

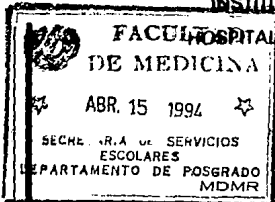


UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

11234
38
2eje.

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL



HOSPITAL GENERAL. CENTRO MEDICO "LA RAZA"

DETECCION DE LESION MACULAR TEMPRANA EN PACIENTES TRATADOS CON CLOROQUINA

TESIS DE POSTGRADO

PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN OFTALMOLOGIA
P R E S E N T A
DR. VICTOR LOPEZ SEGURA



IMSS

DIRECTOR DE TESIS: DR. LUIS PERSEN PERERA QUINTERO

MEXICO, D. F.

1994

TESIS CON FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

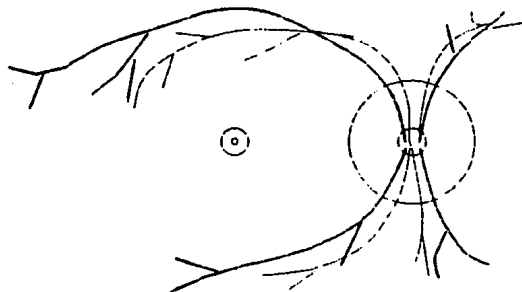
DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

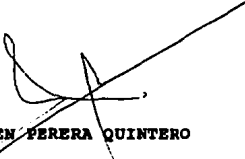
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

**DETECCION DE LESION MACULAR
TEMPRANA EN PACIENTES
TRATADOS CON CLOROQUINA**

**TESIS DE POSTGRADO
GRADO CIRUJANO OFTALMOLOGO
DR VICTOR LOPEZ SEGURA**



**OFTALMOLOGIA
HOSPITAL GENERAL
CENTRO MEDICO 'LA RAZA' IMSS**



DR LUIS FERSEN PERERA QUINTERO
JEFE DEL DEPARTAMENTO CLINICO DE OFTALMOLOGIA
HOSPITAL GENERAL CENTRO MEDICO " LA RAZA "
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DR. EMILIO ESCOBAR PICASSO
JEFE DE LA DIVISION DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION
HOSPITAL GENERAL CENTRO MEDICO " LA RAZA "
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DEDICATORIA

A MI PADRE: SR. PEDRO LOPEZ BAÑOS (q. e. p. d.). Su guía y compañía me han fortalecido en los momentos más difíciles.

A MI ESPOSA: T.S. YOLANDA LOPEZ POMPA. Apoyo invaluable en la realización de esta meta. Mi reconocimiento con gran admiración cariño y respeto.

A MI MADRE : SRA CARMEN SEGURA CASTAÑEDA. Legado de tesón esfuerzo y sacrificio personal en pos de la mayor herencia a sus hijos: Educación.

A MIS HIJOS : ADRIAN, RENAN Y YANIRA. Sirva esto para demostrarles aún más mi amor a ustedes.

AGRADECIMIENTOS

A los compañeros residentes que hicieron posible la colección de datos a través de la revisión y el estudio de pacientes.

Al Sr Felix Tecnico de Fluorangiografía. por su colaboración y apoyo especial.

Al Dr. Eduardo Muhl Garza por la revisión y corrección de este trabajo.

**DETECCION DE LESION MACULAR TEMPRANA EN PACIENTES TRATADOS
CON CLOROQUINA**

AREA DE INVESTIGACION: AREA NO PRIORITARIA (15)

INVESTIGADOR: DR. VICTOR LOPEZ SEGURA R III OFTALMOLOGIA

HOSPITAL GENERAL CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

ASESOR: DR LUIS FERSEN PERERA QUINTERO. JEFE DE SERVICIO
OFTALMOLOGIA HGCMR IMSS

OBJETIVO:

1. Determinar la posibilidad de detectar lesiones oftalmológicas tempranas en pacientes tratados con cloroquina que asisten a revisión en el servicio de Interconsultas de Oftalmología HGCMR.

2. Correlacionar la aparición de lesiones maculares en pacientes tratados con cloroquina con respecto a la dosis por kilogramo de peso utilizados para su control.

3. Correlacionar la aparición de lesiones maculares en pacientes tratados con cloroquina con respecto a la dosis total acumulada de cloroquina administrada.

HIPOTESIS GENERAL.

1. Es posible detectar lesiones maculares tempranas x cloroquina y así evitar su progresión.
2. La aparición de lesiones maculares tempranas está en relación con el incremento de la dosis x kg de peso utilizada para su control.
3. La aparición de lesiones maculares tempranas x cloroquina está en relación con el incremento de la dosis total acumulada de cloroquina.

HIPOTESIS NULA

1. Es imposible detectar lesiones maculares tempranas x cloroquina.
2. La aparición de lesiones maculares tempranas no tiene relación con la dosis x kg de peso para su control.
3. La aparición de lesiones maculares tempranas no tiene relación con la dosis total acumulada.

HIPOTESIS ALTERNA

1. Es posible detectar lesiones maculares tempranas y así tomar medidas para evitar su progresión.

ANTECEDENTES CIENTIFICOS

La Cloroquina fármaco clasificado como antipalúdico, ha sido utilizada desde los años cincuentas en el tratamiento de Artritis, LES y otras enfermedades reumáticas y dermatológicas. Contiene entre otras propiedades farmacológicas acciones antiinflamatorias, y antihistamínicas. Se fija a la melanina, porfirina y ácidos nucleicos, además inhibe a las polimerasas del ADN y ARN y la liberación de enzimas de los lisosomas.

Su uso se limita por las reacciones adversas y tóxicas que van en relación a las dosis empleadas.

La cloroquina se fija a proteínas plasmáticas y a los tejidos de forma notable. Su administración crónica requiere de precauciones, pues atraviesa la barrera placentaria y hematoencefálica y en los textos de farmacología se encuentra contraindicado su uso en pacientes con retinopatías debido a los cambios visuales atribuidos a la 4- aminoquinolina.

La retinopatía por cloroquina fué primero descrita por Hobbs en 1959.

Los síntomas de la retinopatía que describió fueron halos, fotofobia, reflejos, dificultad para la acomodación y retardo para adaptarse a la oscuridad.

El primer cambio en el desarrollo de la retinopatía es una alteración de la apariencia de la mácula con un moteado de la fovea y pérdida del reflejo foveolar. (Ormrod 1962).

Esta pigmentación puede observarse mejor con una luz roja directa (Grant 62). Esta zona iluminada se rodea de una area oscura que tiene una apariencia denominada como "tiro al blanco " (Smith 62).

Es generalmente aceptado que las dosis acumulativas de 100 gramos o más pueden causar retinopatía por cloroquina y que el riesgo se incrementa cuando las dosis exceden los 300 gramos.

Los pacientes pueden tolerar altas dosis acumulativas de hidroxicloroquina con minimos signos de retinopatía y pueden ser utilizadas a a dosis iguales a 400 mg x día o 6.5 mg x kg x día.

El mecanismo por el cual la hidroxicloroquina desarrolla la retinopatía es desconocido. Esta tiene alta afinidad por los gránulos de melanina, especialmente del ojo, acumulándose en la coroides, cuerpo ciliar y epitelio pigmentario retiniano en proporción a la dosis y duración del tratamiento. Su excreción es muy lenta.

La cloroquina interfiere con la función del epitelio pigmentario retiniano en los procesos superficie receptor de reciclamiento de los lisozomas.

La incidencia de la retinopatía depende de los criterios utilizados para definirla. Volpio reporta incidencia del 1 al 22%. Bernstein del 1 al 16 %. Otros reportan 1 a 2 %. La mayoría muestran predominio en el uso del fármaco por años y altas dosis.

El término de "Premaculopatía" ha sido utilizado por varios autores. Este incluye cambios maculares asintomáticos que son reversibles con la discontinuación de la droga. En nuestro medio el término de "Maculopatía temprana" es más aceptado. Este incluye cambios en el pigmento macular, pérdida del reflejo foveolar y escotomas paracentrales de la luz roja pero no en la blanca. Estos cambios a la percepción de la luz roja en campos visuales centrales son los más confiables indicadores de premaculopatía o de maculopatía temprana. La maculopatía puede ser evidente por hallazgos anormales en campos visuales, cartillas de Amsler, mapeo de la agudeza visual de la mácula por computadora, electrorretinografía focal, angiografía con fluoresceína y oftalmoscopia.

La imagen del fondo de ojo así como los síntomas clínicos son importantes para establecer el diagnóstico. Entre los hallazgos reportados para estados avanzados se menciona estrechamiento de arteriolas, palidez del disco óptico, y degeneración pigmentaria periférica. Los campos visuales

muestran un escotoma central con constricción periférica especialmente en el cuadrante temporal superior. El escotoma en la retinopatía temprana por cloroquina aparece como un escotoma pericéntrico en anillo.

La FAR muestra una maculopatía con una imagen en "tiro al blanco" con una función retiniana estable. Los campos del electrorretinograma se muestran reducidos y retardados. La electrorretinografía muestra áreas anormales en el área foveal.

El test de sensibilidad al contraste es el más sensitivo de todos los estudios aplicables al paciente en que se sospecha maculopatía por cloroquina, sobre todo en pacientes mayores de 40 años de edad. En 44.4% de los casos el test de sensibilidad al contraste reveló una disfunción macular que los otros métodos no fueron capaces de detectar.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .

Existe entre la población derechohabiente pacientes que cursan con padecimientos como Lupus Eritematoso Sistémico y Artritis Reumatoide, así como padecimientos dermatológicos etc, controlados en su evolución con cloroquina e Hidroxicloroquina.

En el servicio de Interconsultas de Oftalmología se valoran pacientes con estos padecimientos controlados con cloroquina a dosis variables y por tiempo prolongado. Estos son enviados para su revisión y detección de lesiones ocasionadas por el fármaco a nivel ocular.

El estudio del paciente tratado con cloroquina requiere de una serie de estudios paraclínicos y de gabinete oftalmológico que sirven para establecer lesiones tempranas ocasionadas por el fármaco a nivel ocular. Sin embargo su estudio realizado de acuerdo a los criterios publicados en la literatura permite establecer lesiones maculares cuando estas se encuentran en estado de progresión franca de lesión irreversible. En la actualidad, la detección de lesiones maculares tempranas por cloroquina sólo se efectúa a través del estudio de sensibilidad al contraste de los colores en Israel, el cual resulta ser un estudio sofisticado de alta sensibilidad y que resulta particularmente válido en

pacientes mayores de 40 años de edad. En este trabajo se pretende correlacionar diversos criterios de evaluación de la función macular que permitan establecer lesiones maculares tempranas atribuibles a la cloroquina en una etapa de reversibilidad y que eviten su progresión, además de establecer si la frecuencia de lesiones maculares es coincidente con lo reportado en la literatura.

IDENTIFICACION DE VARIABLES

Variable Independiente:

Pacientes tratados con cloroquina.

Variables Dependientes:

1. Moteado del pigmento macular.
2. Degeneración pigmentaria retiniana periférica.
3. Escotomas centrales, paracentrales, pericéntricos en anillo en la campimetría con índice rojo
4. Imágen en " tiro al blanco " en la fluorangiografía retiniana con fluoresceína.

Variables: Nominales.

Indicadores: Si

Indicadores de lesión macular temprana o "premaculopatía":

1. Moteado del pigmento macular
2. Pérdida del reflejo foveolar
3. Estrechamiento de arteriolas con palidez del disco' óptico.
4. Degeneración pigmentaria retiniana periférica.
5. Presencia en la campimetría periférica utilizando índice rojo de escotomas centrales, en cuadrante o escotomas pericéntricos en anillo.
6. Imágen en la FAR de "tiro al blanco".

DISEÑO EXPERIMENTAL Y TIPO DE ESTUDIO

**Prospectivo, Transversal, Descriptivo, Observacional,
Clínico.**

DISEÑO EXPERIMENTAL Y TIPO DE ESTUDIO

**Prospectivo, Transversal, Descriptivo, Observacional,
Clínico.**

MATERIAL Y METODOS

Universo de Trabajo

Pacientes tratados con cloroquina asistentes a valoración solicitada al servicio de interconsultas del HGCMR en el período del mes de Noviembre 1993.

CRITERIOS DE INCLUSION

1. Pacientes tratados con cloroquina enviados a valoración oftalmológica al servicio de Interconsultas de oftalmología del Hospital General Centro Médico La Raza.

CRITERIOS DE NO INCLUSION

1. Pacientes que dejen de asistir o que acudan sin sus estudios solicitados.

CRITERIOS DE EXCLUSION

1. Pacientes con diagnóstico previo de maculopatía de cualquier otra causa.

METODOLOGIA.

1. Interrogatorio del paciente
2. Cálculo de dosis total acumulada
3. Cálculo de dosis por kilogramo de peso
4. Exploración Oftalmológica.
 - A. Agudeza visual.
 - B. Capacidad Visual
 - C. Cartillas de Amsler
 - D. Cartillas de Ishijara
5. Biomicroscopía
6. Exámen de fondo de ojo.
7. Campimetría con índice rojo.
8. Fluorangiografía con fluoresceína.

ANALISIS ESTADISTICO

Medidas de tendencia central

Nivel de significancia: Alfa menor a 0.05

FORMA DE PRESENTACION DE LOS RESULTADOS:

Cuadros y gráficas

CONSIDERACIONES ETICAS:

A los resultados se les dara manejo confidencial, por lo que no se expresan otras consideraciones.

RECURSOS

Se utilizarán los recursos existentes en el servicio de Oftalmología del Hospital General Centro Médico La Raza.

FACTIBILIDAD: Es factible el estudio pues se cuenta con todos los elementos necesarios para su realización.

DIFUSION DE RESULTADOS

Los resultados se publicarán en la revista de Investigación del IMSS y se presentarán en congresos de la especialidad.

CROMOGRAMA

NOVIEMBRE 1993

1. Búsqueda de bibliografía.

DICIEMBRE 1993

2. Diseño de estudio experimental.

3. Elaboración de protocolo de estudio experimental.

ENERO 1994

4. Solicitud de registro y autorización de protocolo de estudio experimental.

5. Ejecución de estudio experimental.

6. Análisis de resultados y elaboración de informe del estudio.

MARZO 1994

7. Difusión de resultados.

RESULTADOS

1. El número de pacientes incluidos en el estudio fueron 30. De sexo masculino 9 y 21 de femenino. (Gráfica 2).
2. Los límites de edad de los pacientes fueron en el límite inferior de 23 años y en el límite superior de 62 años. El promedio de edad del grupo fué de 41 años.
3. El total de pacientes incluidos en el estudio acudieron con diagnósticos de envío de enfermedad sistémica. 18 con Artritis Reumatoide y 12 con Lupus Eritematoso Sistémico.
4. En el interrogatorio se encontraron síntomas de fotofobia en 7 pacientes, halos en 3 y reflejos en 3. Dificultad para la acomodación en 5 y retardo para la adaptación a la oscuridad en 4. (Gráfica 1).
5. Los pacientes acudieron con dosis de control para su padecimiento sistémico con dosis diarias que fueron desde 150 a 450 mg diarios de cloroquina.
6. En el cálculo de la dosis de cloroquina administrada a cada paciente para su control se encontró en la cifra menor una dosis total acumulada de 11.2 g y el resultado mayor de 328 g. El promedio fué de 78.4 g de cloroquina total acumulada. (Gráfica 3).
7. La dosis promedio por kg de peso fué de 3.2 mg; la

dosis mínima x kg de peso administrada fué de 1.5 mg. La máxima de 5.9 mg. x kg de peso corporal. (Gráfica 4).

8. El peso de los pacientes incluidos el mínimo fué de 46 kg y el máximo de 78 kg. El promedio de peso fué de 56.3 kg. (Gráfica 5).

9. En la exploración oftalmológica se encontró que la mejor agudeza visual utilizando agujero estenopeico fué de 20/20 y la peor 20/30. Utilizando corrección óptica la mejor fué de 20/30 y la peor de 20/60.

10. En el exámen utilizando cartillas de Amsler y de Ishijara no se refirieron alteraciones por ningún paciente.

11. En la Biomicroscopía se encontró puntilleo fino corneal superficial que captaba fluoresceína en 7 pacientes.

12. En el exámen de fondo de ojo utilizando oftalmoscopia directa se encontró moteado del pigmento macular en 2 pacientes; pérdida del reflejo foveolar en 6, estrechamiento de arteriolas en 1 y palidez del disco óptico en ninguno. La degeneración pigmentaria retiniana periférica no se encontró en ninguno. (Gráfica 6).

13. La campimetría periférica utilizando índice rojo reportó la presencia de escotomas en dos pacientes. uno con escotomas centrales, uno con restricción periférica en

un cuadrante y cinco con escotomas pericéntricos en anillo. Sólo uno tuvo escotoma central bilateral con índice rojo además de escotoma pericéntrico en anillo. (Gráfica 7)

14. La fluoroangiografía con fluoresceína reportó imagen en " tiro al blanco " en un paciente.

DISCUSION

1. En el grupo estudiado existió un predominio en el sexo femenino de 2:1 con respecto al masculino.
2. El promedio de edad en el grupo fue de 41 años que corresponde al tipo de paciente con afecciones crónicas del tejido conectivo.
3. Los síntomas visuales referidos por los pacientes que mencionaron fotofobia, halos y reflejos se atribuyeron a alteración en la condición del epitelio de la córnea, dato que fué corroborado al explorarse el segmento anterior encontrando en estos pacientes puntilleo fino que captaba fluoresceína. Sin embargo en los pacientes que se encontró alteración en el estado de la mácula también tenían alteraciones de segmento anterior y sintomatología como retardo a la adaptación a la oscuridad y fotofobia.
4. La dosis total acumulada tuvo una variación que fué desde 11.2 g hasta 328 gramos. La mayoría de los pacientes conservaban una dosis total acumulada cercana a la cifra mínima de riesgo que es de 100 g de dosis total acumulada. El promedio fué de 78.4 g. Sin embargo el riesgo se incrementa al llegar a los 300 g. de dosis total acumulada.

5. La dosis de riesgo de cloroquina x kg de peso referida en la literatura para desarrollar lesiones oftalmológicas x cloroquina se estima a partir de 6.5 mg x kg de peso. En el estudio la dosis más alta encontrada fue de 5.9 mg x kg de peso en un paciente. En su estudio éste mostró a pesar de tener una baja cifra de dosis total acumulada una FAR con imagen de la mácula en " tiro al blanco "

6. Los pacientes tratados con cloroquina pueden tolerar altas dosis acumulativas sin desarrollar maculopatía, sin embargo, existe una relación de lesiones por cloroquina con la cifra x kg de peso utilizada para su control. Se estima que dosis a partir de 400 mg diarios de cloroquina incrementan el riesgo de desarrollarla. En el estudio sólo un paciente utilizó 450 mg x día de cloroquina. Este paciente mostró alteraciones maculares en la FAR y escotoma pericéntrico en anillo con índice rojo en la campimetría.

7. La agudeza visual es un parametro para evaluar a los pacientes con control de cloroquina. En el estudio se encontraron pacientes con agudeza visual normal pero que por su antecedente de control con cloroquina se requirió la valoración. En estos pacientes no se reportaron hallazgos propios de lesión por cloroquina. Sin embargo pacientes con función visual disminuida utilizando agujero estenopeico o bien corrección óptica si se encontraron

alteraciones en su estudio a través de oftalmoscopia, campimetria o FAR.

8. En la biomicroscopia se encontraron hallazgos propios de alteración en el segmento anterior atribuibles a la cantidad y calidad de la lágrima, dato frecuente en pacientes con enfermedades del tejido conectivo.

9. En el examen de fondo de ojo se encontró alteración en el pigmento macular con moteado en dos pacientes. Estos mostraron alteración en la campimetria con índice rojo presentando escotomas y uno con imagen en " tiro al blanco " en la FAR. La pérdida del reflejo foveolar se encontró en 6 pacientes, sin embargo sólo en dos se acompañó de alteraciones en otros estudios por lo que no se considera un dato específico de alteración macular x cloroquina. El estrechamiento de arteriolas se observó sólo en un paciente, sin embargo su edad y condiciones asociadas no permitieron establecer si esta se debía a alteración x cloroquina. La palidez del disco óptico y la degeneración pigmentaria periférica no se observaron en ningún paciente del estudio.

10. La campimetria con índice rojo se ha utilizado para detectar lesiones maculares por cloroquina. En ella se busca la presencia de escotomas paracentrales o centrales, no visibles con luz blanca. En el estudio se encontró un

paciente con escotoma central bilateral a la luz roja , uno con restricción periférica y cinco con escotomas pericéntricos en anillo. De estos pacientes, dos mostraron alteración moteada del pigmento macular sin alteración en la FAR y uno con alteración en la FAR con imagen en " tiro al blanco ".

11. La incidencia de lesiones maculares atribuibles a cloroquina se encontró similar a lo reportado en la literatura. Volpio reporta una incidencia del 1 al 22%. En el estudio se encontró un paciente con alteración macular x cloroquina corroborada por hallazgos de campimetría con índice rojo y FAR de un grupo de 30, lo que equivale al 3.3 %.

CONCLUSIONES

1. La cloroquina es capaz de provocar alteración en la función macular.
2. Las lesiones atribuibles a la cloroquina en la función macular pueden ser detectadas tempranamente utilizando estudios que se complementan mutuamente como es la oftalmoscopia, la campimetría con índice rojo y la FAR.
3. Las lesiones oftalmológicas atribuibles a la cloroquina tienen relación con la cantidad de dosis total acumulada, pero principalmente con la cifra de dosis diaria x kilogramo de peso corporal.
4. En nuestro estudio la mayoría de la población se encuentra con dosis de control por debajo de las cifras de riesgo para desarrollar cloroquina, lo que explica la baja incidencia de lesiones de cloroquina reportadas en el estudio.
5. El estudio en sus resultados resultó compatible con lo reportado en la literatura encontrando un 3.3 % de lesiones atribuibles a cloroquina.
6. El estudio demuestra la conveniencia de efectuar exámenes complementarios a los pacientes en control con cloroquina para detectar lesiones tempranas de maculopatía.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

7. El paciente debe ser valorado periódicamente efectuando cálculo de dosis total acumulada de cloroquina y por kg de peso para ubicar su situación de riesgo a desarrollar lesiones tempranas x cloroquina.

8. En los pacientes que se detecte lesiones tempranas atribuibles a la cloroquina debe suspenderse su uso para evitar que desarrollen lesiones avanzadas.

BIBLIOGRAFIA

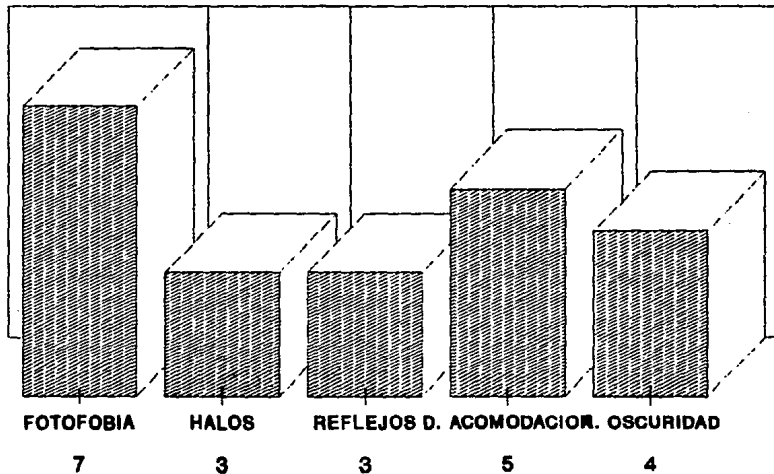
- 1.Weiner A.** Hidroxychloroquine Retinopathy. American Journal Ophthalmology 112:528-534, November, 1991.
- 2.Ted L.** Chloroquine accumulation in human eyes. American Journal Ophthalmology Vol 65, Num 4 530-532 April, 1968.
- 3.Crews S.** Chloroquine retinopathy with recovery in early stages. The Lancet 436-438 August 29, 1964.
- 4.Mark W.** Hydroxychloroquine therapy in massive total doses without retinal toxicity. American Journal Ophthalmology 104:139-144, August, 1987.
- 5.Carr R.** Ocular toxicity of antimalarial drugs. American Journal Ophthalmology 66:4, 738-744 October, 1968
- 6.Shearer V.** Ocular changes induced by long-term hydroxychloroquine therapy American Journal Ophthalmology Vol 64, Num 2 245-252 August 1967
- 7.Nozik A.** Ocular Complications of Chloroquine American Journal Ophthalmology Vol 61:2, Num 4 774-778 December 1963.
- 8.Rodriguez C.** Vademecum académico de medicamentos. 190-192 1a Ed. 1984
- 9.Bishihara S.** Evaluation of several test in screening for

chloroquine maculopathy. Eye 1989; 3 777-782.

10. **Weiner A.** Hydroxychloroquine retinopathy. American Journal Ophthalmology 1991 Nov 15; 112(5): 528-34

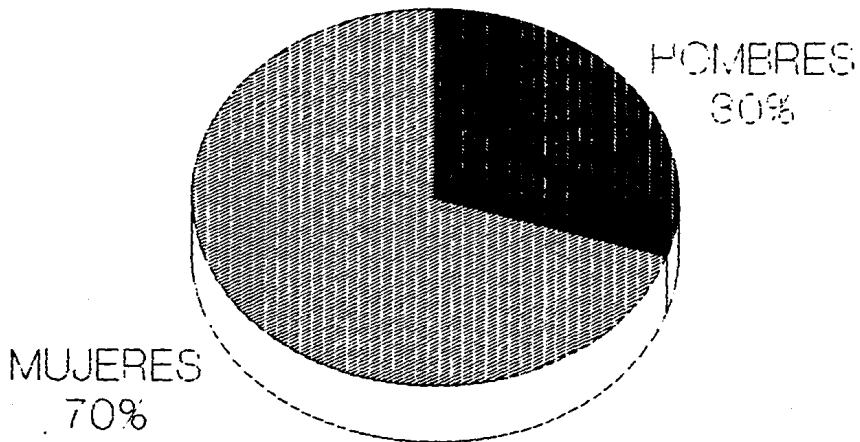
DETECCION DE LESION MACULAR TEMPRANA SINTOMAS

PACIENTES



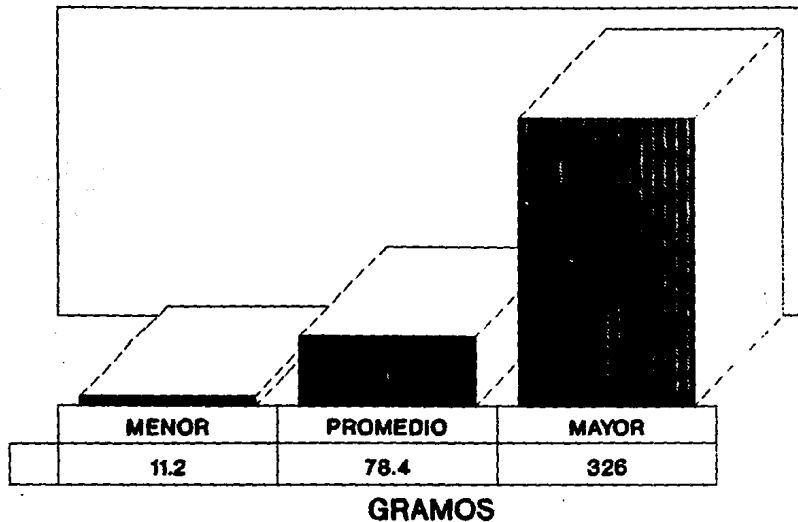
GRAFICA 1

DETECCION DE LESION MACULAR TEMPRANA SEXO



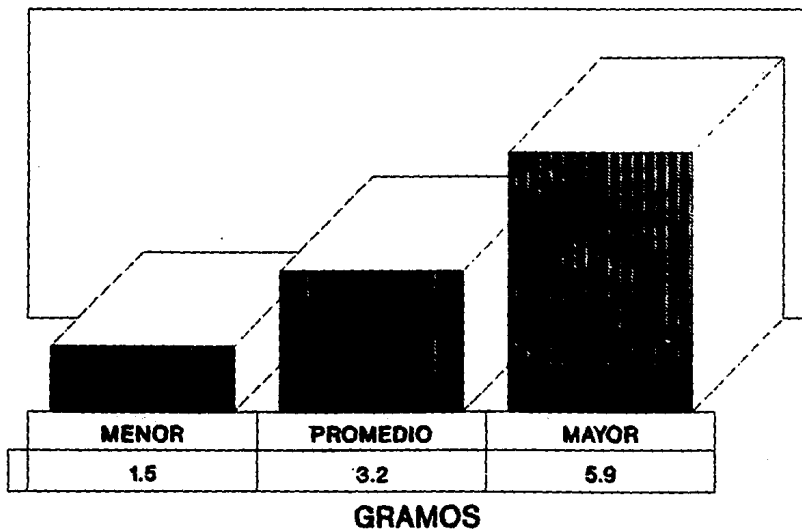
GRAFICA 2

DETECCION DE LESION MACULAR TEMPRANA DOSIS TOTAL ACUMULADA



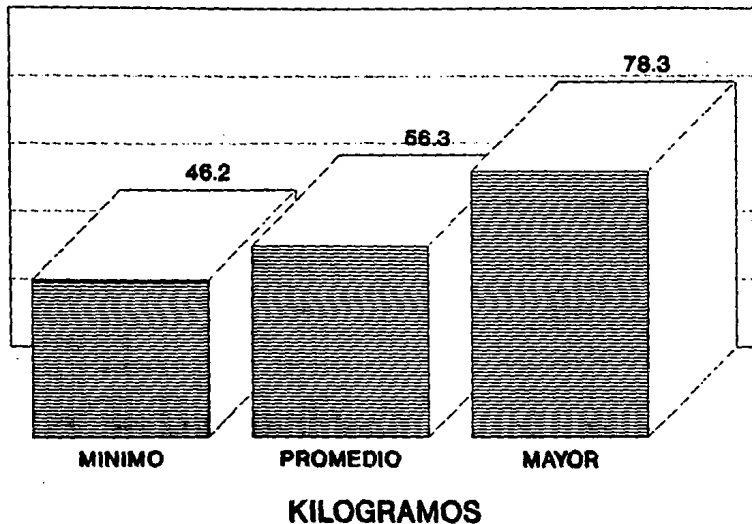
GRAFICA 3

DETECCION DE LESION MACULAR TEMPRANA DOSIS POR KG DE PESO



GRAFICA 4

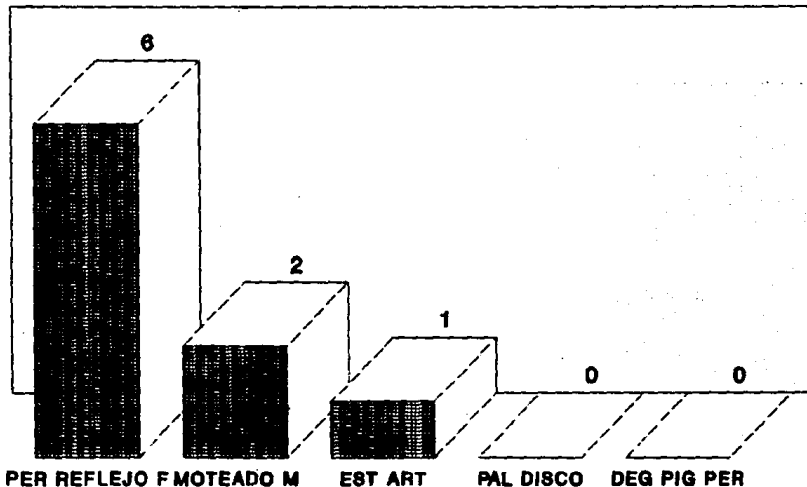
DETECCION DE LESION MACULAR TEMPRANA PESO DE LOS PACIENTES



GRAFICA 5

DETECCION DE LESION MACULAR TEMPRANA FONDO DE OJO

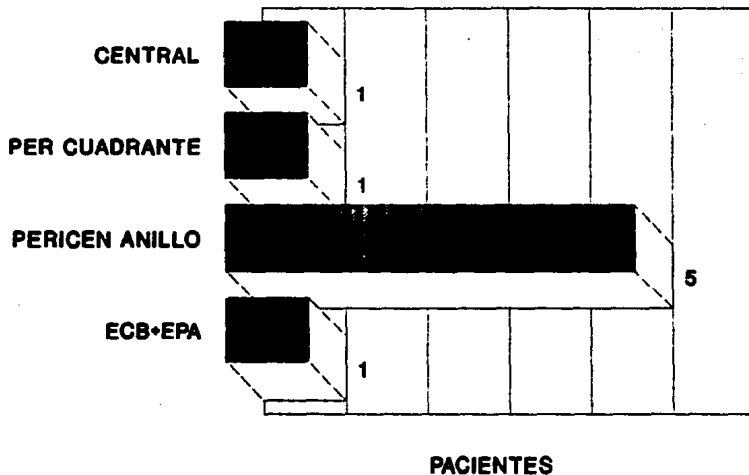
PACIENTES



GRAFICA 6

DETECCION DE LESION MACULAR TEMPRANA INDICE ROJO

ESCOTOMAS



GRAFICA 7