

11212
19
2ej



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
División de Estudios de Postgrado
Servicio de Dermatología y Micología
Médica

Hospital de Especialidades
Centro Médico Nacional Siglo XXI
I. M. S. S.

DAÑO OCULAR POR CLOROQUINA

TESIS DE POSTGRADO
Para obtener el Título en la Especialidad en
DERMATOLOGIA
p r e s e n t a

Dr. Julio César Villarreal Lozano



Director de Tesis.

Dr. Ernesto Macotela Ruiz

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

I.M.S.S.

México, D. F.

1991



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

C O N T E N I D O

1. INTRODUCCION.....	1
Farmacocinetica.....	1
Historia.....	2
Epidemiologia.....	4
Fisiopatologia.....	4
Histopatologia.....	5
Clasificación.....	5
Diagnostico.....	7
Tratamiento.....	7
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	8
3. HIPOTESIS.....	8
4. OBJETIVOS.....	8
5. MATERIAL Y METODOS.....	9
6. RESULTADOS.....	10
7. DISCUSION.....	12
8. CONCLUSIONES.....	14
9. CUADROS.....	15
10. FIGURAS.....	22
11. BIBLIOGRAFIA.....	26

I N T R O D U C C I O N

Hay 4 aminoquinolinas de interés dermatológicos, estas son: la cloroquina, la hidroxicloroquina, amidoquina y la quinacrina (derivado de la acridina) (1).

Las aminoquinolinas derivan de la quinina, compuesto extraído del árbol sudamericano chinchona o quina, utilizado inicialmente como antipalúdico, las aminoquinolinas interaccionan con los ácidos nucleicos fijándose al D.N.A., afectando las actividades de este y la transcripción del R.N.A. puede suprimir la transformación linfocitaria in vitro y también pueden interferir en las reacciones antígeno-anticuerpo dependientes del complemento; en cuanto a su actividad antiinflamatoria han demostrado ser un estabilizador lisosomal, pero también inhiben las enzimas hidrolíticas, interfieren con la síntesis de prostaglandinas e inhiben la quimiotaxis para los neutrófilos, macrófagos y eosinófilos. Sus propiedades fotodermatológicas consisten en un discutible efecto de pantalla solar, absorbiendo la radiación ultravioleta tipo A y fijándose en la epidermis a una concentración relativamente baja (2,3).

FARMACOCINETICA

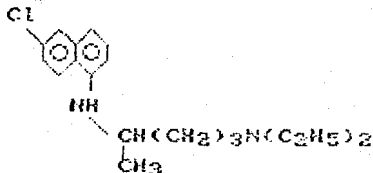
Todas las aminoquinolinas son hidrosolubles, se absorben con facilidad en el tracto gastrointestinal, alcanzan su máxima concentración plasmática aproximadamente a las 8 horas, se almacenan

en hígado, bazo, pulmones, riñón, corazón, glándulas suprarrenales y tejidos pigmentados; su excreción por orina es muy lenta y puede continuar incluso 5 años después de haberse suspendido el tratamiento. Aproximadamente el 55% de la droga en el plasma esta unida a constituyentes no difusibles del mismo; el metabolismo se lleva a cabo en el hígado. El principal metabolito es la desetilcloroquina que representa la cuarta parte del material total que aparece en la orina; la bisdesetilcloroquina, un derivado del ácido carboxílico y otros productos metabólicos aún no caracterizados, se encuentran en pequeñas cantidades. El 70% de la cloroquina se excreta sin cambios (Mc Chesny y col 1967) (4-6).

HISTORIA

En 1934 algunos autores sintetizaron una substancia útil en el tratamiento del paludismo. Las 4 aminoquinolinas ya mencionados, se habian descrito como antimalaricos; pero fue hasta 1943 que autores franceses (4,5) descubrieron que la 3 metil-7-cloro-4(4 dietilamina) quinolina era bien tolerada y tenia gran actividad en el paludismo humano.

La cloroquina tiene la siguiente formula estructural.



Este compuesto contiene la misma cadena lateral alquilica que la quinacrina; difiere de esta última por que tiene un núcleo quinolina y no de acridina y por que le falta el radical metoxilo. Los detalles de la relación estructura-actividad de la cloroquina y sus análogos han sido explicados por Berlinger y col. (1948) y por Coatney (1953) (4,8).

La cloroquina fue usada inicialmente como tratamiento para la malaria, utilizando dosis relativamente pequeñas en un período corto de tiempo, no encontrándose toxicidad retiniana (4,8,10).

La cloroquina y la hidroxiclороquina han sido utilizadas en el tratamiento del lupus eritematoso sistémico y discoides desde principios de 1950 (11-13) y 4 años después se usó en el tratamiento de la dermatitis polimorfo lumínica (14,15), y 4 años más tarde en el tratamiento de la artritis reumatoide (6,16,17). No se fue hasta 1957 que Cambiaggi (18) reportó el primer caso de toxicidad retiniana, en un paciente en tratamiento para L.E.S. , con una dosis diaria promedio de 500 mg. y una dosis total que excedía los 1000 g. Posteriormente Hobbs en 1958 con Calnan y con Surski y Freedman en 1959 (19) continuaron reportando casos de retinopatía por cloroquina.

La hidroxiclороquina es uno de los derivados de N etil beta hidroxilado de la cloroquina. Se considera esencialmente equivalente a la molécula madre. Los estudios farmacológicos muestran que la hidroxiclороquina actúa en forma similar a la cloroquina, pero a diferencia de ésta el efecto tóxico es mucho menor (4,20,22). Tobin (1982) estudió 99 pacientes de los cuales solo 4 desarrollaron toxicidad retiniana y ninguno de ellos tuvo daño permanente (23).

Finbloom (1985) realizó un estudio comparativo con 31 pacientes que recibían cloroquina sólo, de los cuales 6 (19%) desarrollaron toxicidad y 66 pacientes que recibían hidroxicloroquina no presentaron retinopatía (23).

EPIDEMIOLOGIA

Los reportes de incidencia de estos compuestos varían de 2.9-18% según las diferentes series, pudiendo llegar al 40% si se sobrepasa los 8 g/Kg. Pocos casos de retinotoxicidad han sido reportados en pacientes que recibían dosis totales menores a 300 g. Berstein (1964) describió la retinopatía por cloroquina en uno de cada 1000 a 2000 pacientes tratados con esta droga. el 70% de los pacientes reportados hasta 1966 fueron mujeres (7,25-27).

FISIOPATOLOGIA

El mecanismo de acción de la cloroquina esta aún en duda. Berstein y Ginsberg sugirieron en 1964 que la unión de la cloroquina con la melanina competía con el metabolismo del epitelio pigmentario de la retina (8,28).

Estudios experimentales han demostrado que la cloroquina se concentra en el ojo y tiene una afinidad particular por las estructuras pigmentadas (29-31). Estudios en ratas pigmentadas han demostrado que la concentración de la droga es 80 veces mayor que en los otros tejidos del ojo y del cuerpo (32).

La concentración tisular de la cloroquina es acumulativa en un largo periodo de tiempo, la cloroquina y sus metabolitos han sido detectados en plasma, eritrocitos y orina 5 años después de suspender

el medicamento (33-36). Desafortunadamente una vez que la toxicidad ocular se ha desarrollado, este efecto usualmente no cesa, aunque la droga sea suspendida y esta progresa aunque se descontinúe el medicamento (35-37).

HISTOPATOLOGIA

Los cambios patológicos en pacientes con daño retiniano han sido presentados por Bernstein y Ginsberg (28) y por Weterholm y Winter (6,10). El epitelio pigmentario de la retina muestra pérdida de la pigmentación y migración del pigmento a la capa nuclear de la retina, la mayoría de las áreas mostraban destrucción completa de las células receptoras y de la capa nuclear externa. La capa de células ganglionares y la capa bipolar están dentro de límites normales. Las arteriolas muestran cambios escleróticos hiperplásicos, pero se cuestiona si son debidos a la cloroquina. No hay acúmulo de pigmento perivascular. La coroides muestra muchas colecciones de linfocitos y esclerosis de las arterias coroidales.

CLASIFICACION

La retinopatía por cloroquina se divide en 4 etapas: de premaculopatía, maculopatía establecida, maculopatía en "ojo de buey" y retinopatía avanzada (6,10,38).

Premaculopatía. Se caracteriza por un escotoma entre los grados 4 y 9 de fijación. En este estadio precoz el electrooculograma puede ser inferior a lo normal. El escotoma suele desaparecer al interrumpir la administración del fármaco (39,40).

Maculopatía establecida. Puede progresar si se continúa el tratamiento con cloroquina, las primeras manifestaciones son pérdida del reflejo foveolar con punteado pigmentario inespecífico del epitelio pigmentario de la retina. Estos cambios pueden ser más aparentes con la fluorangiografía que con la oftalmoscopia. En este estadio el paciente manifiesta visión borrosa y puede demostrarse un escotoma central. Cuando se ha alcanzado este estadio, la visión suele permanecer estable tras interrumpir el tratamiento, aunque en raras ocasiones el trastorno puede ser progresivo.

Maculopatía en "ojo de buey". Es la manifestación característica de toxicidad por cloroquina. Consiste en una hiperpigmentación inferior en la fovea, rodeada por una zona concentrica hipopigmentada. La zona de hipopigmentación se aprecia en la fluorangiografía como un área de hiperfluorescencia debido al efecto "en ventana" del E.P.R. Una vez alcanzado este estadio, la afección visual puede en raras ocasiones, progresar a pesar de interrumpir el tratamiento (10,30).

Retinopatía avanzada. Se caracteriza por una constricción arteriolar severa con afección de la visión periférica y central.

El cuadro final puede simular el de una retinitis pigmentaria (41).

La cloroquina puede tener consecuencias también en córnea produciendo opacificaciones por depósitos queráticos y esta diferencia de la retinopatía no tiene relación alguna con la dosis ni con la duración del tratamiento. Las lesiones pueden ser reversibles al interrumpir la medicación. En algunos casos muy raros, un intenso depósito del fármaco puede dar lugar a la aparición de halos y alteraciones de la visión (42-45).

DIAGNOSTICO

El control del paciente bajo tratamiento con cloroquina debe llevarse al cabo con un examen oftalmológico cada 6 meses que incluya: agudeza visual, biomicroscopia, oftalmoscopia, cartillas Amsler e Ishihara y si es posible fotografia del polo posterior del ojo. (45,50). En los casos que haya sospecha clinica franca de retinopatía por cloroquina debe solicitarse estudio angiografico (50,51).

El propósito de los exámenes periódicos es detectar la etapa de premaculopatía tóxica, en la que el paciente esta asintomático y cuya mácula es normal (52,53).

TRATAMIENTO

El tratamiento de la retinopatía por cloroquina, no es muy útil, consiste principalmente en suspender la cloroquina, la administración de cloruro de amonio o dimercaprol que acidifican la orina, aumentan la excreción urinaria del medicamento, sin embargo, esto no ha mostrado tener valor en la reversión del daño o en la progresión de la pérdida visual, y la prevención es la mejor forma de tratamiento (4,50,52).

PLANEAMIENTO DEL PROBLEMA

Existen muchas dermatosis y enfermedades generales, en las cuales el médico utiliza cloroquina, y debido al peligro potencial de este medicamento de provocar afección ocular, estos pacientes deben ser enviados periódicamente a valoración oftalmológica, para que con la detección oportuna se pueda detener la retinopatía, evitando daño irreversible.

HIPOTESIS

1. La dosis diaria de 75 a 150 mg diarios que regularmente se usa en nuestro servicio generalmente no provoca daño ocular por lo que la incidencia de alteraciones retinianas debe ser baja.
2. La duración del tratamiento influye también en una forma directamente proporcional en la incidencia de retinopatía.

OBJETIVOS

Establecer en que pacientes se utilizó el tratamiento con antipaludicos; indicando sexo, edad, peso, duración del tratamiento, dosis diaria promedio y dosis total.

Detectar los cambios oculares producidos por el medicamento y relacionarlos con las variables propuestas.

MATERIAL Y METODOS

Se incluyeron pacientes estudiados en el Servicio de Dermatología y Micología Médica del Hospital General del Centro Medico Nacional y del Hospital de Especialidades del Centro Medico Nacional Siglo XXI de enero de 1976 a diciembre de 1990, los cuales recibieron tratamiento con cloroquina, en algún momento de la evolución de su dermatosis.

De un total de 39 expedientes encontrados en los archivos de Dermatología y del Departamento de Retina del Servicio de Oftalmología del Centro Medico Nacional; se excluyeron 9 pacientes por no tener valoraciones oftalmológica completas, 3 por ser portadores de retinopatía diabética, 2 maculopatía miópica y 1 retinopatía hipertensiva. Se integraron solo 24 pacientes al estudio, de los cuales se obtuvieron los datos anotados en los objetivos (cuadros I y II), analizando los reportes de las valoraciones oftalmológica que incluyeron agudeza visual, biomicroscopia, fundoscopia, cartilla de Amsler e Ishihara, así como en ocasiones fluorangiografía (Cuadro III). Los datos obtenidos se acomodan en estudios de acuerdo a la clasificación de Kanski (10).

RESULTADOS

De los 24 pacientes, 20 (83.3%) pertenecieron al sexo femenino, con una edad promedio de 44.15 años (38-62 años) con un peso promedio de 85.6 Kg. (46-88 Kg) y 4 (16.7%) del sexo masculino, con una edad promedio de 67.9 Kg. (62-75 Kg) (Figuras 1 y 2). De los 24 pacientes 10 fueron portadores del lupus eritematoso discoide (41.66%), 7 de lupus eritematoso sistemático (29.16%), 2 con lupus eritematoso subagudo (8.34%), 3 con dermatitis fotosensible (12.5%) y 2 con dermatitis polimorfo luminica (8.33%) (Figura 3).

Los pacientes recibieron una dosis promedio de 2.77 mg/Kg (1.13-6.12 mg/Kg); una dosis total promedio de 200 g. (29-687 g) y una duración promedio del tratamiento de 39.6 meses.

De estos pacientes 2 (casos 8 y 14) presentaron premaculopatía con disminución de la agudeza visual y presencia de escotomas paracentrales en las cartillas de Amsler; 1 de ellos (caso 7) presentó maculopatía con dispersión del pigmento en área macular y en las cartillas de Amsler distorsión de las líneas verticales en a.o.; y otro paciente con maculopatía en "ojo de buey" (caso 9) con disminución de la agudeza visual en a.o., con ausencia del reflejo foveolar, atrofia del epitelio pigmentario en área macular, hipopigmentación parcial macular, hiperpigmentación concéntrica (Cuadro IV) y en fluorangiografía de a.o. la zona de hiperfluorescencia que rodea el área foveolar sin datos de filtración en fases tardías (figuras 4 y 5).

presentando los resultados de los datos obtenidos una incidencia de 16.6%.

De los pacientes que mostraron alteraciones retinianas, los 2 pacientes con premaculopatía fueron portadores de lupus eritematoso discoide, uno de ellos con una dosis diaria promedio de 90 mg y con dosis acumulada en 39 meses de 105 g. y el otro 200 mg con una dosis acumulada en 55 meses de 333 g. El paciente con maculopatía establecida recibió una dosis diaria promedio de 150 mg por 84 meses acumulando 378 g.

Ninguno de los pacientes estudiados desarrolló alteraciones corneales; y ninguno de los pacientes tratados con hidroxycloquina desarrolló daño ocular.

DISCUSION

En el grupo de estudio, hubo un predominio marcado de pacientes del sexo femenino, en edad media, con diagnostico de lupus eritematoso.

En esta serie de pacientes 4 (casos 1,10,16 y 18) recibieron terapia combinada con cloroquina e hidroxicloroquina y 1 recibió solo hidroxicloroquina sin mostrar alteraciones visuales; lo cual como lo indican los autores (20,22,23) la incidencia de daño ocular por cloroquina es extremadamente baja.

Un punto importante es que la dosis diaria promedio prescrita en el Servicio fue mayor de 250 mg en solo un paciente (caso 22) mantenida por 14 meses, sin desarrollar alteraciones oculares; pero es importante recalcar que de los 5 pacientes que recibieron cloroquina por más de 3 años, 4 (80%) desarrollaron daño ocular, acentuando la importancia de la duración del tratamiento en la presentación de alteraciones en retina (Cuadros V y VI).

Tal como lo indica Voipio (26) el porcentaje de casos encontrados en este estudio estuvieron dentro del intervalo de frecuencia de 2.9-18%, además remarcando que ningún paciente, como lo indican los reportes previos desarrollan retinotoxicidad, si la dosis acumulada no sobrepasaba los 100 g. encontrando la mayor incidencia de daño ocular en aquellos que sobrepasaban los 300 g. de dosis acumulada (cuadro VII).

La correlación entre la dosis de droga y peso del paciente ha demostrado ser un factor de bajo riesgo en la presentación de retinopatía (45). Un solo paciente sobrepasó la dosis máxima de 4 mg/Kg/día sin desarrollar alteraciones oculares.

Hobbs y Col. (36) y Voipio (26) mencionan que la constricción arteriolar podía encontrarse como hallazgo temprano de retinopatía por cloroquina, lo cual no fue observado en este estudio, en el cual ni en el estadio III hubo cambios vasculares importantes, dejando como lo describió Kanski (10) solo para los casos de retinopatía avanzada.

Es recomendable que la valoración semestral de estos pacientes sea hecha indicando dosis acumulada y duración del tratamiento para poder monitorizar en forma más precisa los resultados de las valoraciones oftalmológicas, correlacionandolos con el carácter reversible de las alteraciones, así como la progresión del daño ocular, incluso suspendiendo la medicación.

CONCLUSIONES

1. En el grupo estudiado se encontró predilección por el sexo femenino, en proporción de 5:1.
2. La edad de los pacientes se ubicó entre la 4a y la 5a década de la vida principalmente.
3. Solo un paciente desarrollo daño ocular con dosis diaria promedio inferior a los 100 mg y los 3 restantes con dosis entre 150-250 mg.
4. Las dosis totales necesarias para provocar retinotoxicidad fueron de 100 g. en un paciente y mayores de 300 g. en los otros 3.
5. Un factor determinante en la presentación de alteraciones oftalmológicas fue la duración del tratamiento, ya que los pacientes con daño ocular por cloroquina en estadio I recibieron el medicamento entre 3 y 5 años; y aquellos con retinopatía en estadios II y III siguieron el tratamiento por más de 5 años.

CUADRO 1

DAÑO OCULAR POR CLOROQUINA

CASO	SEXO	EDAD	PESO	CLOROQUINA			HIDROXICLOROQUINA		
				DOSIS/DIA PROMEDIO (mg)	DOSIS TOTAL (g)	DURACION TRATAMIENTO (meses)	DOSIS/DIA PROMEDIO (mg)	DOSIS TOTAL (g)	DURACION TRATAMIENTO (meses)
1	F	47	70.0	150	219	48	200	730	120
2	F	30	54.2	150	62	7			
3	F	52	69.9	105	192	60			
4	F	43	46.3				307	810	91
5	F	42	47.5	150	164	36			
6	F	42	52.0	150	54	6			
7	F	46	48.5	150	361	72			
8	F	35	62.0	200	333	55			
9	F	49	88.0	150	378	84			
10	F	42	46.5	175	339	65	200	282	47
11	F	67	48.0	150	328	72			
12	F	54	61.0	135	116	28			

CUADRO II

DAÑO OCULAR POR CLOROQUINA

CASO	SEXO	EDAD	PESO	C L O R O Q U I N A			HIDROXICLORROQUINA		
				DOSIS/DIA PROMEDIO (mg)	DOSIS TOTAL (g)	DURACION TRATAMIENTO (meses)	DOSIS/DIA PROMEDIO (mg)	DOSIS TOTAL (g)	DURACION TRATAMIENTO (meses)
13	M	40	62.0	150	73	16			
14	F	37	45.0	90	105	39			
15	M	38	76.0	122	29	8			
16	F	45	75.0	250	569	76	280	270	128
17	F	43	49.9	100	280	60			
18	F	33	47.0	190	687	120	200	2555	84
19	F	33	75.0	206	72	8			
20	F	41	51.5	150	55	12			
21	F	61	63.0	150	58	13			
22	F	51	48.2	295	125	14			
23	M	62	69.5	150	31	7			
24	F	47	64.0	110	69	11			

CUADRO III
DAÑO OCULAR POR CLOROQUINA

CONTROL DEL PACIENTE BAJO TRATAMIENTO CON CLOROQUINA

Examen oftalmológico cada 6 meses y debe incluir

- * Medición de la agudeza visual
- * Biomicroscopia
- * Fondoscopia
- * Cartillas de Amsler e Ishihara
- * Fluorangiografía

CUADRO IV

DAÑO OCULAR POR CLOROQUINA

ETAPAS DE LA MACULOPATIA POR CLOROQUINA

ESTADIOS	No casos	CARACTERISTICAS
I. PREMACULOPATIA	2/24	Sin cambios oftalmoscopicos visibles, escotoma central o paracentral. Cambios EOG. REVERSIBLE.
II. MACULOPATIA ESTABLECIDA	1/24	Dispersión del pigmento macular, pérdida del reflejo foveolar. Puede ser REVERSIBLE.
III. MACULOPATIA EN "OJO DE BUEY"	1/24	Hiperpigmentación granular perifoveolar rodeada de una zona despigmentada. IRREVERSIBLE.
IV. RETINOPATIA AVANZADA	0/24	E III + atenuación arteriolar, pelidez papilar, alteraciones del EPR. IRREVERSIBLE.

CUADRO V
DAÑO OCULAR POR CLOROQUINA

CAMBIOS MACULARES EN RELACION A DOSIS DIARIA PROMEDIO

D O S I S	No. casos	I	E S T A D I O S		
			II	III	IV
Menor de 150 mg	5	1	-	-	-
150-250 mg	17	1	1	1	-
menor de 250 mg	1	-	-	-	-

ESTA TESIS NO PUEDE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

CUADRO VI

DARO OCULAR POR CLOROQUINA

CAMBIOS MACULARES EN RELACION A LA DURACION DEL TRATAMIENTO

DURACION	No. casos	E S T A D I O S			
		I	II	III	IV
Menos de 12 meses	6	-	-	-	-
12-23 meses	4	-	-	-	-
24-35 meses	1	-	-	-	-
36-59 meses	2	2	-	-	-
Menos de 60 meses	3	-	1	1	-

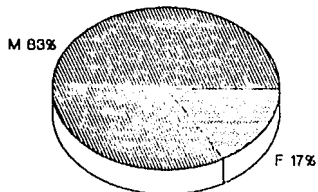
CUADRO VII

DARO OCULAR POR CLOROQUINA

CAMBIO MACULARES EN RELACION A DOSIS TOTAL DE CLOROQUINA

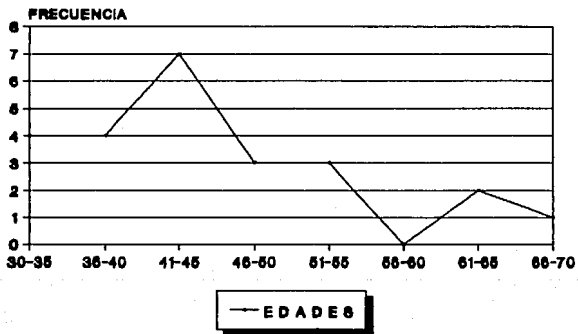
D O S I S	No. casos	E S T A D I O S			
		I	II	III	IV
Menor de 100 g	7	-	-	-	-
100-200 g	5	1	-	-	-
200-300 g	3	-	-	-	-
300-400 g	4	1	1	1	-
Mayor de 400 g	2	-	-	-	-

DAÑO OCULAR POR CLOROQUINA
FIGURA 1



RELACION DE ACUERDO A SEXO

FIGURA 2



RELACION DE ACUERDO A EDAD

DAÑO OCULAR POR CLOROQUINA
FIGURA 3

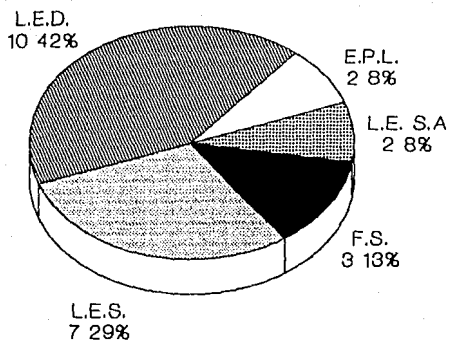
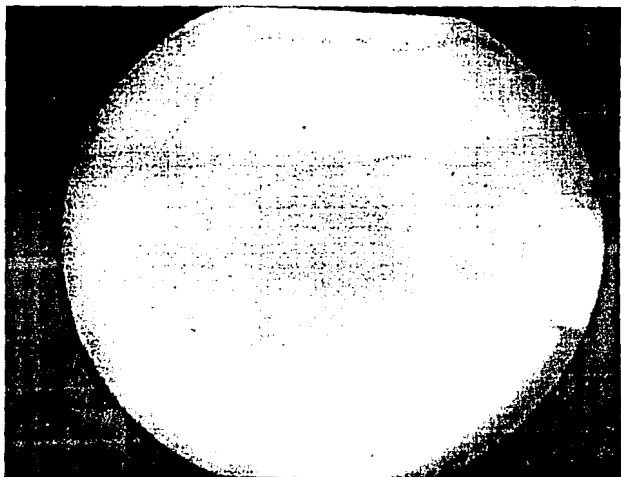


FIGURA 4



FLUORANGIOGRAFIA OJO DERECHO (CASO 9)
MACULOPATIA POR CLOROQUINA EN "OJO DE BUEY"

FIGURA 5



FLUORANGIOGRAFIA OJO IZQUIERDO (CASO 9)
MACULOPATIA POR CLOROQUINA EN "OJO DE BUEY"

BIBLIOGRAFIA

1. Carr RE, Henkind P, Rothfield N y Siegel IM. Ocular Toxicity of antimaterial drugs. Am J. Ophthamol 1969; 66: 738-44.
2. Baker H. Reacciones medicamentosas en Rook-Wilkinson Tratado de Dermatología 3 vol. 4ta. ed DOYMA 1989 Barcelona, España, vol 2, pp 1384.
3. Makenzie AH. An appraisal of choroquine. Arthritis Rheumatol 1970;13:280-91.
4. Rollo IM. Quimioterapia de las enfermedades parasitarias en Goodman LS y Billman A. Las bases farmacológicas de la terapeutica 6ta. ed Panamericana 1985 Madrid, España. pp 1025-29.
5. Mandell WF y Neu HC. Parasitosis (Actualización sobre antibioticos II) Clin North Am 1988;3:728-30.
6. Grant S, Greenseid DZ, Leopold IH. Toxic Retinopathies en Duene TD, Jaeger EA. Clinical ophthalmology 3 vol. 4ta Ed Harper & Row Publishers 1985 Philadelphia, vol 3, pp 1-11.
7. Sammartino JP y Soll DB. Ocular toxicity of systemic drugs Am Fam Phicician 1985;31: 226-9.
8. Rubin M, Bernstein HN, Zvailles NJ. Studies on The pharmacology of chloroquine. Recomendations for the treatment of chloroquine. retinopathy. Arch Ophthalmol 1963;70:474-81.
9. Biagi F. Malaria en Enfermedades Parasitarias 2a ed Prensa Medica Mexicana 1988 México D.F. pp 170.
10. Kanski JJ. Oftamología Clínica 2a ed DOYAMA 1985 Barcelona, España pp 12.22, 12.23.
11. Becker SW, Kettenbech F, Underwood LJ. Discoid Lupus Erythematosus: Degeneration due to chloroquine. Arch Dermatol 1959 79: 116-8.
12. Christiansen JV y Nielsen JP. Treatment of Lupus Erythematosus with mepacrine 1956;68:73-78.
13. Coles RS. Ocular manifestations of connective tissue disease Hosp Prac 1985;20:70-6,78,80.
14. Christiansen JV y Prodhagen H. The treatment of polymorphic light eruptions. Br J Dermatol 1956;68:204-8.
15. Cobett MF, Hawk JLM y Magnus IA. Controlled Therapeutic Trials in polymorphic light eruption. Br J Dermatol 1982;107:571-81.
16. Fassenbender HG. Artritis Reumatoide en Brennan DM. Manual Reumatología. 1a ed Interamericana 1978 México D.F. pp 67.

17. Nylander U. Ocular damage in Chloroquine Therapy. Acta Ophthalmol 1966;44:335-48.
18. Cambiaggi A. Unusual ocular lesions in a case of Systemic Lupus Erythematosus. Arch Ophthalmol 1957;57:451-3.
19. Hobbs HE, Sorsky A, Freedman A. Retinopathy Following chloroquine and therapy. Lancet 1959;2:478-80.
20. Portnoy JZ y Callen JP. Ophthalmologic aspects of chloroquine and hidroxiclороquine therapy. Int J. Dermatol 1983;22:273-78.
21. Fishman Ga. Retinal Toxicity with the use of chloroquine or hidroxiclороquine: an update. In Deutch E. Year Book Medical of Ophthalmology 1988 Year Book Medical Publishers inc. 147-153.
22. Johnson M y Viene AK. Hidroxiclороquine Therapy in masive total does without retinal toxicity. Am J Ophthalmol 1987;104:139-144.
23. Tobin DR, Krohel GR, Rynes RL. Hidroxiclороquine seven years experience. Arch Ophthalmol 1982;100:81-3.
24. Finbloom DS, Silver K, Newsome Da, Gunkel R. Comparision of hidroxiclороquine and clороquine use and the development of retinal toxicity. J Rheumatol 1985;12:692-4.
25. Okun E, Gouras P, Bernstein H, Sallmann L. Chloroquine retinopathy. Arch Ophthalmol 1963;69:59-71.
26. Volpio H. Incidence of chloroquine Retinopathy. Acta Ophthalmol 1966;44:349-6.
27. Wille-Jørgensen A. Ocular complications of chloroquine. Acta Ophthalmol 1966;44:375-6.
28. Bernstein HN, Ginsberg J. The pathology of chloroquine retinopathy. Arch Ophthalmol 1964;71:238-45.
29. Bernstein HN, Zvaifler N, Rubin M. The ocular desposition of chloroquine. Invest Ophthalmol Vis Sci 1963;2:284-294.
30. Larricort P. Retinal diseases. Bull Soc Ophthalmol Fr 1985;12:692-4.
31. Reines MF, Bhargava Sk, Rosen ES. The blood-retinal barrier in chloroquine retinopathy. Invest Ophthalmol. Vis Sci 1989;30-1726-31.
32. Hodgkinson B, Kolb H. A preliminary study of the effect of chloroquine on the rat retina. Arch Ophthalmol 1970;84:509-15.
33. Brinkley JR, Dubois EL, Ryan SJ. Long Term course of chloroquine retinopathy after cessation of medication. Am J Ophthalmol

1970;84:509-15.

34. Carlberg O. Three cases of chloroquine retinopathy a follow up investigation. *Acta Ophthalmol* 1966;44:367-74.
35. Ehrenfeld M, Neshor R, Merin S. Delayed onset chloroquine retinopathy. *Br J Ophthalmol* 1986;70:281-3.
36. Hobbs HE, Calnan CD. The ocular complications of chloroquine therapy. *Lancet* 1958;1:1207-9.
37. Ogawa S, Kurumatani N, Shibaiki N, Yamozoe S. Progression of retinopathy after cessation of chloroquine therapy. *Lancet* 1979;1:1408.
38. Sugar J. Ocular side effects of systemic therapy of cutaneous diseases. *Int Ophthalmol Clin* 1985;25:173-83.
39. Henkind P, Carr RE, Siegel IM. Early chloroquine retinopathy clinical and functional findings. *Arch Ophthalmol* 1976;71:157-65.
40. Lowers M. Peripheral visual field restriction in chloroquine retinopathy. Report of a case. *Acta Ophthalmol* 1976;54:819-26.
41. Cook GC. Serious problems with antimetabolic drugs. *J. Infect* 1986;13:1-4.
42. Sandvig K. Chloroquine effects on the cornea. *Acta Ophthalmol* 1966;44:349-54.
43. Cullen AP, Chou BR. Keratopathy with low dose chloroquine therapy *J Am Optom Assoc* 1986;57:368-72.
44. Willoughby JS, Shear NH. Antimetabolites. *Clin Dermatol* 1989;7:60-8
45. Lozier JR, Friedlander MH. Complications of antimetabolic therapy *Int Ophthalmol Clin* 1989;29:171-8.
46. Easterbrook M. Dose relationships in patients with early chloroquine retinopathy. *J Rheumatol* 1978;14:472-5.
47. Easterbrook M. The use of amsler grids in early chloroquine retinopathy. *Ophthalmology* 1984;1368-72.
48. Easterbrook M. The sensitivity of Amsler Grids Testing in early chloroquine retinopathy *Trans Ophthalmol Soc UK* 1985;104:204-7.
49. Easterbrook M. Ocular effects and safety of antimetabolic agents *Am J Med* 1988;85:23-9.
50. Niemeyer G., Fruh B. Examination Strategies in diagnosis of drug induced retinal damage. *Klin Monstbl Augenheilkd* 1989;194:355-8.
51. Cruess AF, Schachat AP, Nicholl J, Augsburg JJ. Chloroquine retinopathy. Is Fluorescein angiography necessary. *Ophthalmology*

1985;194:335-R.

52. Ochsendorf FR, Runne U. Chloroquine retinopathy: preventable by monitoring the maximum daily dose. *Hutarzt* 1988;39:341-2.
53. Hart WM, Brude RM, Johnston GP, y Drews RC. Static perimetry in chloroquine retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1984;102:377-80.