

11237
133
2eje.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

FRECUENCIA DE RETINOPATIA SECUNDARIA A CLOROQUINA EN
PACIENTES CON ENFERMEDADES REUMATICAS AUTOINMUNES
EN EL HOSPITAL DE PEDIATRIA DEL CENTRO MEDICO SIGLO
XXI.

TESIS

PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD DE:
PEDIATRIA MEDICA

PRESENTA

Dra. María Guadalupe Quintal Alvarez.

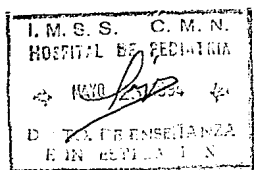
TUTOR:

~~Dr. Francisco A. Blanco Favela~~
Investigador asociado

ASESORES

Dra. Eladia Josefa García.
Médico Pediatra

Dr. Juan Carlos Bravo Ortiz
Médico Oftalmólogo



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

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.

A MI MADRE:

Que con su fuerza, amor y apoyo me han permitido llegar.

A mis hermanos :

**Rosa María, Marco Antonio y José del Carmen
Por su entusiasmo y cariño**

A mis mejores amigos:

**Elsa Judith Martínez Nicolás, Luis Javier Preza Ochoa y Agustín Miguel
Hernández García**

Por todo el apoyo, cariño y desinterés durante toda la residencia.

A mi Maestro :

**Dr. Jesús Sobrino Maldonado
Por enseñarme a ser Pediatra**

A mi Tutor:

Dr. Francisco Blanco Favela

Por su guía, paciencia, confianza y apoyo.

INDICE

Resumen	1
Antecedentes	2
Justificación	5
Planteamiento del problema	6
Hipotesis	6
Objetivos	7
Material y métodos	8
Resultados	11
Discusión	13
Bibliografía	15
Anexo	18
Gráficas y tablas	19

RESUMEN

La Cloroquina (un antimalárico derivado de la quinolona) es utilizado en el tratamiento de las enfermedades reumáticas autoinmunes. Uno de los efectos secundarios indeseables de este medicamento es la retinopatía.

Existen pocos estudios que establezcan la frecuencia de la retinopatía por cloroquina en la edad pediátrica, y no se ha documentado con certeza la relación de la dosis acumulada de cloroquina y el tiempo de exposición a la misma con la aparición de retinopatía.

El objetivo de este estudio fué conocer la prevalencia de retinopatía secundaria a cloroquina en los pacientes pediátricos con enfermedad reumática autoinmune atendidos en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI y los factores que se correlacionan con la aparición de la retinopatía.

Se revisaron un total de 244 expedientes de pacientes atendidos en el servicio de Reumatología e Inmunología del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, en un lapso comprendido de Enero de 1992 a Septiembre de 1993.

Se encontró que el 21.54% (n=53) de estos pacientes recibieron cloroquina como parte de su tratamiento, utilizándose específicamente en los casos de Lupus Eritematoso Sistémico (LES), Artritis Reumatoide Juvenil (ARJ) y Dermatopolimiositis.

De los 53 pacientes tratados con cloroquina el 7.54% (n=4) presentaron retinopatía secundaria al uso de este medicamento. Al estratificar por padecimientos, se observó que solo se presentó en ARJ y en LES con una frecuencia de 6.7% y 9.5% respectivamente. El diagnóstico se confirmó en todos los casos por fluorangiografía.

Se encontró que ni la dosis acumulada ni el tiempo de exposición al medicamento fueron determinantes en la aparición de esta patología, únicamente se encontraron como factores comunes que todos los pacientes con retinopatía fueron del sexo femenino y eran adolescentes.

ANTECEDENTES

La Quinolona es un antimalárico el cual se obtiene de la corteza del árbol Peruvian cinchona, se utilizó inicialmente en el siglo XVII por los misioneros Jesuitas para tratamiento de la fiebre. No fué sino hasta 1820 en que Pelletier y Caventau aislaron sus principios activos (Quinina y Cinchonina) , posteriormente en 1894 se probó su utilidad en el manejo de enfermedades reumáticas (1).

La Cloroquina es un derivado sintético de la Quinolona , fué sintetizada por un químico alemán a finales de la Segunda Guerra Mundial. En 1954 Pillsburg y Jacobson reportaron los primeros casos de Lupus Eritematoso Sistémico (LES) tratados con cloroquina obteninedose buenos resultados (2,3). En 1957 Bagnall reportó su utilidad en el tratamiento de Artritis Reumatoide Juvenil (ARJ), obteniendo remisión de la sintomatología hasta en un 36% de los casos (1,2).

Desde 1957 a la fecha se ha reportado el daño a la retina ocasionado por cloroquina (4-6), en algunos casos la lesión se ha relacionado con la dosis acumulada del medicamento (4-6). En otros estudios se relacionó al tiempo de exposición (4-10). También se ha documentado que la dosis por día es un factor determinante de lesión macular (11).

La prevalencia de retinopatía por cloroquina se ha reportado inferior a 7% cuando se administra a dosis de 4mg/kg/día o bien 250mg/día (10-12).

La incidencia de retinopatía asociada a cloroquina es baja, menos de 300 pacientes se han descrito en la literatura mundial hasta 1988, lo que quizás se deba a un seguimiento inadecuado de los pacientes ya que es hasta fechas recientes cuando se normo el seguimiento oftalmológico semestral como parte del manejo del paciente con enfermedad reumática autoinmune que recibe cloroquina como parte de su tratamiento. Se ha reportado una frecuencia que varía desde menos de 0.001% hasta más del 40% en adultos con enfermedades reumáticas autoinmunes (12-14).

Otras alteraciones oculares reportadas en los pacientes que reciben cloroquina son: Diplopia, pérdida del reflejo de acomodación y depósitos corneales, estos últimos se han descrito desde 1958 (15,16), estos depósitos se localizan en el epitelio basal y se componen de sales de cloroquina, los pacientes pueden permanecer asintomáticos por tiempo prolongado o unicamente presentar un halo alrededor de fuentes luminosas (1-3).

La Cloroquina puede también ocasionar otros efectos colaterales a diferentes niveles: gastrointestinal. neuromuscular. cutáneo. cardiaco y médula ósea.

Mecanismo de acción:

Los mecanismos de acción de la cloroquina son: Disminuir la actividad de varias enzimas, principalmente la fosfolipasa A; estabilizar la membrana lisosomal impidiendo con esto la liberación enzimática, inhibir la quimiotaxis de los polimorfonucleares y los fagocitos e inhibir la liberación de leucotrienos por lo que el efecto final es anti-inflamatorio y de modulación de las vías de respuesta inmune. Finalmente, la cloroquina puede inhibir la replicación de algunas bacterias y brindar protección contra infecciones virales (1,2).

Daño a la retina:

Los fotorreceptores de la retina son completamente dependientes de la integridad del epitelio pigmentado. Los gránulos del epitelio pigmentado son de color negro, lo cual forma un espectro que absorbe completamente la luz. Es posible que los radicales libres estabilizadores sirvan como detoxificadores de productos fotoquímicos. Se ha establecido que en los gránulos de melanina la cloroquina se concentra intensamente y puede permanecer ahí depositada por años, por lo que el daño a la retina puede aparecer tiempo después de haberse suspendido el tratamiento (17). La histopatología de la retinopatía muestra que el daño ocurre inicialmente en el epitelio pigmentado con degeneración secundaria de los fotorreceptores. Al unirse la melanina al epitelio pigmentado probablemente se desactiven los mecanismos normales de la retina para defenderse de la luz. Esta teoría puede explicar el porque el daño se produce inicialmente en la zona macular y perimacular, ya que la luz se enfoca y concentra en estas áreas. El daño reversible o permanente de los fotorreceptores resulta del tiempo de exposición a la luz aún a intensidad normal. El daño final es la pérdida de la visión central y el estrechamiento periférico de los campos visuales (4,5,10,15). Otros autores sugieren que el daño es directamente sobre los fotorreceptores y no el resultado de el depósito de cloroquina en el epitelio pigmentado (4). Una lesión temprana puede ser solo la presencia de edema macular, el cual puede ser difícil de detectar por los métodos de estudio oftalmológico convencionales. Los hallazgos oftalmológicos son principalmente: pérdida del reflejo de la fovea y la pigmentación irregular o aumentada de la mácula. Cuando se encuentra un escotoma rojo central o pericentral se debe pensar en un estado de premaculopatía, si se observa un escotoma denso central el daño es irreversible. En el examen subjetivo se puede encontrar disminución de la agudeza visual, escotoma central o pericentral, alteración en la percepción de los colores y por otro lado, no presentan alteración en la adaptación a la obscuridad, lo que permite distinguirla de la retinitis pigmentosa (1,4).

Los exámenes oftalmológicos con los que se cuenta para realizar el diagnóstico son: Agudeza visual, discriminación de colores, campimetría, rejilla de Amsler, prueba de

Dazzle, electroretinografía y el diagnóstico de certeza se realiza con la fluorangiografía (4,12,18-21).

Se recomienda que el estudio oftalmológico se realice con una periodicidad de cuando menos cada seis meses para detectar la lesión en forma temprana y suspender oportunamente el tratamiento con cloroquina antes de que la lesión macular sea irreversible (22).

El diagnóstico diferencial es con otras alteraciones oftalmológicas producidas por la propia enfermedad reumatológica (1,2,5), como son: (i) LES : Produce signos de oclusión arteriolar, como complicación puede presentar retinopatía hipertensiva e inclusive retinopatía proliferativa. (ii) ARJ: Produce uveítis insidiosa crónica con complicación en segmento anterior. (iii) Dermatopolimiositis: La maculopatía se caracteriza por la presencia de múltiples manchas blanquecinas irregulares con aspecto algodonoso en rama, así como hemorragias en flama,

JUSTIFICACION

Se han publicado pocos estudios en los cuales se reporte la prevalencia de retinopatía secundaria al uso de Cloroquina en pacientes con enfermedades reumáticas autoinmunes. Además, esto se ha investigado en grupos pequeños y casi exclusivamente en adultos, por lo que consideramos conveniente realizar dicha investigación en pacientes pediátricos.

Algunas evidencias señalan que la retinopatía secundaria al uso de cloroquina puede aparecer desde los 3 meses de tratamiento hasta inclusive un año después de suspendido el mismo, por lo que nos parece interesante explorar estas evidencias en los pacientes atendidos en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Otros reportes en adultos relacionan la presencia de esta complicación con la dosis total acumulada. Sin embargo, no existen estudios en pacientes pediátricos, por lo que consideramos importante evaluar esta variable en los niños con enfermedad reumática autoinmune que reciben cloroquina.

Una vez que conozcamos la frecuencia de retinopatía secundaria a cloroquina en el paciente pediátrico y la participación de otras variables tales como: Dosis diaria, dosis acumulada y tiempo de exposición a la cloroquina será factible entonces normar conductas tales como programar la periodicidad con la que será conveniente realizar el estudio oftalmológico para detectar esta complicación en forma temprana y evitar que se produzca una lesión irreversible.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

- 1.- ¿Cuál es la prevalencia de retinopatía secundaria al uso de cloroquina en los pacientes reumatológicos del Hospital de Pediatría del CMN Siglo XXI ?
- 2.- ¿Cuál es la frecuencia de esta complicación en cada una de las enfermedades reumatológicas de los pacientes pediátricos que reciben cloroquina ?
- 3.- ¿Cuál es la dosis acumulada de cloroquina en el paciente pediátrico con enfermedad reumática autoinmune que presenta retinopatía ?.
- 4.- ¿Cuál es el tiempo de exposición a cloroquina en el paciente pediátrico con enfermedad reumática autoinmune que presenta retinopatía ?.

HIPOTESIS

Nuestra hipótesis fué:

Debido a que se trata de un estudio descriptivo sobre una prevalencia no conocida y no de un estudio de contrastación no se requiere de la formulación de una hipótesis.

OBJETIVOS

- 1.- Establecer la prevalencia de retinopatía secundaria al uso de cloroquina en los pacientes pediátricos con enfermedades reumatológicas.**
- 2.- Establecer la prevalencia de dicha complicación de acuerdo a las diferentes enfermedades reumatológicas.**
- 3.- Establecer la dosis acumulada de cloroquina en pacientes con enfermedad reumática autoinmune que presentan retinopatía secundaria**
- 4.- Establecer el tiempo de exposición a cloroquina en pacientes con enfermedad reumática autoinmune que presentan retinopatía secundaria.**

MATERIAL Y METODOS

LUGAR DE ESTUDIO: Unidad de Investigación Médica en Inmunología. Laboratorio de Autoinmunidad y el Departamento de Inmunología y Reumatología del Hospital de Pediatría del CMN Siglo XXI

DISEÑO: Observacional, retrospectivo, transversal.

DEFINICION OPERATIVA DE VARIABLES:

a) Universales:

-Edad: Se tomaron los años cumplidos desde el nacimiento, el dato se obtuvo del expediente clínico.

-Escala de medición : De razón

-Sexo: Características fenotípicas del paciente, el dato se obtuvo del expediente clínico

-Escala de medición: Nominal

b) Dependiente :

-Retinopatía por Cloroquina: Lesión en retina caracterizada por disminución del campo visual, alteración en la percepción de los colores, pigmentación granular en la periferia de la mácula. El diagnóstico se obtuvo de la evaluación oftalmológica consignada en el expediente clínico.

-Escala de medición: Nominal

c) Independiente :

-Tratamiento con cloroquina: Se tomaron del expediente clínico los datos de fecha de inicio, dosis y tiempo de administración del mismo.

-Escala de medición: Nominal

CARACTERISTICAS DEL GRUPO DE ESTUDIO:

a) Criterios de inclusion:

- Pacientes de 1 a 16 años de edad
- Pacientes de ambos sexos
- Pacientes que recibieron cloroquina como parte de su tratamiento
- Pacientes con diagnóstico de LES.

El diagnóstico de LES se estableció en base a la presencia de 4 o más criterios de clasificación de la enfermedad de la Asociación Americana de Reumatismo (ARA). (21).

- Pacientes con diagnóstico de ARJ.

El diagnóstico de ARJ se estableció en base a la presencia de 4 o más criterios de clasificación de la enfermedad de la Asociación Americana de Reumatismo (ARA) (22).

- Pacientes con diagnóstico de Dermatopolimiositis.

El diagnóstico de Dermatopolimiositis se estableció en base a los criterios descritos por Bohan y Peter (23).

b) Criterios de no inclusión :

- Presencia de retinopatía previa al uso de cloroquina
- Pacientes sin evaluación oftalmológica
- Pacientes con resultado dudoso de la exploración oftalmológica

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Debido a que se estudió el total de población pediátrica atendida en el servicio de Inmunología y Reumatología del Hospital de Pediatría del CMN Siglo XXI no se requirió cálculo del tamaño de muestra.

ANALISIS ESTADISTICO:

Se utilizó análisis univariado de razones y proporciones para establecer la prevalencia de la retinopatía por cloroquina.

DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO:

Se recabaron los datos de los pacientes con enfermedades reumáticas autoinmunes de los expedientes clínicos: Entidad nosológica, tratamiento, complicaciones y evaluaciones del servicio de Oftalmología a través de un formato (Anexo 1). Posteriormente se realizó el análisis estadístico de los resultados y las conclusiones de la investigación.

El estudio fué llevado a cabo por el investigador (tesista) a través de la consulta de los expedientes clínicos en el Archivo clínico del Hospital de Pediatría del Centro Médico Siglo XXI. Posteriormente con la asesoría del tutor, del asesor metodológico y del asesor oftalmológico se realizó el análisis de los resultados y las conclusiones.

ASPECTOS ETICOS

El estudio fué un análisis retrospectivo por lo que no requirió carta de aceptación.

RESULTADOS

Se revisaron un total de 244 expedientes de pacientes atendidos de Enero de 1992 a Septiembre de 1993 en el Servicio de Inmunología y Reumatología del Centro Médico Nacional Siglo XXI. La muestra consistió en 125 mujeres y 119 hombres (Fig. 1), con edades que variaron de 5 meses a 19 años con una media de 12.10 años y una DS de 4.3 años.

En la figura 2 se presentan las diferentes enfermedades reumáticas autoinmunes encontradas en el estudio, se puede observar que el mayor porcentaje lo constituye la Artritis Reumatoide Juvenil (ARJ) con 43 casos (17.5%), seguido por las inmunodeficiencias (IgA, IgE, etc) en 38 casos (15.4%), Lupus Eritematoso Sistémico (LES) con 34 casos (14.6%), Uveítis con 14 casos (5.7%), Espondiloartropatías fueron 7 casos (2.8%), Dermatopolimiositis en 4 casos (1.6%) y otros en el 42.3% de los casos entre los que se encuentran: Granulomatosis de Wegener, Enfermedad de Kawasaki, Púrpura trombocitopénica idiopática, Esclerosis, Ataxia telangiectasia, Artritis reactiva, Fiebre reumática, etc. arte del tratamiento en LES, ARJ y Dermatopolimiositis ocupa un porcentaje importante en el manejo de estos pacientes (61.8%, 69.8% y 50% respectivamente). La dosis de Cloroquina utilizada varió de 75 a 225 mg/día con una media de 154.23 mg/día y DS de 44 mg/día. El tiempo de exposición al medicamento varió de 1 a 42 meses con una media de 13.74 meses con una DS de 10 meses, y la dosis acumulada resultante varió de 2.4 a 204 gramos con una media de 60.34 gr y DS de 46 gr.

La distribución por sexos en las principales enfermedades reumáticas autoinmunes estudiadas (LES, ARJ y Dermatopolimiositis) se presenta en la figura 3, donde se puede observar que existe un predominio del sexo femenino excepto en la Dermatopolimiositis donde se observa una relación 1:1. En cuanto a la edad encontramos lo siguiente: En LES las edades variaron de 6 a 14 años, con una media de 13.6 años y DS de 3.3 años, en los pacientes de ARJ varió de 5 meses a 17.5 años de edad con una media de 11.13 años y DS de 4.5 años y finalmente, en los pacientes de Dermatopolimiositis varió de 3 a 12 años de edad, con una media de 7.5 años y una DS de 5 años de edad.

En la figura 4 se pueden observar las principales manifestaciones de los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico atendidos en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Como se puede ver, la principal afección es a nivel renal (50%), seguido por afección articular (20.6%), neurológica (14.7%), hematológica (5.9%), mucocutánea (5.9%) y serosa (2.9%).

Por otro lado, la figura 5 muestra la frecuencia en las presentaciones de Artritis Reumatoide Juvenil de los pacientes atendidos en el Servicio de Reumatología del Hospital de Pediatría del CMN Siglo XXI, Podemos observar que el mayor porcentaje lo ocupa el tipo poliarticular con un 58.1%, seguido de sistémica con un 32.6% y oligoarticular con 9.3%

De los 244 pacientes analizados se encontró que 53 (21.7%) habían o estaban recibiendo cloroquina como parte de su tratamiento (Fig. 6). Como se puede observar en la figura 7 el uso de cloroquina como parte del tratamiento en LES, ARJ y Dermatomiositis ocupa un porcentaje importante en el manejo de estos pacientes (61.8%), 69.8% y 50% respectivamente). La dosis de Cloroquina utilizada varió de 75 a 225 mg/día con una media de 154.23 mg/día con una DS de 44 mg/día. El tiempo de exposición al medicamento varió de 1 a 42 meses con una media de 13.74 meses y una DS de 10 meses. La dosis acumulada resultante varió de 2.4 a 240 gramos con una media de 60.34 gramos y una DS de 46 gr.

Al analizar las dosis utilizadas en LES y ARJ no se observa diferencia en cuanto a la dosis por día (varió de 75 a 225mg/día con una media de 155mg/día), ni en el tiempo de exposición al medicamento (que varió de 1 a 42 meses, con una media de 11 meses)

Cuatro de los 53 pacientes que recibieron cloroquina presentaron retinopatía en forma secundaria al uso del medicamento (7.5%) como se puede observar en las figuras 8 y 9. En la figura 10 se presenta la prevalencia de retinopatía en los pacientes con LES y ARJ que recibieron cloroquina como parte de su tratamiento (n= 21 y n= 30 respectivamente), siendo en el 9.5% de los casos de LES y en el 6.7% de los pacientes con ARJ, como se puede observar estos porcentajes son mayores que los reportados en la literatura hasta la actualidad.

El cuadro No.1 presenta las características de los pacientes que presentaron retinopatía. Al realizar el análisis de estos casos no se encontró relación de esta alteración con la dosis de cloroquina acumulada que varió de 16.35g a 86.25g (Fig. 11), sin embargo, es interesante notar que en los pacientes con LES la retinopatía se presentó con dosis acumuladas bajas en tanto que en los pacientes de ARJ se requirió de dosis acumuladas mayores para presentar la retinopatía. Tampoco se encontró relación con el tiempo de exposición al medicamento (Fig. 12) ya que este varió de 5 a 21 meses, también en este punto puede observarse que la retinopatía se presentó más tempranamente en los pacientes con LES que en los de ARJ. Estos datos nos sugieren la probable existencia de factores predisponentes entre los cuales debe descartarse por ejemplo el genético (HLA).

DISCUSION

En 1954 apareció el primer informe sobre el beneficio de la Cloroquina en pacientes con LES. Posteriormente, en 1957 se reportó su utilidad en pacientes con ARJ, desde entonces, es una práctica común el uso de este medicamento considerado como inductor de remisión en el tratamiento de pacientes con ARJ y en enfermedades reumáticas autoinmunes, especialmente en LES con manifestaciones dérmicas y articulares (12). Sin embargo, no existen estudios de retinopatía secundaria al uso de cloroquina en población pediátrica ni en población mexicana por lo que nos pareció interesante explorar en una combinación de estas dos variables la frecuencia y las otras variables relacionadas con este fenómeno.

Fuld en 1959 reportó una frecuencia de 1% sobre una población de 100 pacientes. En contraste, Voipio y Karkalaine reportaron una frecuencia de 18% en 68 pacientes que recibieron cloroquina (13) y en un estudio mas reciente de 1985 se reportó una frecuencia de 15.38% de una población de 39 pacientes. En el estudio que realizamos en nuestro hospital encontramos una frecuencia de 7.5% en 53 pacientes que recibieron este medicamento. Mas aún, al estratificar por enfermedades encontramos que las frecuencias fueron de 6.7% en 28 pacientes para ARJ y de 9.7% de 19 pacientes con LES.

A pesar de que la retinopatía secundaria a cloroquina ha sido reportada como poco común por algunos autores (un caso por 1000-2000 pacientes) (13), nuestro estudio retrospectivo señala que 2 pacientes de 28 con ARJ y 2 pacientes de 19 con LES presentaron esta complicación, lo que nos obliga a considerar este efecto secundario indeseable como un problema grave si pensamos en el extenso uso de la cloroquina por el clínico que maneja este tipo de padecimientos. Mas aún, sugerimos una exámen oftalmológico cuidadoso de la mácula antes de iniciar tratamiento con cloroquina y posteriormente cada 3 meses durante el primer año ya que actualmente se realiza cada 6 meses; Hay que recordar que los cambios maculares pueden ser un buen indice de toxicidad en retina cuando la agudeza visual aún no se ha modificado (20) y que la degeneración de la retina producida por la cloroquina puede ser reversible si se diagnostica en las etapas tempranas (5, 24-27)

Existe controversia en la información acerca de la asociación de la retinopatía secundaria al uso de cloroquina con la dosis acumulada. Algunos autores han reportado esta asociación (4-6). Otros sin embargo, no han encontrado asociación alguna (11) resultados que concuerdan con nuestro estudio en el que no se encontró asociación entre la dosis acumulada y la retinopatía por cloroquina. Sin embargo, los pacientes LES presentaron este efecto secundario indeseable a dosis acumuladas mas bajas que en los

pacientes con ARJ. A pesar de que las dosis acumuladas de los dos pacientes con retinopatía se encontraron dentro de los valores de la media y dos desviaciones estandar del resto de la población con LES que se encuentra bajo el mismo tratamiento sugiriendo algún factor predisponente para padecer esta complicación entre las que puede estar: asociación a otros medicamentos o factores genéticos HLA etc. o bien como se ha reportado previamente variaciones individuales en la tolerancia a esta droga (5, 11).

Otros estudios han relacionado tiempo de exposición con la aparición de la retinopatía por cloroquina (4-10) aunque existen otros reportes que concuerdan con nuestros resultados (11) en donde no encontramos esta asociación. Sin embargo, observamos un fenómeno curioso: los pacientes con LES desarrollaron maculopatía tempranamente sugiriendo también idiosincrasias individuales o algún factor predisponente (5, 11). En contraste, los pacientes con ARJ que desarrollaron retinopatía fue tardíamente en el tiempo.

Nuestro estudio no pudo correlacionar dosis/día con la presencia o no de maculopatía ya que los pacientes que la desarrollaron se encontraban con dosis similares a aquellos que no la desarrollaron 154 mg mas menos 44mg por día sugiriendo que esta variable no juega un papel relevante en el desarrollo de esta complicación. la dosis fue calculada de acuerdo a la literatura dosis diaria de 4 mg/Kg/día o bien de 100 mg/m²/día (11).

En conclusión: existen algunos estudios sobre la frecuencia de retinopatía secundaria al uso de cloroquina en pacientes con enfermedades reumáticas autoinmunes en adultos (1-8, 11, 20) entre las que se encuentran frecuencias que varían desde 1% a 20%. Nosotros encontramos solo un estudio en niños hecho en Finlandia donde reportan una frecuencia de 48%, también encontraron que esta manifestación se presentó en los primeros 12 meses de tratamiento en niños (11) por lo que sugerimos un examen oftalmológico cuidadoso de la mácula antes de iniciar tratamiento con cloroquina y posteriormente cada 3 meses durante el primer año ya que actualmente se realiza cada 6 meses recordando que los cambios maculares pueden ser un buen índice de toxicidad en retina aún cuando no se ha modificado la agudeza visual (20), y la exploración de fondo de ojo obligatoria para los médicos reumatólogos en cada consulta ya que la degeneración de la retina producida por la cloroquina puede ser reversible si se diagnostica en las etapas tempranas (5, 24-27)

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Kelley WM. Textbook of Rheumatology 3a. edición Ed. Saunders ,1989 , E.U.A. Pag:579-588
- 2.- Nylander U. Ocular damage in chloroquine therapy. Acta Ophthalmol 1967; suppl 92: 5-65
- 3.- Nylander U. Ocular damage in chloroquine therapy . Acta Ophthalmol 1966; 44: 335-347
- 4.- Grant S. Toxic retinopatías. Clin Ophthalmol 1991; 3 : 1-15
- 5.- Carr RE, Gouras P, Gunkal RD. Chloroquine Retinopathy. Arch Ophthalmol 1966; 75: 171-178
- 6.- Percival SPB, Behrman J. Ophthalmological safety of chloroquine. Br J Ophtal 1969;53:101-109
- 7.- Percival S. Meanock J. Chloroquine: Ophthalmological safety and clinical assessment in Rheumatoid Arthritis Br Med J 1968; 3 : 579- 584
- 8.- Mackenzie A. An appraisal of chloroquine. Arth Rheum 1970 ; 13: 280-291
- 9.- Halberg A, Naeser P, Andersson A. Effects of long-term chloroquine exposure on the phospholipid metabolism in retina and pigment epithelium of the mouse. Acta Ophthalmol 1990; 68 : 125-130
- 10.- Easterbrook M. Ocular effects and safety of antimalarial agents. Am J Med 1988 ; 85 (Suppl 4A): 23- 29
- 11.- Laaksonen AL, Koskiahdev V, Juva K. Dosage of antimalarial drugs for children with Juvenile Rheumatoid Arthritis and Systemic Lupus Erythematosus. Scan J Rheum 1974; 3: 103 - 108
- 12.- Lavalley C. Reumatología clínica 2a. edición Ed. Noriega , 1989 ,México Pag: 102,103

- 13.- Voipio H. Incidence of chloroquine retinopathy. *Acta Ophthalmol* 1966; 44 : 349 - 353
- 14.- Gottlieb N. Retinal damage due to antimalarial treatment . *Am J Med* 1990;88: 553-554
- 15.- Scherbel A, Mackensie A. Ocular lesions in Rheumatoid Arthritis and related disorders with particular reference to retinopathy. *N Eng J Med* 1965 ; 273 : 360- 366
- 16.- Rubin ML, Thomas WC. Diplopia and loss of accommodation due to chloroquine. *Arth Rheum* 1970 ; 13 : 75-81
- 17.- Ehrenfeld M, Neshet R, Merin S. Delayed-onset chloroquine retinopathy . *Br J Ophthalmol* 1986; 70 : 281 - 283
- 18.- Hart W, Burde R. Static perimetry in chloroquine retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1984;102:377-380
- 19.- Krill A, Patts A. Chloroquine retinopathy. Investigation of discrepancy between dark adaptation and electroretinographic findings in advanced stages. *Am J Ophthalmol* 1971; 71:530 -543
- 20.- Fleck BW, Bell AL, Mitchell JD. Screening for antimalarial maculopathy in rheumatology clinics. *Br Med J* 1985 ; 291 : 782 - 784
- 21.- Tan EM, Cohen AJ, Fries JF et al . The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arth Rheum* 1982; 25 : 1271- 1277
- 22.- Arnett FC , Edworthy SM, Bloch DA. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arth Rheum* 1988; 31 : 315- 324.
- 23.- Bohan A Peter JB. Polymiositis and dermatomyositis. *N Eng J Med* 1975; 292 : 344 - 347.
- 24.- Henkind P, Carr RE, Siegel IM Early Chloroquine Retinopathy: Clinical and functional findings. *Arch Ophthalmol* 1964; 71: 157
- 25.- Crews SJ. Chloroquine retinopathy with recovery in early stages. *Lancet* 1964;2: 436
- 26.- Arden GB, Friedmann A, Kolb H. Anticipation of Chloroquine retinopathy .*Lancet* 1962 ; 1: 1164

27.- Schmidt B. Muller-Limmoth W. Electroretinographic examinations following the application of chloroquine. Acta Ophthal 1962 ; suppl 70 : 245.

ANEXO 1

FORMATO DE RECOLECCION DE DATOS

Nombre: _____

Cédula : _____

Edad : _____

Sexo : _____

Peso : _____

Talla : _____

Diagnóstico: _____

Datos clínicos: _____

Exámenes de laboratorio: _____

Tratamiento con Cloroquina: SI NO

Fecha de inicio de tratamiento : _____

Fecha de suspensión del tratamiento : _____

Exámen oftalmológico previo al inicio de tratamiento: SI NO

Retinopatía : SI NO

Fecha de diagnóstico: _____

Fecha de última consulta oftalmológica : _____

Fecha de última consulta en Reumatología : _____

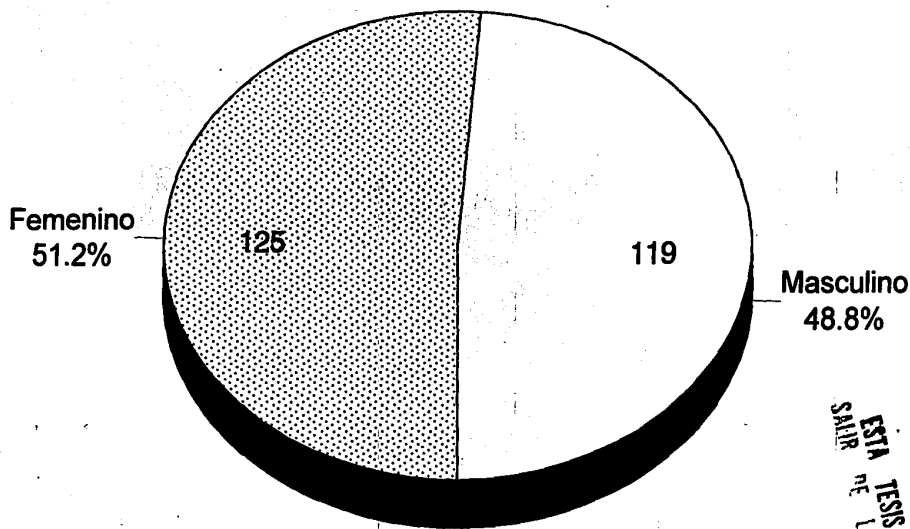
Otros medicamentos utilizados en el tratamiento: _____

Medico: _____

Fecha: _____

Distribución por sexos

Pacientes atendidos en el
Servicio de Inmunología y Reumatología

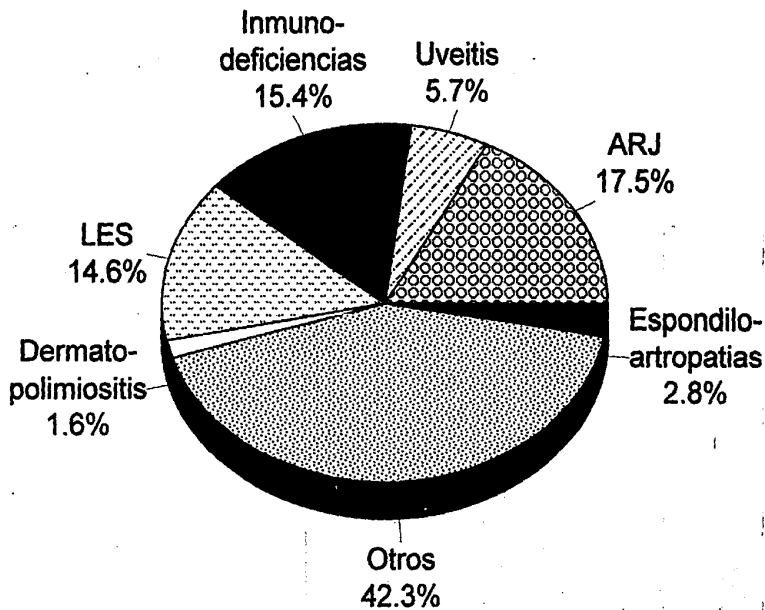


Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA INSTITUCIÓN

Distribución de padecimientos

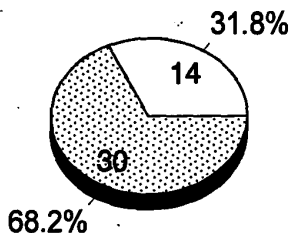
Servicio de Inmunología y Reumatología



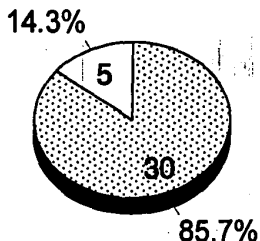
Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI.

Distribución por sexos en las diferentes enfermedades reumáticas autoinmunes

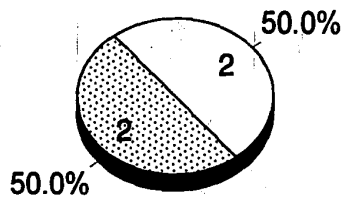
ARJ



LES

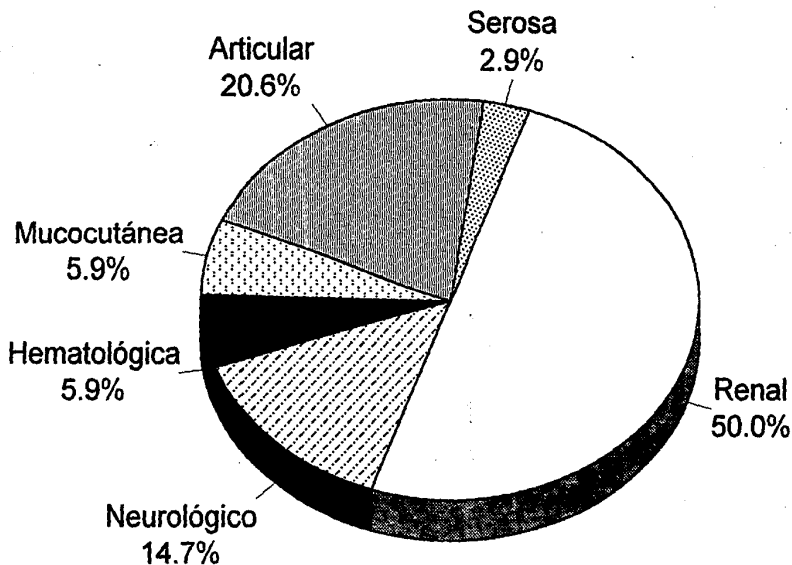


Dermato-polimiositis



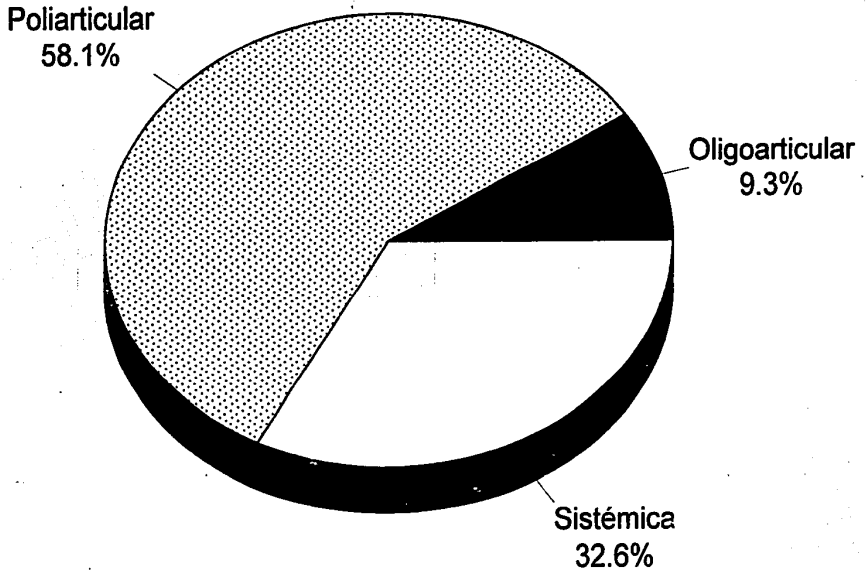
□ Masculino ■ Femenino

Principales manifestaciones de los pacientes con LES



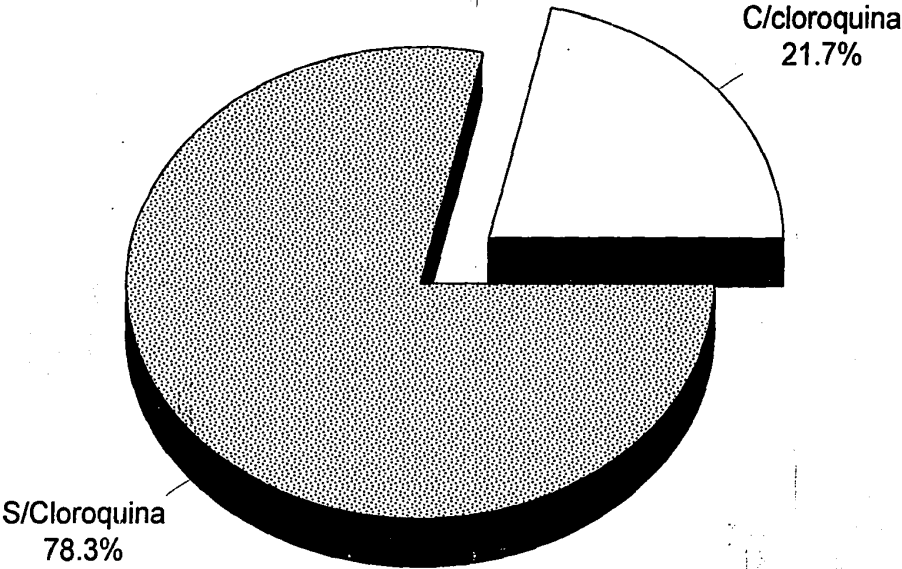
Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI.

Presentación clínica de ARJ



Servicio de Inmunología y Reumatología.
Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI.

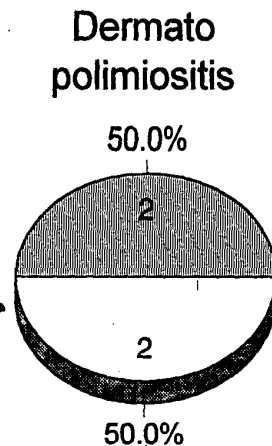
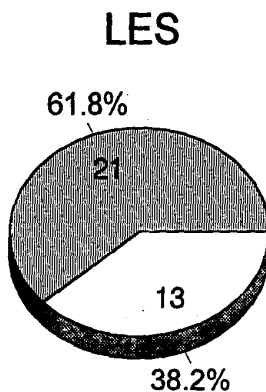
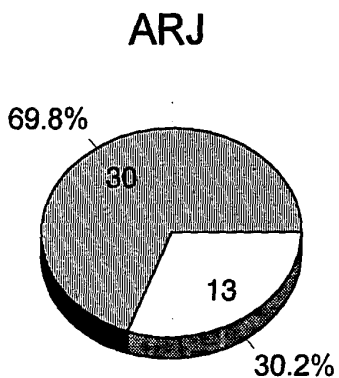
% de pacientes que recibieron tratamiento con cloroquina



**Servicio de Inmunología y Reumatología
Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI**

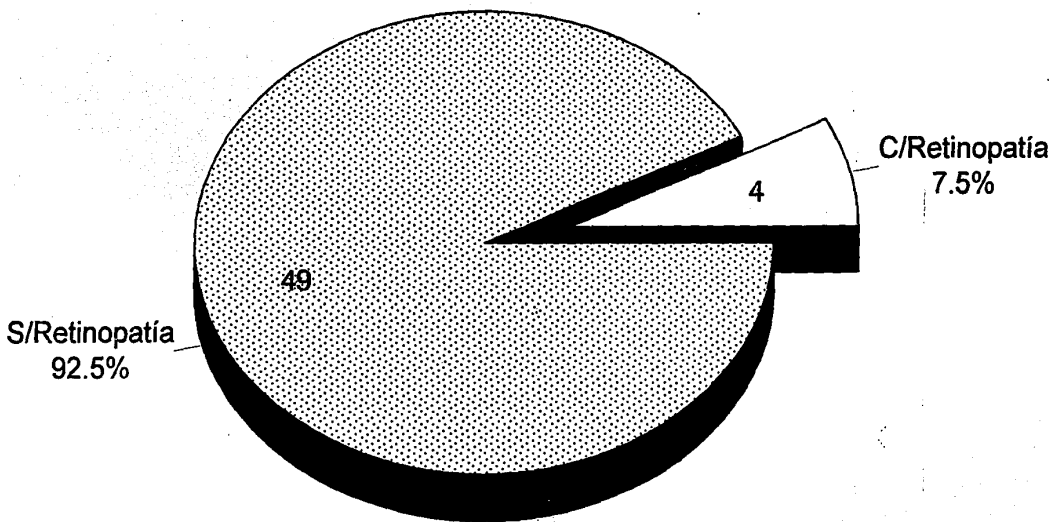
Cloroquina en enfermedades reumáticas autoinmunes

Servicio de Inmunología y Reumatología

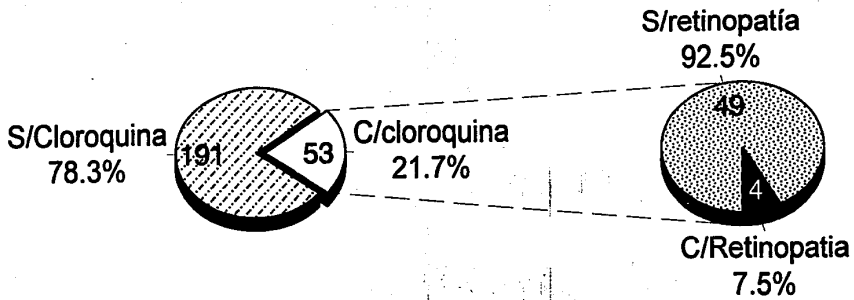


■ C/Cloroquina □ S/Cloroquina

Frecuencia de retinopatía secundaria a cloroquina en pacientes con enfermedades reumáticas autoinmunes



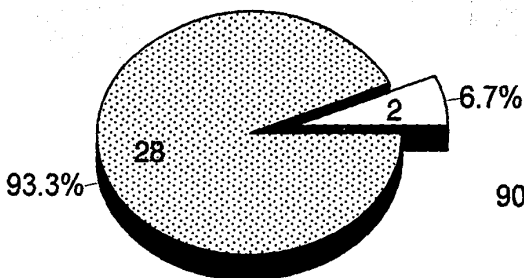
Servicio de Inmunología y Reumatología.
Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI.



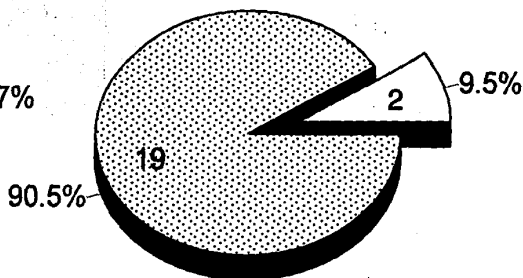
Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI.

Frecuencia de retinopatía por cloroquina

ARJ



LES



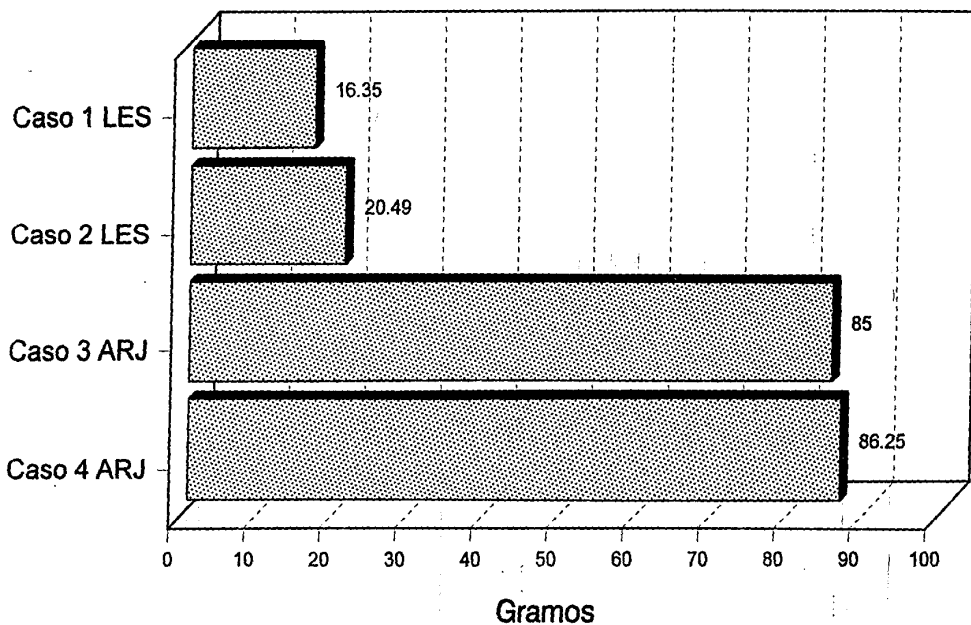
□ C/Retinopatía ▨ S/Retinopatía

Servicio de Inmunología y Reumatología.
Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI.

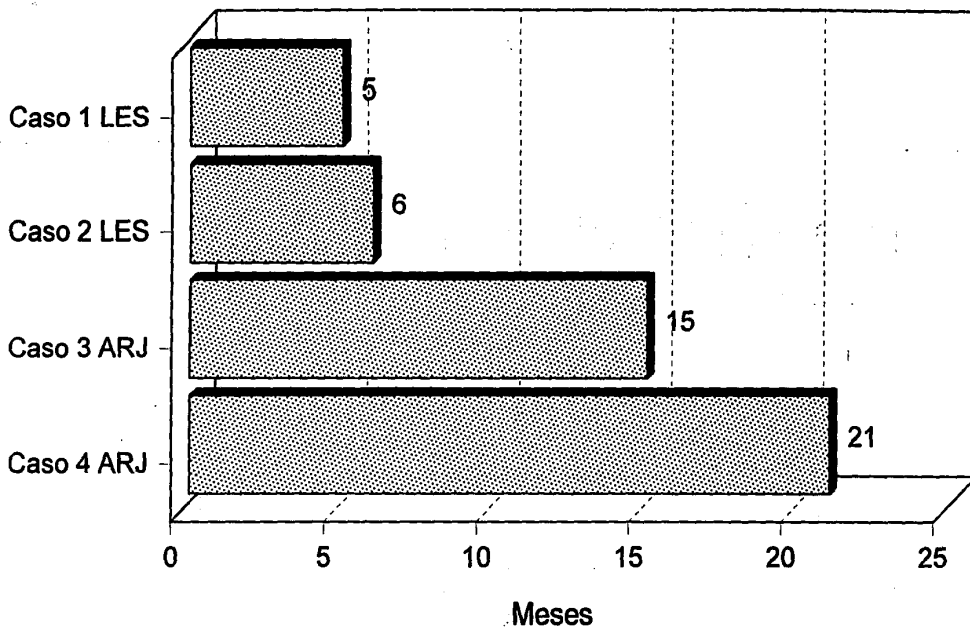
Enfermedad	Edad	Sexo	Cloroquina Dosis/día	Dosis acumulada	Tiempo de exposición
LES	13 años	Femenino	112 mg/día	16.35 g.	5 meses
LES	16 años	Femenino	112 mg/día	20.49 g.	6 meses
ARJ	14 años	Femenino	150 mg/día	85.00 g.	15 meses
ARJ	16 años	Femenino	150 mg/día	86.25 g.	21 meses

Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI.

Dosis acumulada de cloroquina al momento de iniciar manifestaciones de retinopatía



Tiempo de exposición a cloroquina previo a inicio de retinopatía



Servicio de Inmunología y Reumatología.
Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI.