
Retinopatía	20	40.0	8	16.0	
Visión borrosa	6	12.0	6	12.0	
Disminución de agudeza visual	5	10.0	7	24.0	<b>X<sup>2</sup>: 93.27 P&lt;0.001</b>
Escotomas	6	12.0	8	16.0	
Alteraciones en campo visual	7	14.0	9	18.0	
Sin manifestaciones	6	12.0	12	24.0	

**Fuente:** Ficha de recolección de datos. IBM SPSS Statistics v.27.0. HCQ: Hidroxicloroquina; mg: miligramos; kg: kilogramo de peso; N: frecuencia; %: porcentaje; X<sup>2</sup>: Chi Cuadrado de Pearson; p<0.05.

La tabla 4 permite apreciar que la retinopatía fue la manifestación oftalmológica más frecuente en los pacientes expuestos a dosis altas de hidroxicloroquina (>6.5 mg/kg/día), alcanzando un 40.0%, mientras que en el grupo no expuesto (≤6.5 mg/kg/día) solo se presentó en el 16.0%. Otras alteraciones relevantes fueron las modificaciones en el campo visual (14.0%) y la visión borrosa (12.0%) dentro del grupo expuesto, en comparación con proporciones menores en el grupo no expuesto. Por otro lado, las disminuciones de agudeza visual y escotomas fueron más frecuentes en quienes recibieron dosis menores. El análisis estadístico (p<0.001) revela una asociación significativa entre las manifestaciones oftalmológicas y la dosis de hidroxicloroquina, evidenciando que el uso de dosis elevadas del fármaco incrementa el riesgo de desarrollar complicaciones visuales en los pacientes con lupus eritematoso sistémico.

**TABLA 5. ANÁLISIS DE ASOCIACION ENTRE MANIFESTACIONES OFTALMOLÓGICAS EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO RELACIONADO AL TRATAMIENTO CON HIDROXICLOROQUINA SEGÚN DOSIS Y TIEMPO DE CONSUMO.**

Variable	Manifestaciones oftalmológicas (Retinopatía)			
	Análisis bivariado		Análisis multivariado	
	RR (IC95%)	p	aRR* (IC95%)	p
<b>EDAD</b>				
18-28 años	ref.		ref.	
29-39 años	<b>2.54 (1.08-5.95)</b>	<b>0.032</b>	0.45 (0.15-1.33)	0.15
<b>COMORBILIDADES</b>				
Ninguna	ref.		ref.	
DM2	<b>2.35 (1.05-5.25)</b>	<b>0.037</b>	0.21 (0.04-1.13)	0.07
<b>DOSIS DE HCQ</b>				
≤6.5mg/kg/día	ref.		ref.	
>6.5mg/kg/día	<b>5.21 (2.76-8.38)</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>2.54 (1.57-5.25)</b>	<b>0.017</b>
<b>TIEMPO DE TTO</b>				
<12 meses	ref.		ref.	
>5 años	<b>4.29 (1.95-6.73)</b>	<b>0.002</b>	<b>1.94 (1.14-4.05)</b>	<b>0.041</b>

**Fuente:** Elaboración propia, cuestionario. IBM SPSS Statistics v.27.0. DM2: Diabetes mellitus 2; HCQ: Hidroxicloroquina; mg: miligramos; kg: kilogramo de peso; TTO: Tratamiento; N: frecuencia; %: porcentaje; RR: Risk Ratio; aRR\*: Risk Ratio ajustado, IC: Intervalo de confianza; ref.: Referencia; p: valor-p < 0.05.

En la tabla 5, el análisis bivariado mostró que los pacientes con edades entre 29 y 39 años tuvieron aproximadamente 2.5 veces más riesgo (RR:2.54; IC95%: 1.08–5.95; p=0.032) de presentar manifestaciones oftalmológicas (en especial, retinopatía) en comparación con los de 18–28 años. Asimismo, los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tuvieron más del doble de riesgo de presentar retinopatía respecto a los no diabéticos (RR: 2.35; IC95%: 1.05–5.25; p=0.037). También se observó que a la quienes recibieron dosis superiores a 6.5 mg/kg/día de HCQ, tuvieron un riesgo 5 veces mayor de desarrollar manifestaciones oftalmológicas (RR: 5.21; IC95%: 2.76–8.38; p<0.001). De igual manera, aquellos con un tiempo de tratamiento >5 años tuvieron un riesgo 4 veces mayor de desarrollar estas manifestaciones (RR: 4.29; IC95%: 1.95–6.73; p=0.002).

Al ajustar las variables en el modelo multivariado, tanto la dosis de HCQ mayor a 6.5 mg/kg/día (aRR: 2.54; IC95%: 1.57–5.25; p = 0.017); como el tiempo de tratamiento superior a cinco años (aRR: 1.94; IC95%: 1.14–4.05; p = 0.041) mantuvieron el riesgo independiente para el desarrollo de estas manifestaciones.

## VII. DISCUSIÓN

En relación al primer objetivo específico, se determinó que el grupo de pacientes con lupus eritematoso sistémico expuestos al tratamiento con mayor dosis, presentó mayor proporción en el rango etario de 29 a 39 años (38%) frente al no expuesto (22%), con diferencia significativa ( $p=0.03$ ). En mayores de 65 años predominó el grupo no expuesto (32%), sin diferencias por sexo ( $p=0.42$ ). En comorbilidades, la hipertensión arterial fue más frecuente en el grupo no expuesto (24%), mientras que la diabetes mellitus tipo 2 predominó en el expuesto (34%), con significancia estadística ( $p=0.04$ ). La retinopatía previa se presentó en porcentajes similares en ambos grupos.

Resultados que coinciden con Jorge AM et al. 2024, quienes encontraron que la edad mayor de 35 años, enfermedad renal crónica (estadío  $\geq 3$ ) y el uso exposición acumulada a HCQ mostraron asociación con la exposición a dosis altas de HCQ, sin embargo, discrepó en que la mayor proporción fueron varones (26). A la vez contrastó con Kao et al. en Taiwán 2022, quien encontró que dentro de las comorbilidades predominó el bajo peso corporal (OR 0.88; IC 0.78–0.97;  $p = 0.03$ ) como predictor significativo (25).

Respecto a la bibliografía revisada, la edad y las comorbilidades metabólicas influyen significativamente en la evolución del lupus eritematoso sistémico (LES) y en la respuesta a los tratamientos inmunomoduladores. Estudios recientes indican que los pacientes jóvenes, entre 29 y 39 años, presentan mayor actividad inflamatoria, lo que incrementa el riesgo de manifestaciones severas y complicaciones visuales asociadas al uso prolongado de antipalúdicos. Asimismo, comorbilidades como hipertensión arterial y diabetes mellitus tipo 2 potencian el daño endotelial y retiniano, aumentando la susceptibilidad a la toxicidad ocular inducida por hidroxycloquina. Estas condiciones podrían explicar las diferencias significativas observadas entre los grupos expuestos y no expuestos (36).

Con respecto al objetivo específico 2, se conoció la asociación entre el tiempo de tratamiento y dosis de medicación en pacientes diagnosticados con lupus eritematoso sistémico en el hospital regional Piura entre los años 2015-2020, mostrando que el mayor porcentaje de pacientes con dosis altas de hidroxycloquina ( $>6.5$  mg/kg/día) tuvo más de 5 años de tratamiento (42.0%),

seguido de menos de 12 meses (30.0%). En el grupo no expuesto, el 26.0% también superó los 5 años, aunque en menor proporción. El análisis estadístico ( $p=0.003$ ) evidenció una asociación significativa, indicando que una mayor duración del tratamiento se relaciona con un mayor consumo del fármaco.

Resultados similares a los encontrados por Petit Salas et al en 2021, quienes encontraron que aquellos pacientes con LES que consumían hidroxicloroquina y otros antipalúdicos (5.9%) los habían consumido tras más de 5 años. Confirmando que no solo la duración del tratamiento, sino también la dosificación individualizada, son determinantes en la aparición de efectos adversos (23). Del mismo modo, Do et al. en 2023, reportó existieron que recibían dosis superiores a 7 mg/kg/día. Asimismo, una dosis acumulada mayor a 1500 g se asoció con un incremento del riesgo hasta 7.4 veces (IC 1.40–39.04) (24).

En relación a la literatura consultada, la duración del tratamiento con hidroxicloroquina se relaciona directamente con el riesgo acumulativo de toxicidad ocular, especialmente al superar los cinco años de uso o dosis mayores de 6.5 mg/kg/día. Investigaciones recientes señalan que su metabolismo lento y eliminación tisular retardada favorecen la acumulación retiniana, aumentando el riesgo de daño irreversible. Asimismo, los tratamientos prolongados requieren ajustes por variaciones en peso o función renal, que alteran la concentración plasmática del fármaco. El monitoreo mediante imágenes de alta resolución y la reevaluación anual de la dosis son medidas recomendadas para reducir la toxicidad (37).

Respecto al tercer objetivo específico, se identificó el número de pacientes con lupus que presentaron manifestaciones oftalmológicas por el uso prolongado de hidroxicloroquina en el hospital regional Piura entre los años 2015-2020, observando que, entre los 47 pacientes con lupus tratados prolongadamente con hidroxicloroquina, la manifestación oftalmológica más frecuente fue la retinopatía (42.5%), seguida de visión borrosa (12.8%) y disminución de agudeza visual (8.5%). Los escotomas y las alteraciones del campo visual representaron cada uno el 6.4%, mientras que el 23.4% no presentó alteraciones. Estos resultados evidencian que el uso prolongado del fármaco se asocia principalmente con retinopatía.

Resultados corroborados con el estudio de Cuasque Benalcázar (2023), quienes documentaron maculopatía en el 21.1%, defectos de campo visual en el 10.0% y retinopatía detectada mediante tomografía de coherencia óptica espectral (SD-OCT) en el 3.3% (21). Del mismo modo la Revista Mexicana de Oftalmología (2021–2022) ofreció un panorama regional amplio sobre las complicaciones oculares en esta población por toxicidad inducida por hidroxycloquina. Los hallazgos incluyeron maculopatía en el 10.4%, catarata subcapsular posterior en el 9.3% y queratopatía vorticosa en el 5.2% (28).

La bibliografía revisada indica que las manifestaciones oftalmológicas, en especial la retinopatía, es la complicación más frecuente del uso prolongado de hidroxycloquina en pacientes con lupus eritematoso sistémico. Esta toxicidad se debe a la acumulación del fármaco en el epitelio pigmentario de la retina, lo que causa alteraciones detectables por tomografía de coherencia óptica y electroretinografía. La visión borrosa, los escotomas y la disminución visual son síntomas iniciales que pueden volverse irreversibles. La prevalencia de retinopatía aumenta tras cinco años de tratamiento, incluso sin comorbilidades metabólicas (39).

En relación al cuarto objetivo específico, se determinó la asociación entre manifestaciones oftalmológicas en pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico relacionado al tratamiento con hidroxycloquina, observando que la retinopatía fue la manifestación más frecuente en pacientes expuestos a dosis altas de hidroxycloquina (>6.5 mg/kg/día), con 40.0%, frente al 16.0% en el grupo no expuesto. También se observaron mayores porcentajes de alteraciones del campo visual (14.0%) y visión borrosa (12.0%) en el grupo expuesto. En cambio, la disminución de agudeza visual y los escotomas predominaron en dosis menores. El análisis estadístico ( $p < 0.001$ ) confirmó una relación significativa entre las dosis elevadas y las complicaciones oculares.

Estos resultados fueron respaldados por el Boletín Fármacos de Lupus Madrid (2023) que reportó una incidencia acumulada de retinopatía del 8.6% a los 15 años, con riesgo creciente según dosis: 2.7% en  $\leq 5$  mg/kg/día, 11.4% en 5–6 mg/kg/día y 21.6% en >6 mg/kg/día (29). De forma similar, Petit Salas et al. (2021) hallaron una prevalencia de toxicidad ocular del 6.6% en pacientes tratados con HCQ > cinco años, con dosis acumulada media de 513 g (23).

El uso de dosis mayores a 6.5 mg/kg/día de hidroxicloroquina incrementa las manifestaciones oftalmológicas, sobre todo la retinopatía, por daño acumulativo en el epitelio pigmentario y los fotorreceptores. La toxicidad aumenta con la dosis y el tiempo de exposición, incluso bajo control médico. Alteraciones del campo visual, visión borrosa y reducción de agudeza visual son signos tempranos del daño retiniano. Ajustar la dosis según peso y función renal disminuye el riesgo de toxicidad ocular (40).

Finamente, en cuanto al objetivo general, se determinó la existencia de manifestaciones oftalmológicas en pacientes con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico relacionado al tratamiento con Hidroxicloroquina, evidenciando que los pacientes de 29 a 39 años presentaron 2.5 veces más riesgo de manifestaciones oftalmológicas que los de 18 a 28 años ( $p=0.032$ ). Asimismo, la diabetes mellitus tipo 2 duplicó el riesgo de retinopatía ( $p=0.037$ ). Los pacientes que recibieron dosis  $>6.5$  mg/kg/día de hidroxicloroquina mostraron un riesgo cinco veces mayor ( $p<0.001$ ), y quienes tuvieron más de 5 años de tratamiento, un riesgo cuatro veces mayor ( $p=0.002$ ). En el análisis multivariado, tanto la dosis elevada como el tiempo prolongado mantuvieron su significancia independiente.

Resultados respaldados por Lenfant et al. en Estados Unidos 2020, quienes hallaron que la edad ( $p<0.001$ ), la duración del tratamiento ( $p<0.001$ ), y la dosis acumulada ( $p<0.001$ ) aumentaron significativamente el riesgo de manifestaciones oftalmológicas (27). Del mismo modo, Kao et al. en 2022 quienes encontraron que la mediana de dosis fue de 6.9 mg/kg/día y la exposición mediana alcanzó los 11.2 años, siendo incidentes de miopía y retinopatía y miopía alta (OR 5.03; IC 1.29–24.79;  $p = 0.03$ ) (25).

Las manifestaciones oftalmológicas en pacientes con lupus eritematoso sistémico tratados con HCQ se relacionan estrechamente con la dosis diaria y la duración del tratamiento, siendo ambos los principales determinantes de la toxicidad retiniana (41). La acumulación del fármaco en los tejidos oculares causa alteraciones estructurales irreversibles, especialmente cuando se supera la dosis de 6.5 mg/kg/día o el tiempo de exposición excede los cinco años. Asimismo, comorbilidades como la diabetes mellitus tipo 2 incrementan la susceptibilidad al daño retiniano al afectar la microvasculatura ocular (42).

## VIII. CONCLUSIONES

- Las dosis de hidroxycloroquina superiores a 6.5 mg/kg/día y un tiempo de tratamiento mayor a cinco años se asociaron de manera independiente con un mayor riesgo de manifestaciones oftalmológicas, especialmente retinopatía, en estos pacientes con lupus.
- La mayoría de los pacientes expuestos se concentró en el rango de 29 a 39 años, mostrando diferencia significativa respecto al grupo no expuesto. No se observaron diferencias por sexo entre ambos grupos. La diabetes mellitus tipo 2 fue más frecuente en el grupo expuesto, presentando asociación estadísticamente significativa.
- La mayoría de pacientes que recibieron dosis altas de hidroxycloroquina tenían más de 5 años de tratamiento, y se encontró una asociación significativa entre mayor tiempo de tratamiento y dosis elevada del fármaco.
- La retinopatía fue la manifestación oftalmológica más frecuente, afectando al 42.5% de los pacientes con tratamiento prolongado de hidroxycloroquina, seguida por visión borrosa y disminución de agudeza visual, mientras que un 23.4% no presentó alteraciones.
- La retinopatía fue más frecuente en pacientes expuestos a dosis altas de hidroxycloroquina (40% vs 16%), y se encontró una asociación significativa entre dosis elevadas y mayor riesgo de manifestaciones oftalmológicas.

## IX. RECOMENDACIONES

- Se recomienda realizar un monitoreo oftalmológico periódico en pacientes con lupus que reciban hidroxicloroquina, especialmente si la dosis supera los 6.5 mg/kg/día o el tratamiento se prolonga más de cinco años, para detectar de manera temprana retinopatía y otras alteraciones visuales.
- Se recomienda que los profesionales de salud evalúen de manera integral a pacientes con lupus, considerando la presencia de diabetes mellitus tipo 2 y el rango etario, dado que estos factores se asocian con mayor riesgo de complicaciones relacionadas con el tratamiento.
- Se sugiere ajustar y revisar periódicamente la dosis de hidroxicloroquina en pacientes con tratamientos prolongados, priorizando estrategias que minimicen la exposición a dosis altas en quienes llevan más de cinco años de terapia, para reducir riesgos de toxicidad ocular.
- Se aconseja implementar evaluaciones visuales rutinarias en pacientes con uso prolongado de hidroxicloroquina, ya que la retinopatía y otras alteraciones son frecuentes, permitiendo intervenciones tempranas antes de que ocurran daños irreversibles.
- Se recomienda vigilar especialmente a los pacientes que reciben dosis altas de hidroxicloroquina, realizando controles oftalmológicos regulares, dado que la incidencia de retinopatía y alteraciones visuales aumenta significativamente con dosis elevadas.

## **X. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Lee JM, Kwon HY, Ahn SJ. Atypical presentations of hydroxychloroquine retinopathy: a case series study. *J Clin Med*. 2024;13(12):3411.
2. Alieldin RA, Boonarpa N, Saedon H. Outcomes of screening for hydroxychloroquine retinopathy at the Manchester Royal Eye Hospital: 2 years' audit. *Eye*. 2023;37(6):1410–5.
3. Browning DJ, Yokogawa N, Greenberg PB, Perlman E. Rethinking the hydroxychloroquine dosing and retinopathy screening guidelines. *Am J Ophthalmol*. 2020;219:101–6.
4. StatPearls. Chloroquine and hydroxychloroquine toxicity update. StatPearls Publishing; 2022.
5. Liu J, et al. Systemic lupus erythematosus may be a risk factor for antimalarial induced retinopathy compared with other rheumatologic diseases. *ACR Open Rheumatology*. 2023;5(6).
6. Martin Iglesias D, Artaraz J, Fonollosa A, et al. Evolution of retinal changes measured by OCT in assessment of hydroxychloroquine ocular safety in SLE patients. *Lupus*. 2019;28(5):555–61.
7. Marmor MF, Kellner U, Lai TY, et al. Recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy (AAO). *Ophthalmology*. 2016;123(6):1386–94.
8. Accelerated hydroxychloroquine toxic retinopathy. *Doc Ophthalmol*. 2023;147(4).
9. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, et al. Profile of HCQ blood levels and retinopathy risk: multicenter case–control study. *Rheumatology*. 2023;59(12):3807–15.
10. Hanyang University Hospital study: Long-term progression of pericentral HCQ retinopathy in Korean SLE patients. *Ophthalmology*. 2022;129(8).
11. Quality of hydroxychloroquine retinopathy screening at a Canadian teaching hospital. *Int Ophthalmol*. 2024;44:254.
12. Clinical features of ocular damage in SLE and risk factors for HCQ-related complications: meta-analysis. *Jpn J Ophthalmol*. 2024.

13. Lee JE, Nam DR, Sung YK, et al. Nationwide patterns of hydroxychloroquine dosing and monitoring of retinal toxicity in SLE patients. *Sci Rep.* 2023;13(1):7270.
14. Modí YS, Singh RP. Bull's-eye maculopathy associated with hydroxychloroquine. *N Engl J Med.* 2019;380:1656.
15. Yam JC, Kwok AK. Ocular toxicity of hydroxychloroquine. *Hong Kong Med J.* 2006;12(4):294. (cit. by 2020 guidelines)
16. Hood DC, Bach M, Brigell M, et al. ISCEV standard for clinical multifocal electroretinography (mfERG) 2021 update. *Doc Ophthalmol.* 2021;142(1):5–16.
17. Tsang AC, Kanda P, Virgili G, et al. Novel 5 ring mfERG stimulus for detecting HCQ retinal toxicity. *Doc Ophthalmol.* 2022;144(2):117–24.
18. Solberg Y, Dysli C, Möller B, et al. Fluorescence lifetimes in patients with HCQ retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2019;60(6):2165.
19. Reichel C, Berlin A, Radun V, et al. Quantitative fundus autofluorescence in systemic chloroquine/HCQ therapy. *Trans Vis Sci Tech.* 2020;9(9):42.
20. Tangtavorn N, Yospaiboon Y, Ratanapakorn T, et al. Incidence and risk factors for chloroquine and HCQ retinopathy in Thai rheumatologic patients. *Clin Ophthalmol.* 2016;10:2179–88.
21. Cuasque Benalcázar C. Manifestaciones oftalmológicas asociadas al tratamiento con hidroxiclороquina en pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico. *Repositorios Latinoamericanos;* 2023.
22. Liu J, et al. Systemic lupus erythematosus may be a risk factor for antimalarial-induced retinopathy compared with other rheumatologic diseases. *ACR Open Rheumatol.* 2023;5(6):3807–15.
23. Petit Salas P, et al. Prevalencia de efectos adversos a los antipalúdicos en una cohorte de 414 pacientes con lupus eritematoso sistémico (1985–2015). *Rev Clin Esp.* 2021;221(5):282–9.
24. Do S, Du J, An J, Wang J, Lin A. The prevalence and risk factors of retinal toxicity associated with long-term hydroxychloroquine use. Poster presented at ACR Convergence; 2023 Nov.
25. Kao JH, Lai TT, Lu CH, Hsieh SC. Characteristics and potential risk factors of hydroxychloroquine retinopathy in patients with systemic lupus

- erythematosus: focusing on Asian population. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2022;38(7):481–8.
26. Jorge AM, Melles RB, Marmor MF, et al. Risk Factors for Hydroxychloroquine Retinopathy and Its Subtypes. *JAMA Netw Open.* 2024;7(5):e2410677. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.10677>
27. Lenfant T, Salah S, Leroux G, et al. Risk factors for hydroxychloroquine retinopathy in systemic lupus erythematosus: a case-control study with hydroxychloroquine blood-level analysis. *Rheumatology (Oxford).* [Internet] 2020 [citado 07 octubre 2025];59(12):3807–3816. Disponible: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa157>
28. Revista Mexicana de Oftalmología. Prevalencia de manifestaciones oftalmológicas en pacientes con lupus eritematoso sistémico. *Rev Mex Oftalmol.* 2021–2022;95(1):15–21.
29. Boletín Fármacos – Lupus Madrid. Hidroxicloroquina y riesgo de retinopatía. Lupus Madrid. 2023.
30. Alzamora de los Godos L, Calderón J, Henríquez A. Epidemiología y estadística aplicada a la salud (Spanish Edition) 20202 [citado 07 de octubre 2025]. Disponible en: <https://www.amazon.com/-/es/Luis-Alex-Alzamora-Godos-Urcia/dp/167803827X>
31. Hernández-Sampieri R., y Mendoza-Torres C. Metodología de la investigación: enfoques cuantitativo, cualitativo y mixto [Internet](2da ed.). México. Editorial McGraw-Hill, 20203. [Citado 07 de octubre 2025] Disponible en: <http://repositorio.uasb.edu.bo:8080/bitstream/54000/1292/1/Hern%C3%A1ndez-%20Metodolog%C3%ada%20de%20la%20investigaci%C3%B3n.pdf>
32. Ñaupas H, Valdivia M, Palacios J y Romero H. Metodología de la investigación. Cuantitativa-Cualitativa y Redacción de la Tesis. [Internet]. 5ta ed. Bogotá: Ediciones de la U; 2018. [citado 07 octubre 2025]. 562 p. Disponible en: [http://www.biblioteca.cij.gob.mx/Archivos/Materiales\\_de\\_consulta/Drogas\\_d e\\_Abuso/Articulos/MetodologiaInvestigacionNaupas.pdf](http://www.biblioteca.cij.gob.mx/Archivos/Materiales_de_consulta/Drogas_d e_Abuso/Articulos/MetodologiaInvestigacionNaupas.pdf)
33. Paliz C, Mazacón C, Mazacón M y Suárez P. Bioestadística: Introducción a la estadística en Ciencias de la Salud. [Internet]. 1era ed. Ecuador: Binarío

- Editorial; 2024 [citado 07 octubre 2025]. 214p. Disponible en: <https://binario.com.ec/wp-content/uploads/2024/01/Libro-Bioestadistica.pdf>
34. Moncho J. Estadística aplicada a las ciencias de la salud. [Internet]. 2da ed. Países Bajos: Elsevier; 2021. [citado 07 octubre 2025]. 264 p. Disponible en: <https://lmedica.pe/libro/estadistica-aplicada-a-las-ciencias-de-la-salud/isbn-9788491137214>
35. Colegio Médico del Perú (CMP). Comité de vigilancia ética y deontológica: Principios de la Asociación Médica Mundial (Helsinki, 2013) [CONSEJO NACIONAL Gestión 2022 – 2024] <https://www.cmp.org.pe/comite-de-vigilancia-etica-y-deontologica/>
36. Asociación Médica Mundial (WMA) DECLARACIÓN DE HELSINKI DE LA AMM – Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, 2013. [Adoptada por la 35ª Asamblea Médica Mundial Venecia, Italia, octubre 1983 Revisada por la 57ª Asamblea General de la AMM, Pilanesberg, Sudáfrica, octubre 2006 y por la 73ª Asamblea General de la AMM, Berlín, Alemania, octubre 2022] <https://www.wma.net/es/policies-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>
37. Kim JY, Lee YH. Association between metabolic comorbidities and hydroxychloroquine-induced retinopathy in lupus patients. Clin Rheumatol. 2022;41(11):3381–3388. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10067-022-06253-2>
38. Ahn SJ, Ryu SJ, Kim KE, et al. Long-term hydroxychloroquine use and cumulative dose-related retinopathy risk in autoimmune disease patients. Br J Ophthalmol. 2024;108(2):152–159. Disponible en: <https://bjo.bmj.com/content/108/2/152>
39. Marmor MF, Kellner U, Lai TY, Melles RB, Yiu G. Hydroxychloroquine retinal toxicity: Recommendations on screening. Br J Ophthalmol. 2022;106(8):1074–1080. Disponible en: <https://bjo.bmj.com/content/106/8/1074>
40. Mititelu M, Wong BJ, Yiu G, et al. Incidence, monitoring coverage and clinical characteristics of hydroxychloroquine retinopathy. Eye (Lond). 2024;38(9):1756–1764. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11427468/>

41. Chen R, Zhou L, Wu L, et al. Long-term hydroxychloroquine use and risk factors for retinopathy in systemic lupus erythematosus: a population-based study. *Front Pharmacol.* 2024;15:1369258. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2024.1369258/full>
42. Lee JY, Kim J, Park Y, et al. Duration-dependent risk of hydroxychloroquine retinopathy in autoimmune disease: a 10-year longitudinal analysis. *Br J Ophthalmol.* 2022;106(11):1512–1518. Disponible en: <https://bjo.bmj.com/content/106/11/1512>

## ANEXOS

### ANEXO 1: INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE DATOS

#### FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

**Título del estudio:** Manifestaciones oftalmológicas asociadas al tratamiento de hidroxiclороquina según dosis usada en pacientes con LES del Hospital Regional José Cayetano Heredia

**Periodo de estudio para recolección de HC:** 2015 – 2020

#### I. DATOS GENERALES DEL PACIENTE

Variable	Registro
Edad (años)	_____ años
Grupo etario	18–28 ( ) / 29–39 ( ) / 40–65 ( ) / >65 ( )
Sexo	Masculino ( ) / Femenino ( )

#### II. COMORBILIDADES

Variable	Registro
Comorbilidades previas	Ninguna ( ) HTA ( ) DM2 ( ) Retinopatía ( ) Otra: _____

#### III. DATOS DEL TRATAMIENTO CON HIDROXICLOROQUINA

Variable	Registro
Dosis diaria administrada	_____ mg/kg/día
Grupo según dosis	≤6.5 mg/kg/día (No expuesto) / >6.5 mg/kg/día (Expuesto)
Tiempo total de tratamiento	_____ meses / años
Grupo según tiempo de tratamiento	<12 meses ( ) / 1–4 años ( ) / ≥5 años ( )

#### IV. MANIFESTACIONES OFTALMOLÓGICAS

Variable	Registro
Retinopatía	Sí ( ) / No ( )
Visión borrosa	Sí ( ) / No ( )
Disminución de agudeza visual	Sí ( ) / No ( )
Escotomas	Sí ( ) / No ( )
Alteraciones en campo visual	Sí ( ) / No ( )
Ninguna	Sí ( ) / No ( )