

Consideraciones actuales sobre la toxicidad retiniana por cloroquina y sus derivados

Present remarks on retinal toxicity caused by chloroquine and its derivatives

Dra. Yannara Elina Columbié Garbey,^I Dra. Odelaisys Hernández Echavarría,^{II} Dra. Yaimara Hernández Silva,^I Dr. Ramón Cabal Rodríguez^I

^I Instituto de Neurología y Neurocirugía "Rafael Estrada González". La Habana, Cuba.

^{II} Instituto Cubano de Oftalmología "Ramón Pando Ferrer". La Habana, Cuba.

RESUMEN

La cloroquina y la hidroxiclороquina son drogas que se utilizan en el tratamiento de enfermedades reumáticas. Desde la descripción en 1959 de la retinopatía que pueden ocasionar, se produjo una importante disminución de su uso. La hidroxiclороquina se considera la de menor toxicidad entre ellas, no obstante han sido reportados casos de enfermedad retiniana en personas que han empleado esta droga durante mucho tiempo. El propósito de este artículo es actualizar sobre la efectividad de protocolos de despistaje para la detección de afectación retiniana en consumidores de cloroquina y sus derivados. Se realizó una búsqueda automatizada de artículos científicos relacionados con el tema, en PUBMED e HINARI, que resultó en 27 publicaciones realizadas durante los años 1999-2010. Las investigaciones para la detección de la retinopatía han estado sujetas a controversias. No hay consenso entre reumatólogos y oftalmólogos acerca de cómo debe monitorizarse y diagnosticarse la toxicidad ocular. Las pruebas más comunes para descubrir la toxicidad han sido: la agudeza visual, los campos visuales, el test de visión de colores, electrorretinografía estándar y la angiografía fluoresceínica. Estudios recientes demuestran que el electrorretinograma multifocal parece ser muy útil en esta entidad, por lo que pudiera ser empleado en la detección de daño retinal subclínico. Esto sería de inestimable valor para evitar el déficit visual por el efecto tóxico del fármaco. La frecuencia de evaluaciones debe ser individualizada en cada paciente, dependiendo de la presencia o no de factores de riesgo al inicio del tratamiento y la dosis diaria del medicamento.

Palabras clave: Toxicidad retiniana, cloroquina, hidroxiclороquina, detección de daño.

ABSTRACT

Chloroquine and hydroxychloroquine are drugs used in the treatment of rheumatic diseases. Since the description of the retinopathy that they could cause in 1959, there was a significant reduction in their use. Hydroxychloroquine is considered the least toxic among them; however, there have been reported cases of retinal disease in users of the drug for a long time. The objective of this article is to present updating on the effectiveness of screening protocols for the detection of retinal disease in people taking chloroquine and its derivatives. A computerized search for scientific articles related to the subject was made in Hinari and PUBMED, which resulted in 27 publications during the 1999-2010 period. Research for the detection of retinopathy has been controversial; there is no consensus between rheumatologists and ophthalmologists on how to monitor and diagnose ocular toxicity. The most common tests to discover toxicity were visual acuity, visual fields, the color vision test, standard electroretinography and fluorescein angiography. Recent studies showed that the multifocal ERG seems to be very useful to evaluate the toxicity derived from chloroquine, so it could be used in the detection of subclinical retinal damage. The latter would be of great value to avoid the visual impairment by the toxic effect of the drug. The frequency of evaluations should be customized for each patient, depending on the presence or absence of risk factors at baseline and the daily dose of the drug.

Key words: Retinal toxicity, chloroquine, hydroxychloroquine, damage detection.

INTRODUCCIÓN

La cloroquina (CQ) y la hidroxiclороquina (HCQ) son drogas conocidas como antimaláricos por su uso durante la segunda guerra mundial para combatir la Malaria. Estas cuatro aminoquinolonas se utilizan en el tratamiento de las enfermedades reumáticas, especialmente en la artritis reumatoide y el lupus eritematoso sistémico, desde principios de la década del cincuenta (S XX). Estas son derivadas de la corteza del árbol peruano Cincona o Quina, sus agentes activos, la cinchonina y la quinina, fueron aislados por *Pelletier* y *Caventau* en 1820. Pueden producir una enfermedad iatrogénica dosis dependiente que afecta a la retina, y que fue descrita por primera vez por *Hobbs* en 1959.¹⁻⁶

La manifestación oftalmológica que corresponde con la mayor toxicidad de los antimaláricos es la retinopatía, y puede llevar a alterar la agudeza visual. Han sido descritas otras alteraciones como: depósitos corneales, paresias de los músculos extraoculares y disminución de la sensibilidad corneal.^{2,3}

La realización de investigaciones para la detección de la retinopatía ha estado sujeta a controversias. No existe consenso entre reumatólogos y oftalmólogos sobre cómo debe monitorizarse y diagnosticarse la toxicidad ocular. Los últimos estudios coinciden en que no es necesaria la realización de despistaje, cuando las dosis están por debajo de los 3 mg/kg/día para cloroquina y 6,5 mg/kg/día para hidroxiclороquina.²⁻⁵ Revisiones de la literatura publicada de estas drogas sugieren que por cada millón de individuos que las usan, solo veinte desarrollan toxicidad largo tiempo después, usando bajas dosis.² Según lo expuesto anteriormente, la

enfermedad continúa siendo reportada como un evento raro, con una incidencia muy baja al menos con los métodos actuales de despistaje. Sería necesario el desarrollo de nuevas pruebas más sensibles y específicas que permitan un diagnóstico en etapas iniciales, cuando el daño retiniano es subclínico.

DESARROLLO

Farmacocinética

La farmacocinética de ambas drogas se caracteriza por una acumulación extensa en los tejidos, con grandes volúmenes de distribución, lo cual las lleva a tener largas vidas medias. Para alcanzar niveles estables en el plasma se necesitan aproximadamente de 3 a 4 meses, lo cual puede explicar su acción terapéutica retardada. Se absorben rápidamente después de su administración oral en aproximadamente un 74 % y el promedio de absorción para una dosis de 200 mg de HCQ varía de 1,9 a 10 horas. La mayoría de la droga se excreta en la orina sin cambios, pero una pequeña porción se metaboliza.

Aproximadamente un 8 % puede ser encontrado en las heces fecales. Pequeñas cantidades de CQ pueden encontrarse en el plasma, células rojas y orina incluso 5 años después de la última dosis. Se han propuesto niveles séricos óptimos para HCQ entre 700 y 2100 ng/mL en la artritis reumatoidea, sin que se haya establecido definitivamente el rango.^{1,7-11}

Mecanismo de acción

La cloroquina y la hidroxicloroquina difieren entre ellas por la sustitución de un grupo hidroxietil por un etil en el amino-nitrógeno terciario de la cadena lateral de la CQ. Los mecanismos por los que se produce la retinopatía tóxica no son bien conocidos, aunque parece que el estrés oxidativo que ocasionan los antipalúdicos a nivel de la retina jugaría un papel importante. Estas drogas tienen efectos agudos sobre el metabolismo de las células de la retina, incluyendo los fotorreceptores; pero no está claro si estos efectos metabólicos a corto plazo, son la causa del lento y crónico daño que caracteriza el estado clínico de toxicidad. Ambos agentes se asocian a la melanina en el epitelio pigmentario retiniano, esta unión concentra los fármacos y contribuye a prolongar sus efectos tóxicos.^{12,13} Entre los factores que influirían en su toxicidad podrían incluirse la inhibición enzimática y la interferencia con funciones metabólicas de las células del epitelio pigmentario retiniano y/o fotorreceptores.^{1,3,5,11,12}

Histopatológicamente los hallazgos informados son: la presencia de cuerpos citoplasmáticos membranosos y los cambios degenerativos en segmentos externos de los fotorreceptores. Sin embargo, los cambios más tempranos ocurren en las células ganglionares.⁵

También se ha visto que las mutaciones del gen ABCR (también conocido como ABCA4), relacionado con la enfermedad de Stargardt y con la degeneración macular asociada a la edad, predisponen a desarrollar la retinopatía tóxica.^{9,14} Se ha propuesto que tanto la CQ como la HCQ incrementan el pH en las vacuolas intracelulares y altera el proceso de degradación de proteínas por las hidrolasas ácidas en los lisosomas, el ensamblaje de macromoléculas en los endosomas y las modificaciones postraslacionales de proteínas en el aparato de Golgi; todo lo cual

conduce a una interferencia con el procesamiento antigénico en los macrófagos y otras células presentadoras de antígenos. Los compartimentos citoplasmáticos ácidos, se requieren para que la proteína antigénica sea digerida y se acople con las cadenas alfa y beta del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) de clase II. Como resultado los antimaláricos disminuyen la formación de complejos de proteínas del CMH y los péptidos antigénicos que se requieren para estimular a los linfocitos T CD4+, por lo que se produce una disminución en la respuesta inmune contra péptidos autoantigénicos.^{1,3,11,12}

Factores de riesgo

Los casos de alto riesgo estarán determinados por: dosis y tiempo del medicamento, edad y peso del paciente, la patología retiniana asociada y la existencia de neuropatía y/o hepatopatía.^{1,3,10}

Existe un mínimo riesgo de toxicidad para individuos usando menos de 6,5 mg/kg/día de hidroxiclороquina o menos de 3 mg/kg/día de cloroquina por un tiempo inferior a 5 años. En cualquier caso que se superen estos límites, los pacientes deben ser considerados como de alto riesgo.

Son más vulnerables las personas de mayor edad, al tener mayor riesgo de compromiso renal y/o hepático. Los pacientes que superen los 60 años de edad, tienen mayor riesgo de padecer toxicidad ocular. Es fundamental tener en cuenta el denominado índice de masa corporal (IMC), $IMC = \text{peso}/(\text{talla})^2$. Pacientes con un IMC inferior a 20 (delgadez patológica) o superior a 25,5 (obesos), son de riesgo, dado que en los primeros la sobredosificación es fácil y en los segundos porque al acumularse el fármaco a nivel de la grasa corporal hay que sobredosificar al paciente para lograr efecto terapéutico. La HCQ es prescrita habitualmente a dosis de 200-400 mg/día. Una dosis de 200 mg/día es relativamente segura salvo en individuos muy delgados (inferior a 31 kg). Una dosis de 400 mg en individuos con un peso inferior a 62 kg está en categoría de alto riesgo que se incrementa si se elevan las dosis. De forma similar la cloroquina es típicamente prescrita a 250 mg/día. La dosis acumulativa de riesgo es de 300 gramos.

Pacientes con patologías asociadas también se encuentran en riesgo. Destacan las maculopatías o epitelopatías (degeneración macular asociada a la edad, distrofias retinianas y otras lesiones retinianas. En las neuropatías y hepatopatías ya que la CQ e HCQ son aclaradas por el riñón y el hígado, por lo que severos fallos en estos sistemas pueden producir un aumento de la retención de la droga y su toxicidad.^{1,3,10}

Alteraciones retinianas y síntomas

Clínicamente la retinopatía por CQ o HCQ es caracterizada por una pérdida bilateral y ocasionalmente asimétrica del campo visual paracentral, en forma de escotoma dentro de los 4 a 9 grados de fijación. Esta afectación precede al desarrollo de alteraciones clínicas del fondo y electroretinográficas y con frecuencia está acompañado de defectos en la percepción del color. Los primeros datos clínicos incluyen un moteado pigmentado leve con pérdida del reflejo foveal para evolucionar, en estadios avanzados, a la típica imagen en diana u ojo de buey (en inglés, *bull's eye*), que consiste en un anillo hipopigmentado centrado en la fovea y rodeado por un área de hiperpigmentación. La agudeza visual se ve comprometida cuando existe afección macular. La media periferia suele presentar alteraciones pigmentadas moteadas, que en casos graves, dan la apariencia de una degeneración

tapetoretiniana con adelgazamiento vascular, atrofia del nervio óptico y, por último, ceguera.^{12,15,16} Las alteraciones si son leves, pueden revertirse tras la suspensión del medicamento. En casos avanzados, es posible que las anomalías continúen a pesar de la suspensión.^{6,8,11,12}

Recientemente se informó de un caso de una mujer de 42 años con lupus, quien recibió HCQ a la dosis de 4 a 8 mg/kg/día con una dosis acumulada de 657 gramos y desarrolló una maculopatía en ojo de buey. La droga fue descontinuada; sin embargo cinco años después de cesar la terapia con esta droga, continuó el deterioro de la visión y del campo visual.⁸ En un estudio realizado a 528 pacientes consumidores HCQ, de ellos 470 por menos de 6 años y 58 por más de 6 años, en el segundo grupo se reportó la maculopatía tóxica solo en 2 pacientes, con una dosis acumulativa de 730 y 700 gramos, respectivamente.¹⁷

Otras alteraciones descritas son los depósitos corneales,^{2,3,15} que algunos autores plantean aparecen en un 90 % con la CQ y sólo en un 5 % con la HCQ. Estos son asintomáticos o producen ciertos halos luminosos y no tienen una relación directa con la toxicidad retiniana; pero cuando son muy abundantes pueden alertar acerca de la necesidad de una vigilancia más estrecha de la retinopatía.¹⁵

La enfermedad retinotóxica por CQ o HCQ continua siendo reportada como un evento raro, con una incidencia muy baja al menos con los métodos actuales de despistaje. Por lo cual es necesario un seguimiento de estos pacientes con una frecuencia individualizada dependiendo de sus factores de riesgo.

Complementarios diagnósticos

El colegio de oftalmólogos de Gran Bretaña, en su guía para el seguimiento de pacientes que reciben hidroxiclороquina, recomendó una exploración oftalmológica de base al comienzo del tratamiento, incluyendo la mejor agudeza visual corregida, examen de fondo de ojo y campo visual central. Las recomendaciones más recientes de la Academia Americana de Oftalmología establecen que los pacientes que utilizan dosis por debajo de los 3 mg/kg/día para CQ y 6,5 mg/kg/día para HCQ con una dosis acumulativa de 460 g y 1 000 g respectivamente, deben realizarse un examen de retina de base. Refieren que incluya biomicroscopia, campo visual automatizado programa 10-2 y dependiendo de la disponibilidad, otros estudios de función visual objetiva como tomografía de coherencia óptica de dominio de frecuencia, electrorretinograma multifocal (ERGMF) y autofluorescencia. Luego el despistaje de toxicidad no debe comenzar hasta después de cinco años de tratamiento. Si el paciente presentara alguno de los factores de riesgo antes descritos, la pesquisa anual debe comenzar inmediateamente.^{6,10,18}

Las pruebas más comunes para evaluar la toxicidad de la CQ o HCQ han sido la agudeza visual, el campo visual automatizado, el test de visión de colores, sensibilidad al contraste, y el ERGMF; recientemente se cuestiona la utilidad del test de color si no se cuenta antes con un estudio de base para descartar anomalías congénitas de la visión de colores.^{6,10,19-24} La angiografía fluoresceínica puede ser útil para descartar otras patologías concomitantes, pero no ha demostrado ser más sensible que otros métodos no invasivos en la detección precoz de daño por CQ.^{6,10,17} El electrorretinograma de campo completo podría contribuir a evaluar la función retinal global y determinar cuánto se extiende el daño retinal en pacientes con probable toxicidad, pero no resulta útil para diagnosticar cambios sutiles incipientes, a diferencia del electrorretinograma multifocal.⁶

Algunos investigadores refieren que la angiografía fluoresceínica ayuda a revelar hipopigmentación epitelial retinal temprana, antes de que sea detectada por biomicroscopia, particularmente en pacientes con fondo de ojo rubio; sin embargo en pacientes con fondos fuertemente pigmentados la biomicroscopia evidencia los cambios epiteliales pigmentarios mucho antes, al igual que la autofluorescencia, que resulta eficaz e inocua.^{6,18} Un fondo de ojo completamente normal no excluye la enfermedad.^{3,7,10} Otros autores comprobaron asociación entre el uso crónico de CQ y la alteración en la capa de fibras nerviosas detectada mediante GDx, lo cual hablaría a favor de una afectación temprana de las células ganglionares.⁵ En relación al estudio de alteraciones retinianas mediante GDx, solo encontramos un artículo, en el cual es sugerido como una prueba rápida y útil para la detección de maculopatía en fase reversible; cuando la suspensión del tratamiento aún puede impedir su progresión.⁵

Según las tendencias actuales sobre estudios de despistaje para detección de daño retiniano por consumo de CQ y sus derivados, el ERGMF parece ser suficiente para evaluar la toxicidad por cloroquina. Este puede exhibir pérdida central y paracentral de la respuesta mientras que el electroretinograma estandarizado puede permanecer normal. En un estudio sobre detección temprana mediante ERGMF de la toxicidad retiniana por HCQ, *Jonathan* y otros, basados en que las lesiones y las áreas de depresión de la amplitud producidos típicamente por su toxicidad toman la forma de anillos pericentrales, realizaron la promediación de los datos en los anillos, proporcionando una medición con disminución del ruido y aumento de la sensibilidad de la enfermedad, al promediar las proporciones de la amplitud del anillo central (R1) a cada una de las amplitudes de los anillos periféricos.⁸ Para el ERGMF de 61 hexágonos, hay cinco anillos (R1-R5), produciendo cinco medidas para cada ojo: R1, R1/R2, R1/R3, R1/R4, y R1/R5. En este estudio las relaciones que los anillos del ERGMF proporcionaron, definieron claramente una medida cuantitativa para el descubrimiento temprano de defectos funcionales en la toxicidad por HCQ y otros desórdenes caracterizados por lesiones pericentrales.

Lai y otros observaron que pacientes consumidores de HCQ mostraron un declive longitudinal en la función retinal y sugirieron que los ERGMF seriados, podían ayudar a descubrir cambios retinales tempranos asociados con la toxicidad retinal. Mostraron además que el ERGMF proporciona una medida objetiva de la función retinal y puede complementar los hallazgos del campo visual.⁹ *Marmor* plantea que los datos presentados por los autores, evidencian que los cambios tempranos del ERGMF podrían ser reconocidos mediante un examen cuidadoso, pero es muy poco probable que representen toxicidad clínicamente relevante o que requieran de una alteración en la terapia.²⁵ Estos cambios demostrados son muy pequeños en relación con las variaciones normales del ERGMF, además el patrón no es siempre consistente; no obstante es el primer estudio longitudinal sobre cambios precoces en el ERGMF y por tanto un importante paso hacia estudios más específicos y sensibles.²⁵ Varios autores consideran que hasta el momento, la pérdida del campo visual paracentral es el signo clínico más sensible en la detección de toxicidad retiniana.²⁶ *Maturi* y otros identificaron cuatro modelos de cambios topográficos en la densidad de la respuesta del ERGMF (pérdida foveal, paracentral, periférica y generalizada) e indicó que la pérdida paracentral de la amplitud con el tiempo implícito prolongado era el más específico para la toxicidad por hidroxiclороquina.²⁷

El electroretinograma multifocal es una herramienta útil en el estudio de pacientes consumidores de CQ y sus derivados, en unión con el resto de los estudios que evalúan la función visual subjetiva y objetiva. Estos estudios incluyen la psicofísica visual (agudeza visual, color y sensibilidad al contraste), campo visual automatizado 10-2 y la documentación del fondo de ojo en cada consulta.

CONCLUSIONES

Después de realizado un examen oftalmológico de base para confirmar la ausencia o existencia de patologías fundoscópicas, debe indicarse el tratamiento con HCQ o CQ, en aquellos pacientes que lo requieran. La dosis máxima diaria debe ser de 6,5 mg/kg para HCQ y 3,0 mg/kg para CQ, con un margen de seguridad de 5 años. Luego deben ser evaluados oftalmológicamente al menos una vez al año, incluyendo examen físico y medios diagnósticos que permitan detectar daño en etapas incipientes, como el ERGMF, unido al resto de los estudios funcionales utilizados para despistaje.

Consideramos que la frecuencia de evaluaciones debe ser individualizada en cada paciente y va a depender de la presencia o no de factores de riesgo al inicio del tratamiento, la dosis diaria del medicamento y la aparición de síntomas visuales. Estos exámenes deben extenderse aún después de suspendida la medicación por reportes de maculopatía tóxica años más tarde de concluido el tratamiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Restrepo JF, Guzmán R, Iglesias A. Antimaláricos como drogas inductoras de remisión en la artritis reumatoidea. Revista Reumatología. 2002;9:62-8. Disponible en: <http://www.encolombia.com/medicina/reumatologia/reuma9102-antimalar.htm>
2. Garralda A. Toxicidad ocular medicamentosa. An Sist Sanit Navar. 2008;31 Suppl 3:147-53.
3. Ferreras A, Pinilla I, Abecia E, Pajarín AB, Honrubia FM. Toxicidad retiniana secundaria a tratamiento con cloroquina. Arch Soc Esp Oftalmol. 2007;82:103-8. Disponible en: <http://www.losmedicamentos.net/articulo/toxicidad-retiniana-secundaria-a-tratamiento-con-cloroquina>
4. Andonegui J. Manifestaciones oculares de las enfermedades sistémicas. Anales Sis San Navarra. 2008;31 supl. 3. Disponible en: <http://recyt.fecyt.es/index.php/ASSN/article/view/5208/4400>
5. Lyra DA, Dantas H, Leal D, Viana H, Almeida R, Ferreira LP. Alteração da camada de fibras nervosas da retina em usuários crônicos de cloroquina. Arq Bras Oftalmol. 2005;68(2):195-7. Disponible en: http://biblioteca.universia.net/html_bura/ficha/params/title/altera%C3%A7%C3%A3o-da-camada-fibras-nervosas-da-retina-em-usuarios-cr%C3%B4nicos/id/1367996.html
6. Marmor MF, Kellner U, Lai T, Lyons J, Mieler W. Revised Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy. Ophthalmology. 2011;118(2):415-22.
7. Wei LC, Chen SN, Ho CL, Kuo YH, Ho JD. Progression of hidroxichloroquine retinopathy after discontinuation of therapy: case report. Chang Gung Med J. 2001,24(5):329-34.

8. Lyons JS, Severns M. Detection of early hidroxichloroquine retinal toxicity enhanced by ring ratio analysis of Multifocal Electroretinography. *Am J Ophthalmol.* 2007;143(5):801-9. Disponible en: [http://www.ajo.com/article/S0002-9394\(07\)00006-2/abstract](http://www.ajo.com/article/S0002-9394(07)00006-2/abstract)
9. Lai TY, Chan WM, Li H, Lai RY, Lam DS. Multifocal electroretinographic changes in patients receiving hydroxychloroquine therapy. *Am J Ophthalmol.* 2005;140(5):794-807. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16310457>
10. Quijada E, Pareja A, Mantolán C, Cordovés LM, Losada MJ, Serrano MA. Protocolo de despistaje de efectos adversos de antipalúdicos. *Arch Soc Canar Oftal.* 2007(18). Disponible en: <http://www.oftalmo.com/sco/revista-18/18sco03.htm>
11. Gaynes BI, Torcznski, Varro Z, Grostern R, Perlman J. Retinal toxicity of chloroquine hydrochloride administered by intraperitoneal injection. *J Appl Toxicol.* 2008;28(7):895-900. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18484088>
12. Rodríguez FJ. Toxicidad retiniana y del epitelio pigmentario de la retina por cloroquina e hidroxicloroquina. *Revista Colombiana de Reumatología.* 2000;7:37-41.
13. Jeffrey K. Chloroquine and hydroxychloroquine. *Meyler's Side Effects of Drugs. The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions;* 2006. p. 722-30.
14. Shroyer NF, Lewis RA, Lupski JR. Analysis of the ABCR (ABCA4) gene in 4-aminoquinoline retinopathy: is retinal toxicity by chloroquine and hidroxichloroquine related to Stargardt disease?. *Am J Ophthalmol.* 2001;131(6):761-6. Disponible: [http://www.ajo.com/article/S0002-9394\(01\)00838-8/abstract](http://www.ajo.com/article/S0002-9394(01)00838-8/abstract)
15. Jiménez-Palop M. Antipalúdicos: actualización de su uso en enfermedades reumáticas. *Reumatología Clínica.* 2006;2(4). Disponible en: <http://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=2048844>
16. Orozco-Gómez LP, Ruiz-Morfín I. Maculopatía en ojo de buey. *Rev Mex Oftalmol.* 2005;79(1):51-3. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/revmexoft/rmo-2005/rmo051k.pdf>
17. Mavrikakis I, Sfrikakis PP, Mavrikakis E, Rougas K, Nikolaou A, Kostopoulos C, et al. The incidence of irreversible retinal toxicity in patients treated with hydroxychloroquine. *Ophthalmology.* 2003;110(7):1321-6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12867385>
18. Marmor MF. Current recommendations on screening for hydroxychloroquine or chloroquine retinopathy. *Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC).* 2004. Disponible en: <http://www.siicsalud.com/des/des039/04720005.htm>
19. Marmor MF, Carr RE, Easterbrook M, Farjo AA, Mieler WF. Recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology.* 2002;109(7):1377-82. Disponible en: [http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0161-6420\(02\)01168-5](http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0161-6420(02)01168-5)

20. Bienfang D, Coblyn JS, Liang MH, Corzillius M. Hydroxychloroquine retinopathy despite regular ophthalmologic evaluation: a consecutive series. *J Rheumatol.* 2000;27:2703-6. Disponible en: <http://www.jrheum.com/abstracts/abstracts00/2703.html>
21. Warner AE. Early hydroxychloroquine macular toxicity. *Arthritis Rheumatism.* 2001;44(8):1959-61. Disponible en: [http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1529-0131\(200108\)44:8%3C1959::AID-ART334%3E3.0.CO;2-A/pdf](http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1529-0131(200108)44:8%3C1959::AID-ART334%3E3.0.CO;2-A/pdf)
22. Ball DE, Tagmireyi D, Nhachi CF. Chloroquine poisoning in Zimbabwe: a toxicoepidemiological study. *J Appl Toxicol.* 2002;22(5):311-5. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12355560/> <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jat.864/pdf>
23. González-Sixto B, García-Doval I, Oliveira R, Posada C, García-Cruz MA, Cruces M. Quinacrine in the treatment of Cutaneous Lupus Erythematosus: practical aspects and a case series. *Actas Dermosifiliogr.* 2010;101(1):54-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20109393>
24. Tenorio G, Zambrano P. La prueba de sensibilidad de contraste en el diagnóstico temprano de la retinopatía por cloroquina. *Revista Médica Hosp. General México SS.* 2008;71(1):20-5. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/h-gral/hq-2008/hq081d.pdf>
25. Marmor MF. The dilemma of hydroxychloroquine screening: new information from the multifocal ERG. *Am J Ophthalmol.* 2005;140(5):894-5. Disponible en: [http://www.ajo.com/article/S0002-9394\(05\)00763-4/fulltext](http://www.ajo.com/article/S0002-9394(05)00763-4/fulltext)
26. Elder M, Rahman AM, Mclay J. Early paracentral visual field loss in patients taking hydroxychloroquine. *Archiv Ophthalmol.* 2006;124:1729-33. Disponible en: <http://archophth.ama-assn.org/cgi/pmidlookup>
27. Maturi RK, Yu M, Weleber RG. Multifocal electroretinographic evaluation of long-term hydroxychloroquine users. *Arch Ophthalmol.* 2004;122(7):973-81. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15249360>

Recibido: 4 de mayo de 2011.

Aprobado: 25 junio de 2011.

Dra. *Yannara Elina Columbié Garbey*. Servicio de Neurooftalmología. Instituto de Neurología y Neurocirugía "Rafael Estrada González". Calle 29 esq D No. 112. Vedado. La Habana, Cuba. Correo electrónico: yannara@infomed.sld.cu