

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**



**ASOCIACIÓN PARA EVITAR LA CEGUERA EN
MÉXICO
HOSPITAL “DR. LUIS SÁNCHEZ BULNES”**



**TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO
EN:
OFTALMOLOGÍA**

**TÍTULO DE TESIS:
RETINOPATIA POR CLOROQUINA
REPORTE DE CASOS Y ACTUALIDADES**

**AUTOR:
DR. NASIM DE JESUS MIGUEL MARTINEZ**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta 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.

AUTOR
DR. NASIM DE JESUS MIGUEL MARTINEZ

JURADO

DR. MATILDE RUBIO LEZAMA
PRESIDENTE

DRA. GERARDO GARCIA AGUIRRE
SECRETARIO

DR. BERTHA GARIBAY VELAZQUEZ
VOCAL

DR. LOURDES FERNANDEZ DE ORTEGA
VOCAL

DRA. MARCO PEDRO HERNANDEZ ABREGO
VOCAL

RETINOPATIA POR
CLOROQUINA
REPORTE DE CASO Y
ACTUALIDADES

por

Dr. Nasim de Jesús Miguel Martínez

Tesis propuesta para la especialidad en

Oftalmología

Universidad Nacional Autónoma de
México

2011

Aprobado por

Dra. Matilde Rubio Lezama
Presidente del Jurado

Medico Adscrito al servicio de Estrabismo

Autorizado por la jefatura de Enseñanza:

_____ Dr. Daniel Ochoa Contreras

Jefe de Enseñanza

Fecha _____ 03 de agosto de 2011

Universidad Nacional Autónoma de México

Descripción breve

**RETINOPATIA POR CLOROQUINA. REPORTE
DE CASO Y ACTUALIDADES**

Por Nasim de Jesús Miguel Martínez

Presidente del comité supervisor: Dra. Matilde Rubio Lezama
Servicio de Estrabismo

La cloroquina y su analogo hidroxiclороquina ha sido utilizada por muchos años. Los primeros reportes correspondían al uso de este fármaco como tratamiento de la malaria; posteriormente reportes mostraron evidencia de retinopatías posterior al uso de este tratamiento como terapia antiinflamatoria crónica. (1) La toxicidad provocada por la cloroquina aún es un problema en muchas partes del mundo pero parece ser menos frecuente en países donde han reemplazado el esquema de cloroquina por hidroxiclороquina para el tratamiento de lupus eritematosos sistémico, artritis reumatoide y otras enfermedades inflamatorias y dermatológicas. La toxicidad por hidroxiclороquina tiene una incidencia menor comparada con la provocada por la cloroquina. La toxicidad retiniana es de gran interes oftalmológico porque incluso retirando el fármaco existe poca recuperación visual y en ocasiones persiste la progresión de la pérdida visual.(2)

A continuación se expone un caso clínico con sus correlaciones, junto con los conceptos actuales de la retinopatía por cloroquina, su diagnóstico y auxiliares en el diagnóstico.

Tabla de contenido

Página 1:.....Introducción

Página 2:.....Reporte de caso

Página 13:.....Discusión

Página 21:.....Conclusiones

Página 23:.....Bibliografía

Introducción

La cloroquina y su derivado la hidroxiclороquina pertenecen al grupo de los fármacos antipalúdicos. Hasta la fecha el uso de los antipalúdicos en enfermedades reumatológicas es extenso en lupus eritematoso sistémico y artritis reumatoide. Desde el comienzo de su utilización como fármaco en enfermedades crónicas diversos efectos adversos se le han atribuido. Se esperaba que la modificación química de la cloroquina a su derivado hidroxiclороquina eliminara el riesgo de presentar efectos adversos, sin embargo; el riesgo permanece presente y posee un desafío clínico su identificación oportuna.

La toxicidad por cloroquina aún representa un problema en muchas partes del mundo, si bien su reemplazo por su derivado hidroxiclороquina ha reducido significativamente el riesgo de desarrollar toxicidad y ha disminuido su incidencia, aún miles de personas se encuentran bajo este régimen de tratamiento actualmente. Esta toxicidad es una seria preocupación oftalmológica porque aún habiendo cesado el uso del medicamento existe una pequeña o casi nula recuperación visual y en muchos casos persistirá la progresión de la pérdida visual; por lo que es imperativo que oftalmólogos y otros médicos se encuentren advertidos e iniciar medidas para minimizar su aparición y sus efectos.

Diversos estudios han tratado de determinar factores de riesgo para el desarrollo de toxicidad sin embargo la falta de síntomas en estadios iniciales, la ausencia de una prueba que determine el daño en etapas iniciales y la variabilidad biológica entre los pacientes no permiten detectar a tiempo a los pacientes con toxicidad en estadios iniciales.

Reporte de Caso

Se presenta el caso de una paciente de 46 años de edad, originaria del estado de Michoacan, quién ingresa a nuestro hospital en noviembre de 2002 manifestando disminución del campo visual "ceguera alrededor de los ojos". Tiene antecedentes familiares para hipertensión arterial sistémica y diabetes mellitus y antecedentes personales patológicos con diagnóstico de Artritis Reumatoide desde hace 2 años bajo tratamiento médico con Cloroquina 1 tableta al día.

A la exploración oftalmológica se encontraba con una agudeza visual de 10/10 en ambos ojos, presión intraocular en ojo derecho de 16 mmHg y ojo izquierdo de 15 mmHg, en ojo derecho se describía cornea transparente, cámara anterior formada, iris reactivo, cristalino transparente, en polo posterior retina aplicada, papila con excavación de 7/10 buena coloración y anillo neuroretiniano conservado.

En el Ojo izquierdo describían cornea transparente, cámara anterior formada, iris reactivo, cristalino transparente, en polo posterior retina aplicada, papila con excavación de 7/10 buena coloración y anillo neuroretiniano conservado.

En esa ocasión se le diagnosticó papilas sospechosas por lo que se le realiza una perimetría de doble frecuencia (Fig. 1), la cual demostraba un defecto altitudinal superior en el ojo derecho y un defecto nasal en ojo izquierdo motivo por el que se le solicita un estudio de campos visuales automatizados estrategia blanco sobre blanco 30-2 (Fig. 2), demostrando un defecto altitudinal superior en ojo derecho y una reducción de la sensibilidad en periferia.

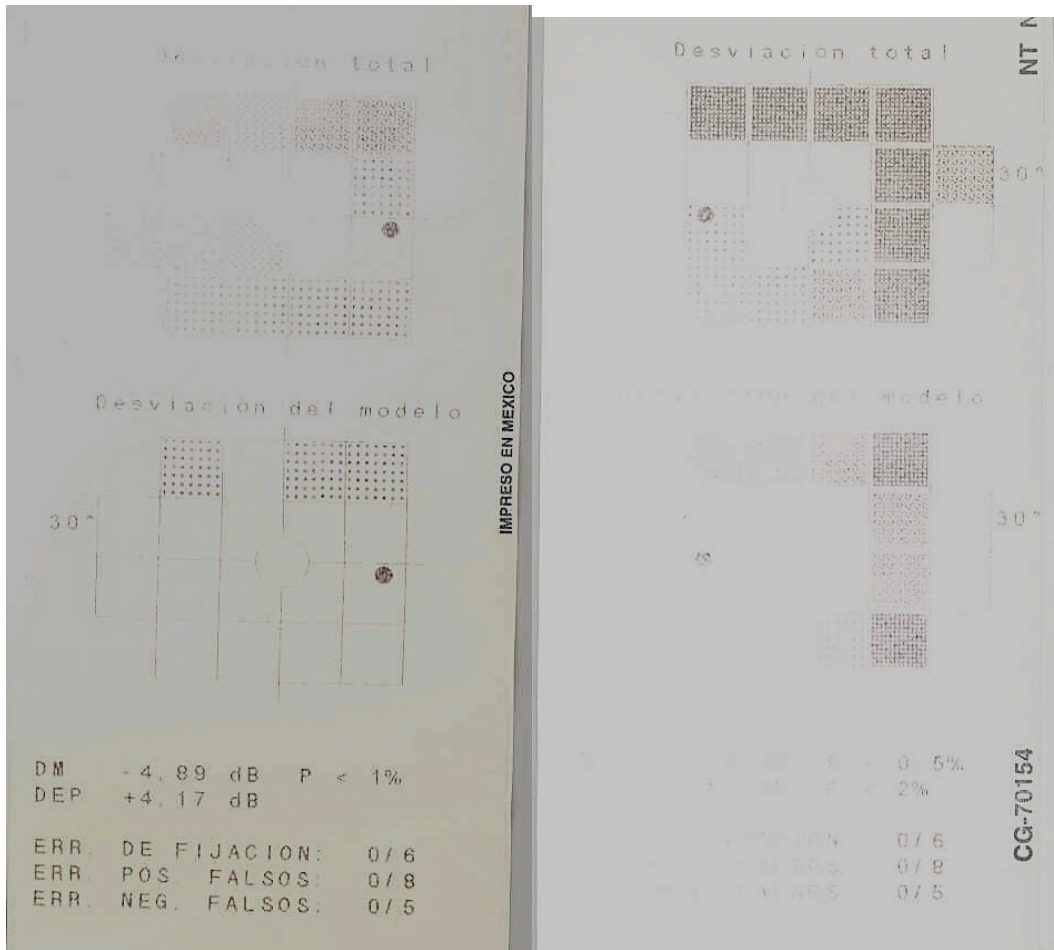


Fig 1. 28/01/2003 Perimetría de Doble Frecuencia.

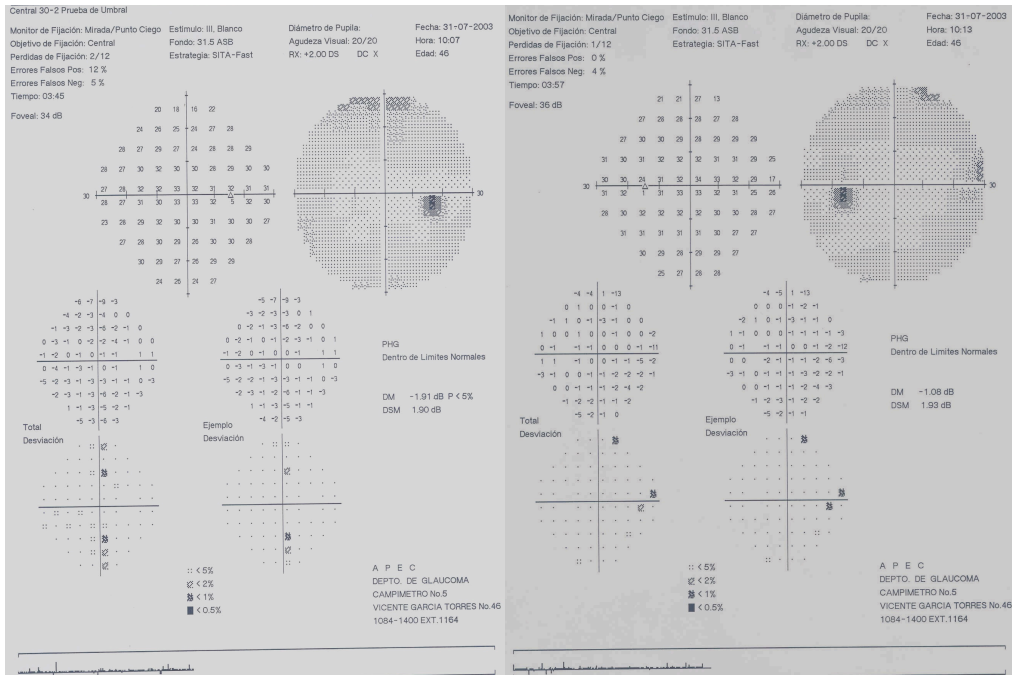


Fig 2. 31/07/2003 Campos Visuales Humphrey Estimulo Blanco 30-2.

Al no demostrar un daño específico de glaucoma se le solicita un nuevo campo visual automatizado blanco-blanco 24-2 un año mas tarde (Fig 3) en el que se demuestra una reducción de la sensibilidad en la periferia del campo visual. La paciente deja de acudir a nuestro centro, acudiendo 4 años mas tarde a otro centro oftalmológico en donde se le vuelve a realizar campos visuales blanco-blanco 24-2 (Fig 4) y al no encontrar daño la paciente comenta que es dada de alta de esa institución.

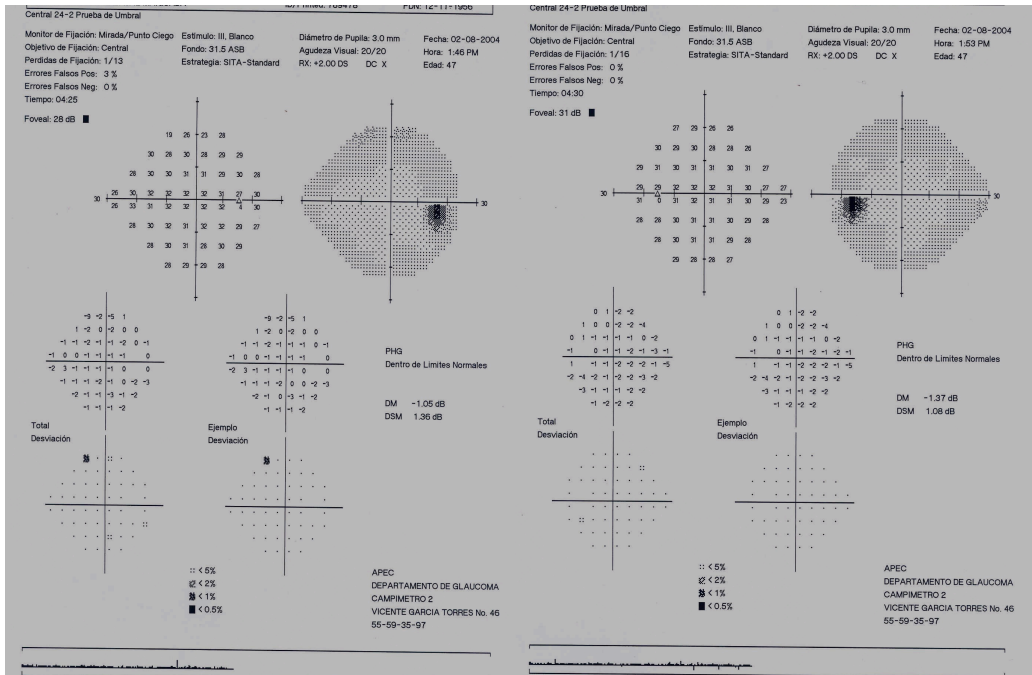


Fig 3. 02/08/2004 Campos Visuales Humphrey Estimulo Blanco 24-2.

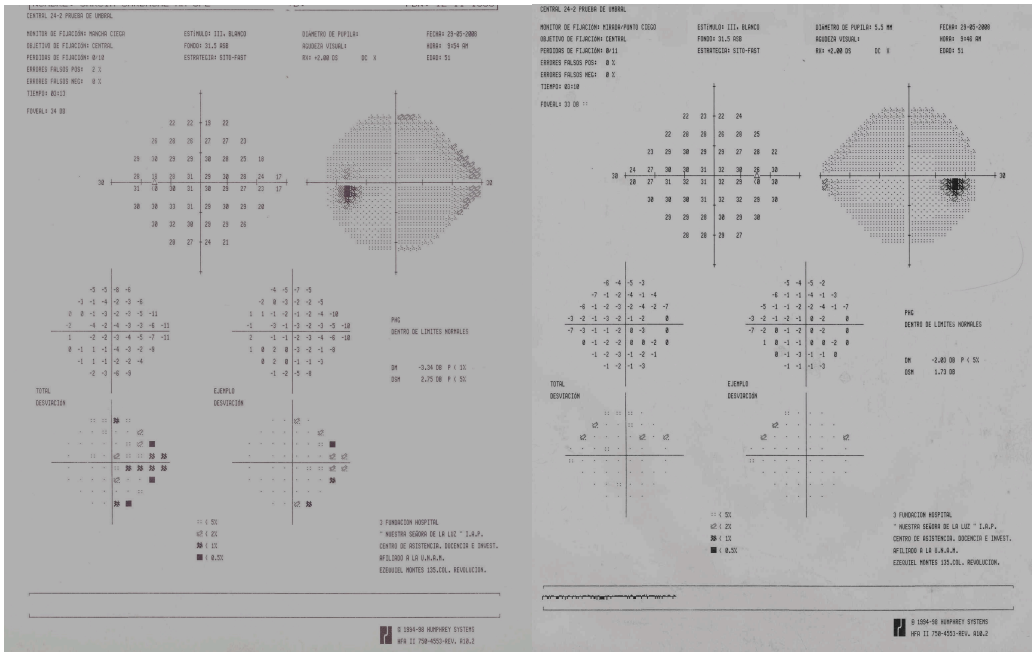


Fig 4. 29/05/2008 Campos Visuales Humphrey Estimulo Blanco 24-2.

Dos años más tarde a sus 56 años de edad acude nuevamente a nuestro hospital refiriendo reducción de su campo visual, al interrogatorio refiere estar bajo tratamiento con metotrexato, retirando la cloroquina hace 6 meses por lo que en ese momento el calculo de la dosis acumulada de cloroquina fue de 460 gramos, a la exploración oftalmológica se encontraba con una agudeza visual en ambos ojos de 10/10 y una presión intraocular de 14 mmHg en ambos ojos, el resto de la exploración oftalmológica se describía de características normales(Fig 5).

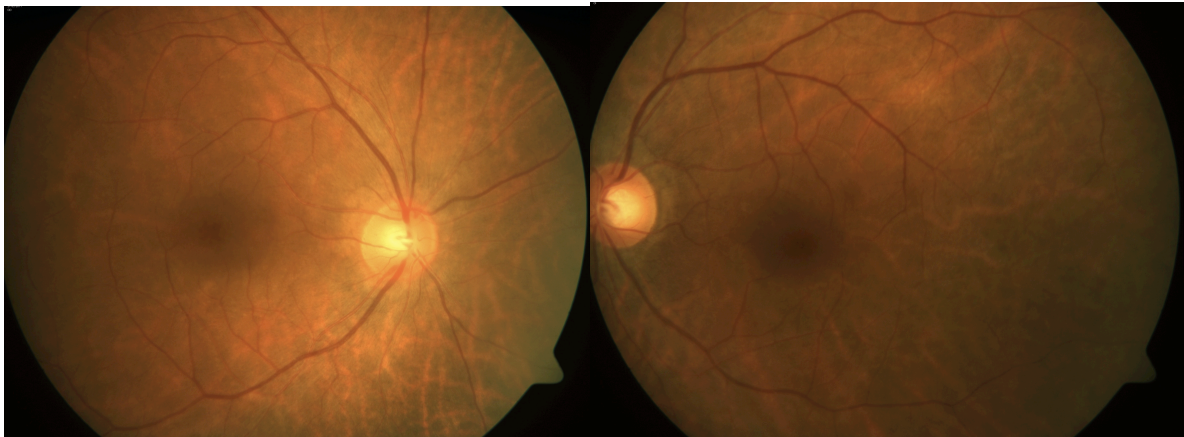


Fig 5. Fotografía clínica de segmento posterior ojo derecho y ojo izquierdo.

En ese momento se sospecha de retinopatía por cloroquina solicitando estudios de campos visuales 24-2 estímulo blanco (Figura 6) el cual demuestra daño en región central y un defecto periférico, por lo que se solicita una tomografía optica de coherencia óptica para descartar glaucoma (Figura 7).

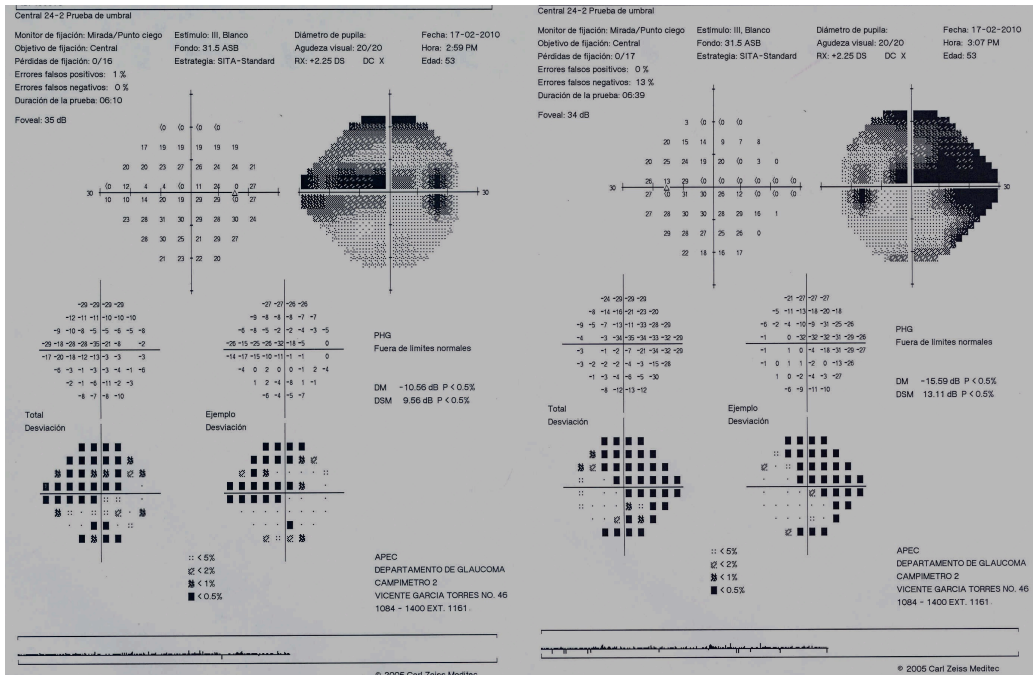


Fig 6.17/02/2010 Campos Visuales Humphrey Estimulo Blanco 24-2.

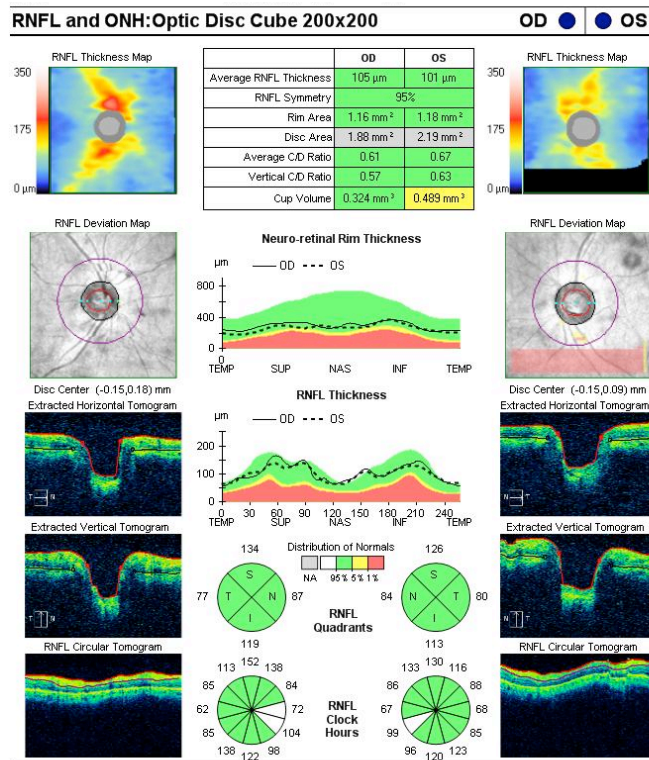


Fig 7. Tomografía de Coherencia Óptica con análisis de fibras nerviosas.

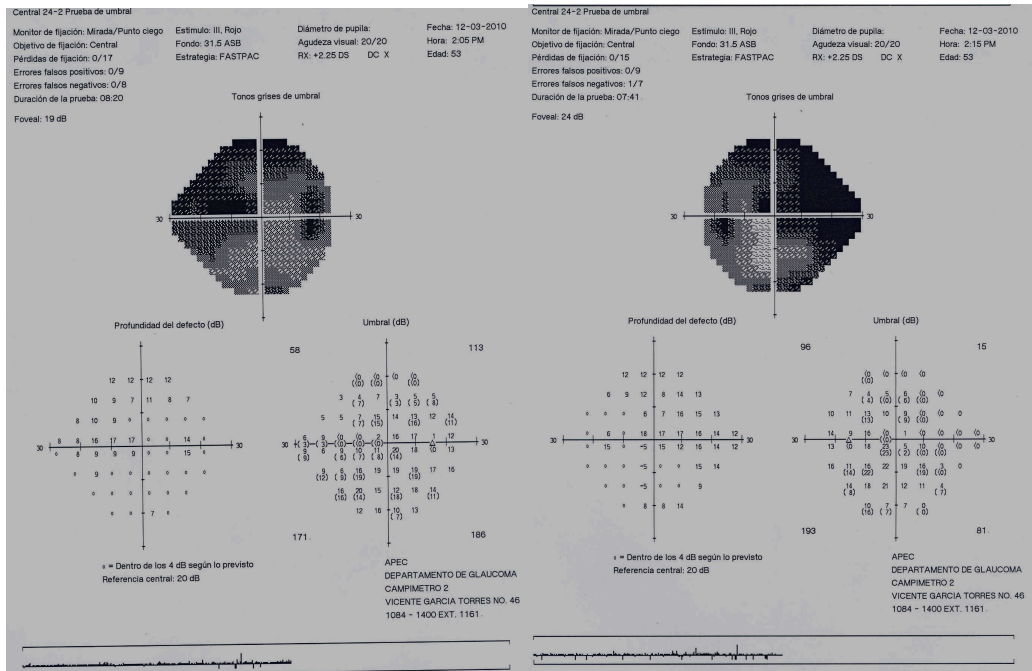


Fig 7.12/03/2010 Campos Visuales Humphrey Estimulo Rojo 24-2.

Al no encontrar daño en la capa de fibras nerviosas se descartó el diagnóstico de glaucoma por lo que se solicitan estudios para descartar daño toxico por cloroquina con campos visuales 24-4 estímulo rojo y pruebas de sensibilidad al contraste, al color, electroretinograma y electrooculograma.(Figura 8,9,10,11 respectivamente).

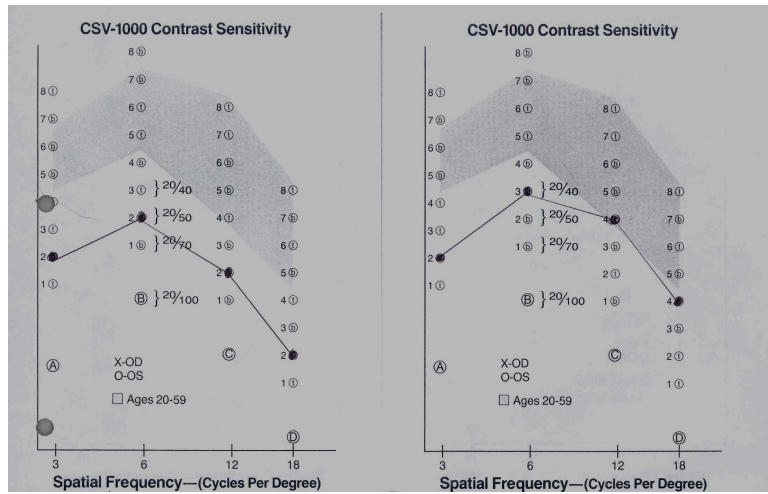


Fig. 8 Prueba a la sensibilidad al contraste. Se demuestra una reducci3n a la sensibilidad al contraste en todas las frecuencias

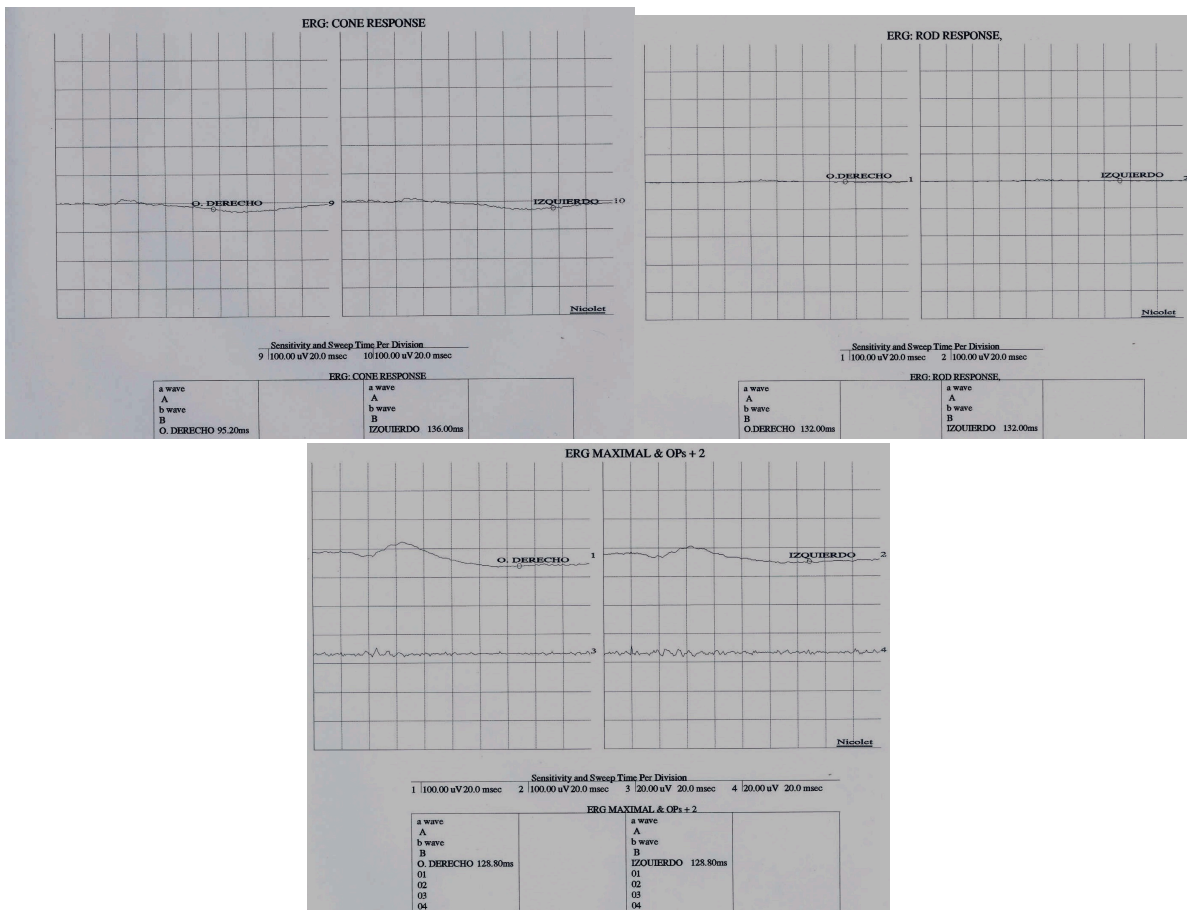


Fig. 9 Electrorretinograma. Ausencia de respuesta.

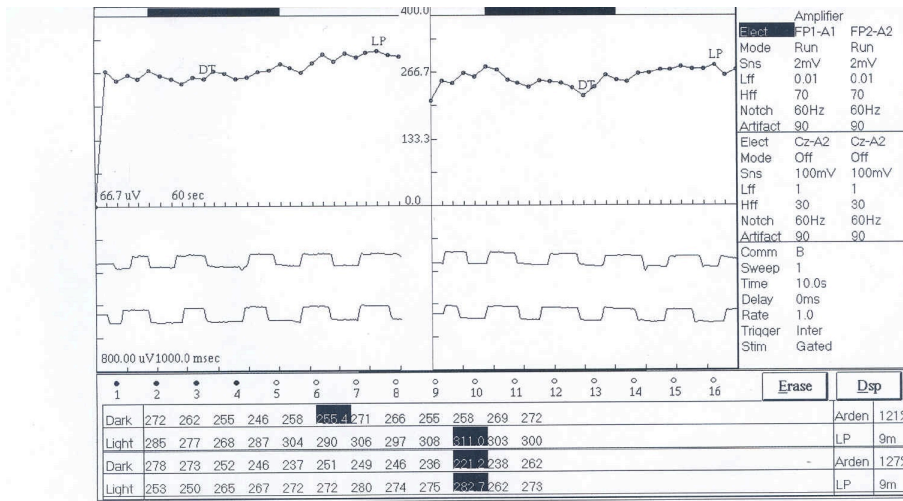


Fig.10 Electrooculograma

Concluyendo que se trata de retinopatía tóxica por cloroquina en ambos ojos, por lo que se solicita una Angiografía con fluoresceína donde se demuestra la imagen característica de la maculopatía por cloroquina en imagen de ojo de buey (Fig. 13).

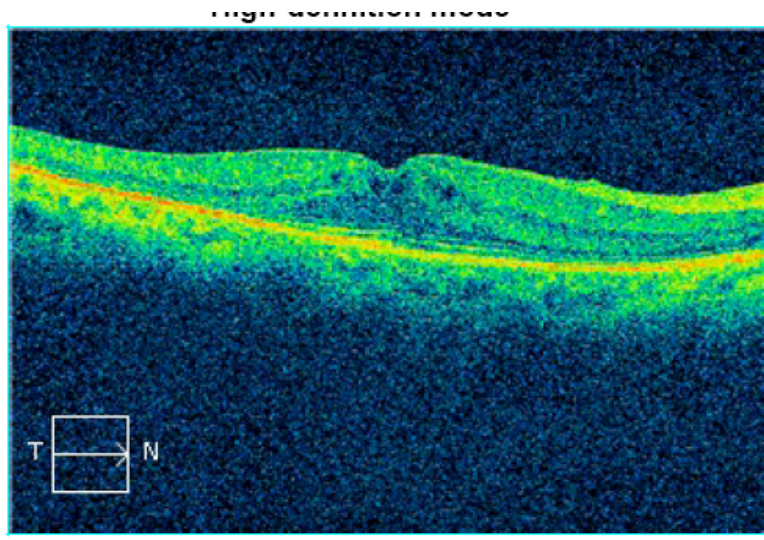


Fig. 11 Tomografía de coherencia óptica ojo derecho

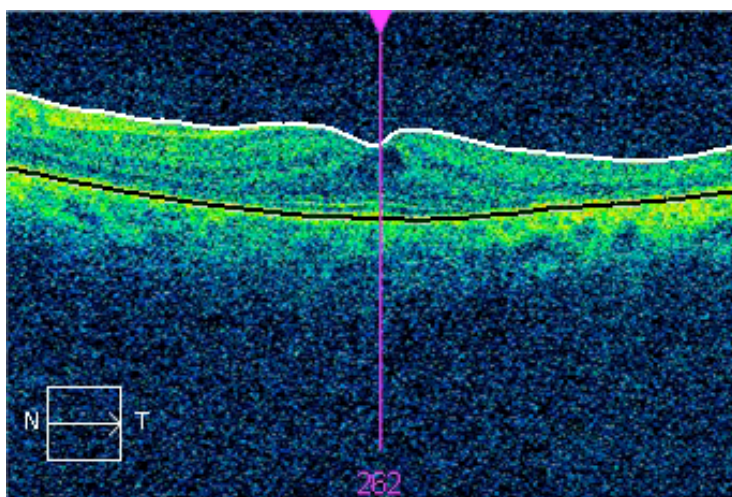


Fig. 12 Tomografía de coherencia óptica ojo izquierdo.

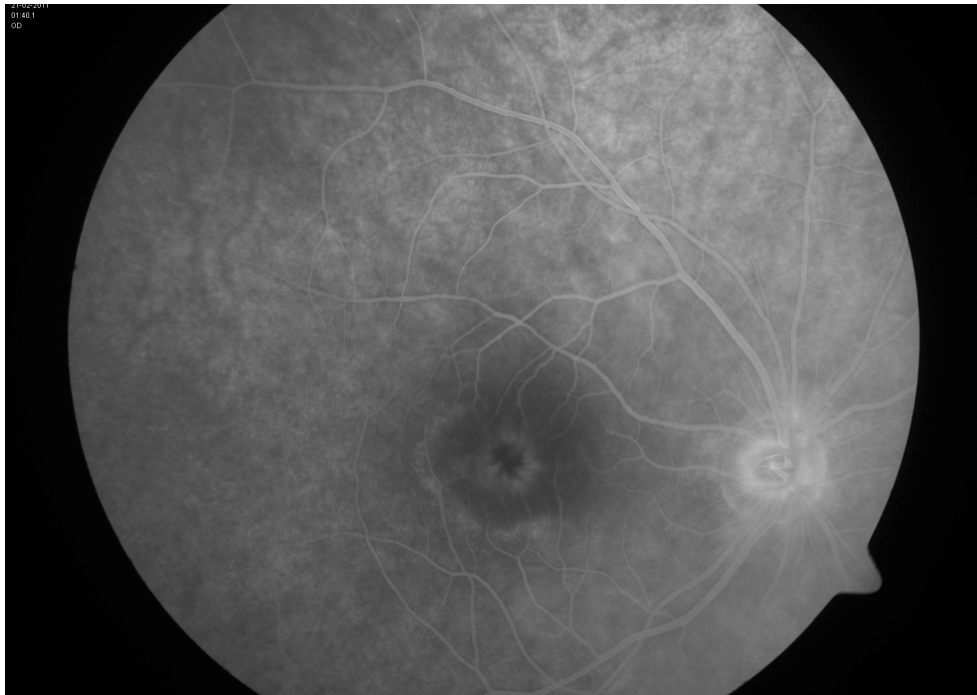


Fig 13. Angiografía con Fluoresceína ojo derecho. Demuestra defecto en ventana en área macular demostrando la característica imagen en ojo de buey.

Discusión

La cloroquina y su derivado la hidroxiclороquina pertenecen al grupo de los fármacos antipalúdicos. El primer uso de la quinina como medicamento se atribuye tradicionalmente a la cultura inca en Perú, quienes curaban enfermedades febriles atribuibles a hechicería con derivados de la cinchona succirubra en 1630 (3,4). No fue sino hasta cien años después que se extrajeron los alcaloides obteniendo una larga serie de 4-aminoquinolonas, y sus investigaciones iniciaron hasta 1943, como un proyecto de cooperación de los Estados Unidos de Norte América para el tratamiento de la malaria durante la segunda guerra mundial (5).

Además de su uso como tratamiento antipalúdico el fosfato de cloroquina y el sulfato de hidroxiclороquina tienen una larga historia de uso en el tratamiento de artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, lupus cutáneo, y otras enfermedades del tejido conectivo. Hasta la fecha el uso de los antipalúdicos en enfermedades reumatológicas es extenso en lupus eritematoso sistémico y artritis reumatoide. El mecanismo de acción por el cual estas drogas ejercen sus efectos benéficos en este tipo de enfermedades es incierta pero se han propuesto diversos mecanismos como: interferencia con la acidificación lisosomal e inhibición de la proteólisis, quimiotaxis, fagocitosis y presentación de antígenos (6); disminución de la producción de citoquinas macrófagos dependientes, y especialmente IL-1 e IL-6 (7); Inhibición de la Fosfolipasa A2 e inhibición de la metaloproteinasas de la matriz(8).

Diversos efectos adversos se han atribuido a la cloroquina y sus derivados, la forma sintética de la hidroxiclороquina apareció en 1955 y difiere de la cloroquina solamente por tener un grupo hidroxilo lo que reduce su

toxicidad conservando su eficacia, dentro de estos efectos adversos se encuentran: Retinopatía, depósitos en córnea, miopatías, parálisis musculares, neuropatías que pueden progresar a debilidad y atrofia de grupos musculares proximales, cardiomiopatías, ataxia, mareos, convulsiones, psicosis, cambios en el estado emocional, anorexia, náusea, vómitos, tinnitus, sordera, broncoespasmo, falla respiratoria, agranulocitosis, hemólisis, leucopenia, trombocitopenia y exacerbación de cuadros de psoriasis (5).

Se esperaba que la modificación química de la cloroquina a su derivado hidroxicloroquina eliminara el riesgo de toxicidad retiniana. Sin embargo, la toxicidad ha disminuido de manera significativa pero el riesgo permanece presente y posee un desafío clínico (8,9). Se han identificado diversos factores de riesgo que pudieran incrementar el riesgo a desarrollar retinopatía por cloroquina: Dosis diaria mayor a 6.5 mg/kg, obesidad, uso mayor a 5 años, disfunción hepática o renal y una edad mayor a 60 años (10).

La retinopatía por cloroquina fue descrita por primera vez por Hoobs en el año de 1959(11). Si bien la incidencia a nivel global aún es desconocida se estima que la incidencia es de un 19% en pacientes cuya dosis diaria promedio de cloroquina es de 329 mg, aumentando en casos en los que la dosis aumenta (11). Si bien la incidencia es mucho menor cuando se estima en pacientes bajo tratamiento con el derivado de la cloroquina en un estudio Levy y Cols. (12). Calcularon una incidencia de 0.008% al revisar los expedientes de 1207 pacientes que se encontraban bajo tratamiento con hidroxicloroquina.

El efecto por el cual se produce un daño a nivel de células de la retina por la cloroquina es incierto aunque se especula que existe una afinidad

selectiva por la melanina lo que produce acumulación en las células del epitelio pigmentado de la retina, células ganglionares y fotorreceptores a nivel de la retina (12).

Las manifestaciones clínicas de daño o toxicidad por cloroquina y sus derivados son diversos dentro de los que podemos encontrar: Moteado pigmentado leve con pérdida del reflejo foveal, atrofia del nervio óptico, mácula con imagen en blanco de tiro u ojo de buey- Anillo hipopigmentado centrado en la fovea y rodeado por un área de hiperpigmentación, poliosis, depósitos subepiteliales corneales, disminución de la sensibilidad corneal y parálisis de músculos extraoculares.

Se han evaluado diversos factores de riesgo para establecer a la población susceptible de desarrollar toxicidad retiniana, un estudio dirigido por el Dr. Bergholz R. (13) encontraron que la dosis acumulada para presentar toxicidad en pacientes bajo tratamiento con hidroxiclороquina era de 1000 gramos y la dosis acumulada en pacientes bajo tratamiento con cloroquina era de 460 gramos, con lo que determinaron la dosis diaria por kilogramo de peso estandarizados para cada pacientes y encontraron que una dosis diaria mayor de 400mg/día de hidroxiclороquina y mayor de 250mg/día de cloroquina ya existía riesgo para desarrollar toxicidad.

Debido a que este fármaco es metabolizado por vía renal y hepática pacientes que tienen algún trastorno en estos órganos la dosis debe de ser ajustada de acuerdo a peso y encontraron que una dosis 6,5 mg/kg/día para hidroxiclороquina y de 3 mg/kg/día de cloroquina era un factor de riesgo para desarrollar retinopatía.

En cuanto a la duración del tratamiento determinaron que un tratamiento mayor de 10 años de hidroxiclороquina era un factor de riesgo, mucho menor el tiempo de tratamiento para desarrollar toxicidad cuando se

encuentra bajo tratamiento con cloroquina siendo este de 4 años para estar en riesgo de toxicidad, algunos otros factores de riesgo que encontraron fueron enfermedades oculares concomitantes, pacientes mayores de 60 años de edad y como se comentaba anteriormente la presencia de insuficiencia renal y/o hepática aumentaban el riesgo de desarrollar retinopatía.

Los estudios con los que se cuenta actualmente para descartar toxicidad retiniana se pueden dividir en estudios subjetivos y estudios objetivos (16). Dentro de los estudios subjetivos se describe la exploración oftalmológica haciendo énfasis en el epitelio corneal tratando de descartar alteraciones a este nivel y bajo dilatación farmacológica realizar una exploración del área macular tratando de encontrar la presencia de drusas y alteraciones pigmentarias que pudieran confundir el diagnóstico y la presencia de signos iniciales de maculopatía en ojo de buey, la visualización de maculopatía en ojo de buey indica que el daño ha persistido lo suficiente para generar degeneración en el epitelio pigmentado de la retina y es un hallazgo tardío de la enfermedad.

Otra prueba subjetiva son los campos visuales automatizados, pérdidas parafoveales de la sensibilidad visual suelen aparecer después de que aparecen cambios en el examen de fondo de ojo. La estrategia adecuada para realizar estos campos visuales son los campos visuales con estrategia blanco 10-2 lo que genera una alta resolución de la región macular, otros patrones como 24-2 y 30-2 no tienen suficientes blancos centrales para

realizar un tamizaje efectivo, el hallazgo de cualquier defecto central o parafoveal reproducible es indicativo de daño temprano y debe de realizarse cualquier estudio objetivo para comparar el daño.

Muchos estudios pueden documentar objetivamente un daño funcional y estructural por hidroxiclороquina o cloroquina, y estos pueden ser de utilidad para demostrar y cuantificar el daño. Sin embargo, existen pocos estudios que comparen la sensibilidad y especificidad de estos estudios en comparación con los realizados con los campos visuales automatizados y el estudio óptimo o la combinación de estos para descartar y cuantificar el grado de daño es desconocida.

La tomografía de coherencia óptica (OCT) de dominio espectral muestra un corte de las capas de la retina a nivel de la mácula. Las nuevas generaciones en esta tecnología pueden mostrar un adelgazamiento de las capas de la retina localizado en la región parafoveal confirmando toxicidad. Una pérdida de los segmentos internos y externos puede ser un signo inicial de daño perifoveal, aunque se requieren de estudios para evaluar la sensibilidad de este estudio comparado con los campos visuales y otros estudios, en algunos casos el OCT ha demostrado cambios incluso antes de los campos visuales.

La Autofluorescencia de Fondo puede revelar cambios sutiles del epitelio pigmentado de la retina con disminución de la autofluorescencia o daño temprano de los fotorreceptores que aparecen como zonas de aumento de

la autofluorescencia, tiene una ventaja sobre la angiografía con fluoresceína al ser más rápida y no requerir de una inyección de medio de contraste. Algunos casos han demostrado presentar cambios mas tempranos que los que se presentan en los campos visuales.

El electrorretinograma multifocal genera respuestas electrorretinográficas locales que responden topograficamente y pueden documentar de una manera objetiva depresiones paracentrales localizadas en daño temprano(14,15). Existen estudios que demuestran que un electrorretinograma multifocal detecta daño mas temprano que los campos visuales.

Actualmente la Academia Americana de Oftalmología publicó las recomendaciones para el tamizaje de retinopatía por cloroquina e hidroxiclороquina en Febrero de 2011(16), con el objetivo de estandarizar las pruebas y los criterios para iniciar el estudio de aquellos pacientes en riesgo de desarrollar toxicidad.

La primera versión de estas recomendaciones se realizaron en el año 2002(17). Estas nuevas recomendaciones contienen cambios significativos en vista de nuevos datos en la prevalencia de toxicidad retiniana y la sensibilidad de nuevas técnicas diagnosticas. Reconoce que la toxicidad de la hidroxiclороquina es mayor a lo que anteriormente se creía.

Retira la cartilla de Amsler como método de tamizaje y hace énfasis que el campo visual 10-2 debe de acompañarse de alguna prueba sensible y objetiva como el electrorretinograma multifocal, tomografía de coherencia óptica de dominio espectral, y auto fluorescencia en fotografía de fondo de ojo. Hace hincapié en la exploración biomicroscópica del fondo de ojo para descartar otra patología que enmascare esta enfermedad o afecta su reconocimiento. El objetivo del tamizaje esta encaminado en reconocer la toxicidad antes de que el desarrollo de la maculopatía en ojo de buey se haga evidente.

No existe cambio en la recomendación en cuanto a que el inicio de la evaluación debe ser a los 5 años de haber iniciado el tratamiento, es necesario realizar un asesoramiento a los pacientes y hacerles notar que el tamizaje va encaminado a detectar toxicidad en estadios tempranos y a minimizar el riesgo de pérdida visual pero no encaminados a prevenir cualquier grado de toxicidad.

Los estudios recomendados para realizar el tamizaje de los pacientes bajo tratamiento con cloroquina y sus derivados son los siguientes: como estudio basal se recomienda una exploración biomicroscopica y realizar campos visuales automatizados estrategia blanco 10-2 los cuales deben de volver a realizarse si existe alguna anormalidad en ellos, acompañando a estos dos estudios se debe de realizar alguno de estas pruebas objetivas como la Tomografía de coherencia óptica de dominio espectral (puede

determinar daño incluso antes de la pérdida del campo visual), electroretinograma multifocal o autofluorescencia de fotografía de fondo de ojo.

Actualmente el uso de electrooculograma, cartilla de Amsler, fotografía de fondo de ojo, angiografía con fluoresceína, electroretinograma total, pruebas de visión al color y al contraste y la tomografía de coherencia óptica de dominio de tiempo no es recomendado para descartar daño temprano y no se deben utilizar como pruebas auxiliares en aquellos casos que lo requieran.

Actualmente no ha sido probado un tratamiento médico efectivo para revertir la toxicidad por cloroquina e hidroxiclороquina mas que la suspensión del fármaco. La cloroquina e hidroxiclороquina tienen una eliminación lenta en el organismo por lo que incluso habiendo retirado el fármaco la toxicidad puede progresar hasta los 3 a 6 meses después de su suspensión, por lo que retirar el fármaco es una prioridad incluso ante la menor sospecha de toxicidad.

De encontrar hallazgos sugestivos es necesario repetir los estudios y corroborar los defectos, en caso de tener la posibilidad de toxicidad se recomienda el retiro inmediato del fármaco y revisión cada 3 a 6 meses hasta descartar toxicidad y en caso de existir la probabilidad de toxicidad

se recomienda retiro del fármaco, ERG y revisión cada 3 meses durante el primer año.

Conclusiones

La cloroquina y su derivado hidroxiclороquina es un fármaco que aún tiene aplicaciones terapéuticas actuales, si bien la hidroxiclороquina tiene un menor efecto tóxico los largos periodos de tratamiento a los que son sometidos los pacientes hacen que el riesgo de desarrollar toxicidad por alguno de estos medicamentos aumente considerablemente. Es de vital importancia que el médico que administra estos tratamientos este consciente de la posibilidad de presentar estas reacciones adversas para iniciar su referencia de manera oportuna con algún especialista tratando de detectar daño oportunamente, de la misma manera el especialista en oftalmología debe de saber hacer un tamizaje adecuado con el fin de intervenir adecuadamente ante el menor dato de toxicidad.

Es una obligación por parte del oftalmólogo iniciar los estudios tempranamente con el fin evitar daño y es importante tener en cuenta que puede desarrollarse toxicidad incluso con dosis por debajo de lo recomendado, incluso con alteraciones severas en campos visuales o en el electrorretinograma la exploración física se puede encontrar de características normales y no es infrecuente que los pacientes desarrollen evidencia objetiva de progresión de daño incluso retirando el tratamiento de ahí la importancia de una detección oportuna.

Algunas de las recomendaciones actuales para el seguimiento en pacientes bajo tratamiento con cloroquina o su derivado son las siguientes:

Realizar el tamizaje a los 5 años de inicio del tratamiento o incluso antes en pacientes con algún factor de riesgo y continuar realizándolo anualmente, realizar biomicroscopía y campos visuales automatizados blanco 10-2 y alguno de los estudios objetivos (SD-OCT, Autofluorescencia, ERG multifocal).

De encontrar hallazgos sugestivos de toxicidad es necesario repetir los estudios y corroborar los defectos, en caso de existir la posibilidad de toxicidad se recomienda el retiro inmediato del fármaco y revisión cada 3 a 6 meses hasta descartar toxicidad y en caso de encontrar la probabilidad de toxicidad se recomienda retiro del fármaco, ERG y revisión cada 3 meses durante el primer año

Bibliografía

1. Elman A, Gullberg R, Nilsson E, et al. Chloroquine retinopathy in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 1976;5:161–6.
2. Mavrikakis I, Sfikakis PP, Mavrikakis E, et al. The incidence of irreversible retinal toxicity in patients treated with hydroxychloroquine: a reappraisal. *Ophthalmology* 2003;110:1321–6.
3. Mates M, Neshar G, Zevin S (2007) Quinines—past and present. *Harefuah* 146(7):560–562, 72.
4. Wallace DJ (1996) The history of antimalarials. *Lupus* 5(Suppl 1):S2–S3.
5. Ben-Zvi I, Kivity S, Langevitz P, Shoenfeld Y. Hydroxychloroquine: From malaria to autoimmunity. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2011 Jan:560-72.
6. Ohkuma S, Poole B (1978) Fluorescence probe measurement of the intralysosomal pH in living cells and the perturbation of pH by various agents. *Proc Natl Acad Sci USA* 75(7):3327–3331.
7. Sperber K, Quraishi H, Kalb TH, Panja A, Stecher V, Mayer L (1993) Selective regulation of cytokine secretion by hydroxy-chloroquine: inhibition of interleukin 1 alpha (IL-1-alpha) and IL-6 in human monocytes and T cells. *J Rheumatol* 20 (5):803–808.

8. Aylward JM. Hydroxychloroquine and chloroquine: assessing the risk of retinal toxicity. *J Am Optom Assoc.* 1993;64(11):787-797.
9. Bernstein HN. Ocular safety of hydroxychloroquine. *Ann Ophthalmol.* 1991;23(8):292-296.
10. Michaelides M, Stover NB, Francis PJ, Weleber RG. Retinal toxicity associated with hydroxychloroquine and chloroquine: risk factors, screening, and progression despite cessation of therapy. *Arch Ophthalmol.* 2011 Jan;129(1):30-9.
11. Marmor MF, Kellner U, Lai TY, Lyons JS, Mieler WF; Revised recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy. *Ophthalmology.* 2011 Feb;118(2):415-22.
12. Levy GD, Munz SJ, Paschal J, Cohen HB, Pince KJ, Peterson T. Incidence of hydroxychloroquine retinopathy in 1207 patients in a large multicenter outpatient practice. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1482-148.
13. Bergholz R, Schroeter J, Rütger K.; Evaluation of risk factors for retinal damage due to chloroquine and hydroxychloroquine. *Br J Ophthalmology.* 2010 Dec;94(12):1637-42. Epub 2010 Oct 12.
14. Lyons JS, Severns ML. Detection of early hydroxychloroquine retinal toxicity enhanced by ring ratio analysis of multifocal electroretinography. *Am J Ophthalmol* 2007;143:801-9.
15. Lyons JS, Severns ML. Using multifocal ERG ring ratios to detect and follow Plaquenil retinal toxicity: a review: Review of mfERG ring ratios in Plaquenil toxicity. *Doc Ophthalmol* 2009;118:29-36.

16. Marmor MF, Kellner U, Lai TY, Lyons JS, Mieler WF; Revised recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy. *Ophthalmology*. 2011 Feb;118(2):415-22.

17 Marmor MF, Carr RE, Easterbook M, et al for the American Academy of Ophthalmology. Recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy. *Ophthalmology* 2002;109:1377– 82.