

Relación estructura función en la detección de daño retinal por cloroquina

Relation of structure and function in detecting the retinal damage due to chloroquine

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

Objetivo: determinar la utilidad de la microperimetría y la tomografía óptica coherente en la detección de daño retinal subclínico por cloroquina.

Métodos: estudio prospectivo, observacional y analítico en pacientes consumidores de cloroquina, atendidos en la consulta de Neurooftalmología del Instituto Cubano de Oftalmología "Ramón Pando Ferrer", entre septiembre 2010 y octubre 2011. Fueron incluidos 44 ojos. Se realizaron exámenes para evaluar función (psicofísica visual y microperimetría) y estructura (biomicroscopia y tomografía óptica coherente).

Resultados: la edad promedio fue de 43 años con una dosis acumulada de cloroquina de 182 g y un tiempo de consumo inferior a cinco años. Existió relación significativa entre la dosis acumulada y las variables siguientes: visión del color (-0,495; p= 0,001), grosor retinal peripapilar temporal (-0,353; p= 0,019) e inferior (-0,336; p= 0,026), macular central (-0,652; p= 0,000) y sensibilidad retinal por microperimetría (-0,436; p= 0,003) con alteraciones funcionales y estructurales en relación con el incremento de la dosis acumulada.

Conclusiones: se demostró que es posible detectar daño retinal funcional temprano mediante microperimetría y tomografía óptica coherente en pacientes consumidores de cloroquina, en presencia de otros estudios funcionales y biomicroscopia normales. Unido a la tomografía óptica coherente el microperímetro puede constituir una útil herramienta para pesquisa de toxicidad retiniana.

Palabras clave: cloroquina, microperimetría, tomografía óptica coherente, detección de daño retinal.

ABSTRACT

Objective: to determine the usefulness of microperimetry and of the optical coherence tomography in the detection of subclinical retinal damage due to chloroquine.

Methods: prospective, observational and analytical study in patients taking chloroquine, who were seen at the Neuro-ophthalmology service of "Ramón Pando Ferrer" Institute of Ophthalmology from September 2010 through October 2011. Forty four eyes were included. Tests were performed to assess function (visual psychophysics and microperimetry) and structure (biomicroscopy and optical coherence tomography).

Results: mean age was 43 years with a cumulative dose of 182 g and less than 5 years taking this drug. There was significant correlation between the cumulative dose of chloroquine and the following variables: color vision (-0.495, $p = 0.001$), temporal peripapillary retinal thickness (-0.353, $p = 0.019$) and lower (-0.336, $p = 0.026$), central macular (-0.652, $p = 0.000$) and retinal sensitivity by microperimetry (-0.436, $p = 0.003$) with functional and structural changes related to the increase in cumulative dose.

Conclusions: it was demonstrated that it is possible to detect early functional retinal damage by using microperimetry and optical coherence tomography in patients taking chloroquine, despite normal results of other functional studies and of biomicroscopy. The combination of microperimetry and optical coherence tomography may be a useful screening tool for retinal toxicity.

Keywords: chloroquine, microperimetry, optical coherence tomography, retinal damage detection.

INTRODUCCIÓN

La cloroquina (CQ) es una aminoquinolona que se utilizó durante la Segunda Guerra Mundial para combatir la malaria. Hace más de seis décadas se emplea en el tratamiento de las enfermedades reumáticas, como la artritis reumatoide y el lupus eritematoso sistémico. Su popularidad disminuyó tras la primera publicación, hecho por *Hobbs* en 1959, de la enfermedad retiniana, dependiente de la dosis, que era capaz de producir.¹⁻⁵

Clínicamente la retinopatía por CQ se caracteriza por una pérdida bilateral y ocasionalmente asimétrica del campo visual paracentral dentro de los 4 a 9° de fijación que precede al desarrollo de alteraciones clínicas del fondo. Los primeros datos clínicos incluyen un moteado pigmentado leve con pérdida del reflejo foveal que evoluciona, en estadios avanzados, a la típica imagen en "ojo de buey" (*bull's eye*, en inglés).⁶⁻⁹ Las alteraciones, si son leves, pueden revertirse tras la suspensión del medicamento. En casos avanzados, es posible que las anormalidades continúen a pesar de la suspensión. Se han descritos otras alteraciones como depósitos corneales, piasias de los músculos extraoculares y disminución de la sensibilidad corneal.¹⁰

Diferentes estudios han sido realizados en relación con la toxicidad retiniana por CQ. Muchos de ellos han expuesto algunas pautas útiles en el despistaje de la enfermedad. Lo cierto es que existe controversia en relación con las investigaciones para la detección de la retinopatía. Los últimos resultados publicados apuntan a que la electrofisiología multifocal parece estar en el camino de convertirse en el *gold standard* de estudios de despistaje.¹¹⁻¹⁴

Recientemente la Academia Americana de Oftalmología recomendó un protocolo de despistaje que establece que pacientes que utilizan dosis por debajo de los 3 mg/kg/día de CQ, con una dosis acumulativa de 460 g, deben realizarse un examen de retina de base 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 del dominio de la frecuencia (SD-OCT), electrorretinograma multifocal (ERGmf) y autofluorescencia.¹¹

La toxicidad por CQ no es la causa más frecuente de maculopatía, pero sí una de las más invalidantes después de la degeneración macular asociada a la edad. La CQ continúa siendo el medicamento de elección en el tratamiento de algunas enfermedades reumáticas. El carácter crónico de estas dolencias, hace que el uso del medicamento sea por periodos prolongados, lo cual constituye por sí solo un riesgo de daño retinal.

Nuevas tecnologías se han introducido para el estudio de la estructura y la función retinal. Las más comúnmente utilizadas han sido la tomografía de coherencia óptica y la electrofisiología, en esta última han ganado gran importancia los estudios multifocales. Sin embargo, en el estudio de afecciones maculares se ha empleado con excelentes resultados la microperimetría en la evaluación de las pérdidas del campo visual central. El microperímetro es un dispositivo que explora el campo visual con un excelente control de la fijación y genera un mapa de la sensibilidad retinal, al determinar la habilidad del paciente en la detección de estímulos luminosos de diferentes intensidades. Su ventaja radica en la reproducibilidad del examen en estudios comparativos, la posibilidad de realizarse en condiciones no midriáticas y la adaptación del examen a cada paciente según su enfermedad.¹⁵ Estos medios diagnósticos, unidos al examen clínico oftalmológico, constituyen importantes herramientas en la práctica diaria.

El propósito de este estudio es determinar la utilidad de la microperimetría y la tomografía óptica coherente en el dominio del tiempo en la detección de daño retinal subclínico por cloroquina.

MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo, observacional y analítico en pacientes consumidores de CQ atendidos en la consulta de Neurooftalmología del Instituto Cubano de Oftalmología "Ramón Pando Ferrer", de septiembre de 2010 a octubre de 2011. Fueron incluidos 44 ojos de pacientes que consumían cloroquina y 20 ojos de sujetos que no tienen enfermedades oftalmológicas que los excluyan del estudio y que no consumen cloroquina o derivados (sanos) con edades similares al grupo de estudio. Se les realizaron estudios funcionales visuales subjetivos que incluyeron agudeza visual mejor corregida (AVMC), visión de color (VC), , sensibilidad al contraste (SC) y determinación de la sensibilidad retiniana central por microperimetría (MP-1), así como evaluación objetiva mediante tomografía óptica coherente en el dominio del tiempo (OCT STRATUS de Carl Zeiss Meditec) y biomicroscopia. Se incluyeron los pacientes mayores de 15 años consumidores de CQ por más de 1 año, se excluyeron aquellos que presentaron opacidad de los medios, enfermedades retinianas o del nervio óptico, así como enfermedad renal o hepática.

La evaluación de los estudios funcionales visuales se obtuvo mediante determinación de agudeza visual con optotipo logMAR a 6 m (cartilla No. 4 de Bayley y Lovey), escala VAR; visión de color medida por *test* de Ishihara (38 láminas), notación en quebrados base 21 (número de láminas reconocibles por el sujeto normal), sensibilidad al contraste con *test* Pelli Robson a dos distancias, 1 y 3 metros (frecuencias espaciales bajas y medias),

resultados en notación de tríadas y la sensibilidad retiniana por microperimetría (MP-1 tecnología NIDEK), expresada en decibeles (dB). El grado de afectación funcional en la psicofísica visual se midió de la manera siguiente: para la agudeza visual se agrupó por rangos (95-100, 94-90, 89-60, menos de 60 VAR), para la visión de color el grado de afectación fue medido en dependencia del número de láminas reconocidas correctamente por el paciente: leve (17-14), moderada (13-7), grave (6-0). La sensibilidad al contraste, en dependencia de las tríadas reconocidas por el paciente, se agrupó en: leve (1,50-1,20), moderada (1,05-0,60), grave (0,45-0,0). La sensibilidad retiniana por MP1 se exploró con configuración para maculopatía 20° 10 dB, fondo blanco, estímulo Goldmann III, de 200 ms, estrategia umbral 4-2, fijación cruz central, 1 mmx1°, de color rojo. Se creó una escala de valores según la sensibilidad retiniana en el polígono central: normal (18-20 dB), limítrofe (17-15 dB), fuera de la normalidad (14-0 dB).

El estudio estructural mediante OCT Stratus se realizó según los parámetros siguientes: adquisición cuantitativa *fast RNFL thickness*, con una señal de adquisición superior a 7 y análisis con protocolo *average* para obtener las variables de grosor de la capa de fibras nerviosas peripapilar por cuadrantes (temporal, superior, nasal e inferior). Para el análisis macular se utilizó adquisición cuantitativa *fast macular thickness*, con obtención de las variables de volumen del grosor retinal en área 3,45 mm a partir de la fovea. Se compararon los valores del grosor retinal con el grupo control de 20 ojos.

Para el procesamiento y análisis de la información se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 15,0 en español. Las técnicas usadas fueron las descriptivas (análisis de frecuencias y porcentajes). Se realizó correlación bivariada según coeficiente de Spearman entre las diferentes variables: dosis acumulativa, edad, AVMC, VC, SC, OCT y MP1.

Se cumplieron a cabalidad las normas de Helsinki para experimentación en humanos y todos los pacientes dieron su conformidad para participar en el estudio.

RESULTADOS

En la muestra estudiada la edad promedio fue 43 años con una dosis acumulada promedio del medicamento de 182,5 g y un tiempo de consumo de dos años.

Los estudios funcionales visuales (tabla 1) mostraron medianas dentro de la normalidad, exceptuando la microperimetría que presentó valores limítrofes 17dB.

El grosor de la capa de fibras nerviosas retinianas, tanto peripapilar como macular central medido por OCT, mostró correspondencia con la disposición anatómica de las fibras retinales (tabla 2).

La biomicroscopia fue normal en la muestra estudiada.

Se encontró correlación negativa significativa ($p= 0,05$) para la visión de color, grosor retinal peripapilar inferior y temporal y MP-1, así como significación en el orden de $p= 0,01$ para el grosor macular central.

Tabla 1. Estudios de función visual subjetiva

Variables	Mediana	DS
AVMC (VAR)	100,00	14,20
SC a 3 metros	1,65	0,30
SC a 1 metro	1,65	0,10
VC	21,00	6,10
MP-1 (dB)	17,00	4,20

AVMC: agudeza visual mejor corregida, SC: sensibilidad al contraste, VC: visión de color, MP-1: microperimetría, DS: desviación estándar.

Tabla 2. Estudios de función visual objetiva

Variables (μ)	Mediana	DS
OCT peripapilar superior	130,0	15,7
OCT peripapilar inferior	135,5	14,0
OCT peripapilar temporal	72,0	17,6
OCT peripapilar nasal	88,0	16,5
OCT macular central	177,5	24,3

OCT: tomografía de coherencia óptica, DS: desviación estándar.

Para la visión de color se obtuvo una correlación de -0,495 ($p= 0,001$) (tabla 3), o sea que en los pacientes estudiados, aun cuando la agudeza visual y el contraste se encontraron normales, la visión de color disminuyó en la medida que la dosis acumulada fue mayor. El 81,82 % (36 ojos) no tuvo alteraciones cromáticas, contra 18,18 % restante que tuvo algún grado de disfunción, de ellos, 2 en categoría leve, 2 en moderada y 4 en grave.

Tabla 3. Coeficientes de correlación y nivel de significación entre los estudios de función visual y la dosis acumulativa de CQ

Variables	Dosis acumulativa C (Spearman)	p
AVMC	-0,050	0,747
SC (3 metros)	0,133	0,390
SC (1 metro)	0,139	0,369
VC	-0,495	0,001
MP-1	-0,436	0,003
OCT peripapilar superior	-0,262	0,085
OCT peripapilar inferior	-0,336	0,026
OCT peripapilar temporal	-0,353	0,019
OCT peripapilar nasal	-0,195	0,204
OCT macular central	-0,652	0,000

AVMC: agudeza visual mejor corregida, SC: sensibilidad al contraste, VC: visión de color, MP-1: microperimetría, OCT: tomografías de coherencia óptica medida en μ .

Por su parte, el grosor de la capa de fibra nerviosa peripapilar medida por OCT mostró correlaciones menos significativas para el sector temporal (-0,353; $p= 0,019$) e inferior (-0,336; $p= 0,026$) en relación con la dosis acumulada. En el resto de los sectores no se observó correlación alguna.

En relación con la microperimetría, 18 % ($n= 19$) presentó sensibilidad retiniana normal, el 22,73 % ($n= 10$) limítrofe y el restante 34,09 % ($n= 15$) fuera de límites normales.

La microperimetría guardó relación significativa a nivel $\leq 0,05$ con el grosor macular central (0,378; $p= 0,011$) (tabla 4).

Tabla 4. Coeficientes de correlación y nivel de significación entre MP-1 y OCT

Variables (μ)	MP1 C (Spearman)	p
OCT peripapilar superior	0,117	0,450
OCT peripapilar inferior	0,255	0,094
OCT peripapilar temporal	0,228	0,136
OCT peripapilar nasal	-0,014	0,930
OCT macular central	0,378	0,011

OCT: tomografía de coherencia óptica.

DISCUSIÓN

En 1959 fueron descritas por primera vez las alteraciones retinianas producidas por el uso de CQ. Años después se determinó su carácter irreversible una vez instaurada la maculopatía en ojo de buey.¹⁻⁵ Tales motivos llevaron a la disminución del consumo de esta droga, que fue reemplazada por su derivado, la hidroxicloroquina (HCQ), en la mayoría de los pacientes con afecciones reumáticas. En Cuba no se dispone ampliamente de la HCQ, de ahí que la CQ continúa siendo el medicamento de elección en muchos pacientes aquejados de artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico. Dada la naturaleza crónica de estas afecciones se hace necesario el uso prolongado de CQ en estos ellos, por lo que se les realiza estudio oftalmológico de base al inicio del tratamiento y se les da un seguimiento individualizado.

Según algunos autores las variables edad, dosis acumulada y tiempo de consumo en los rangos presentados no constituyen factores de riesgo para el desarrollo de toxicidad retiniana. Estudios recientes publicados por la Academia Americana de Oftalmología exponen que pacientes con una dosis acumulada por debajo de 460 g para la CQ, tienen bajo riesgo de toxicidad si no existieran otros factores de riesgo.¹¹ Se plantea que la edad por encima de 60 años potencia la aparición de efectos tóxicos, al tener estos pacientes mayor riesgo de compromiso renal, hepático o ambos. Otros factores de riesgos que se invocan son enfermedades retinianas previas, desnutrición u obesidad, ninguno de ellos presentes en los pacientes de este estudio.^{1,3,5,16} Es válido destacar que la biomicroscopia fue normal en la muestra estudiada.

Teniendo en cuenta que la dosis acumulada del medicamento constituye un factor importante para valorar la repercusión de daño retinal,^{3,7,9} se realizó el análisis de

esta variable en función de los diferentes estudios de función visual, tanto subjetivos como objetivos (tabla 4).

Estudios recientes le confieren poco valor a la visión de color como examen de despistaje para detección de toxicidad retiniana por CQ, argumentan acertadamente que si no se cuenta con un estudio base para descartar anomalías congénitas cromáticas, este examen pierde confiabilidad, además de que las alteraciones en la percepción del color pueden estar presentes en otras enfermedades retinianas o del nervio óptico.¹¹ Los resultados encontrados en relación con la visión del color nos indican que realmente la alteración cromática no es lo más frecuente ni característico en los pacientes consumidores de CQ. Sin embargo, los resultados del análisis de correlación sugieren una asociación significativa entre la visión del color y la dosis acumulada del medicamento (en el rango de los valores de seguridad recomendados, inferior a 460 g), por lo que, aun cuando las alteraciones cromáticas no son frecuentes, encontrarlas con otros estudios psicofísicos normales (agudeza visual y contraste) y asociadas a mayores dosis acumuladas, sugiere que no deberían desestimarse por completo en la evaluación de daño retinal por consumo de CQ, y conferirles mayor importancia en ausencia de otras enfermedades retinianas o del nervio óptico. La inclusión del *test* de color en la batería de estudios de despistaje para toxicidad retiniana por CQ quedaría a criterio del oftalmólogo tratante y dependerá de la posibilidad que este tenga o no de contar con otros medios diagnósticos más sofisticados y específicos.

Por su parte, el grosor de la capa de fibra nerviosa peripapilar medida por OCT mostró correlaciones menos significativas para los sectores temporal (-0,353; $p= 0,019$) e inferior (-0,336; $p= 0,026$) en relación con la dosis acumulada. En el resto de los sectores no se observó correlación alguna. Si analizamos las variables grosor retinal peripapilar y visión de color en conjunto podemos encontrar puntos comunes a las alteraciones tanto estructurales como funcionales derivadas de ellas. Nótese que el patrón de disminución de fibras detectado por OCT, a su vez correlacionado con la dosis acumulada con una $p \leq 0,05$, coincide con la disposición de fibras en el haz papilomacular. Las células ganglionares P presentes en el haz papilomacular son las encargadas de llevar la información relacionada con la visión cromática, entre otras funciones. Pudiera ser esta leve alteración estructural la causa del déficit de color observado. Variaciones en el grosor retinal fueron descritas en 44 ojos de pacientes consumidores de CQ, los cuales fueron pesquisados con polarimetría láser GDx. Estos resultados corroboran el daño a las células ganglionares que produce la exposición al fármaco.^{5,7,17,18}

En relación con los cambios retinales estructurales, otros autores informan disrupción de la unión entre el segmento interno y el externo del fotorreceptor, en pacientes con efectos tóxicos leves. Las alteraciones a nivel de los fotorreceptores en esta serie de 15 pacientes fueron detectadas mediante OCT de alta velocidad en el dominio de la frecuencia, dispositivo con una adquisición de imagen superior.¹⁹ En nuestra serie el uso del OCT Stratus no permitió detectar variaciones en las capas más externas de la retina como los fotorreceptores, pero sí disminución en el grosor retinal de las capas más internas, comparadas con el grupo control. Aunque los valores del grosor retinal de estos pacientes fueron informados como normales según base de datos de los fabricantes, las diferencias significativas con el grupo control sugieren cambios precoces de las capas internas, que probablemente se intensifiquen con el tiempo.

Otra de las correlaciones encontradas fue entre la dosis acumulada y el grosor macular central (-0,652; $p= 0,000$), que fue la de mayor significación estadística, demostró que mientras mayor es la dosis acumulada existe menor grosor retinal en el área macular. Este último resultado indica daño crónico en las células ganglionares con predilección por el área macular, que se traduce en maculopatía tóxica si persiste

el consumo de CQ. Quizás esta predilección topográfica se deba a que la CQ, además de alterar el metabolismo celular, se une a la melanina en el epitelio pigmentado de la retina. Conocemos que la mácula es un área rica en melanina y otros fotopigmentos. Esta unión concentra el fármaco y contribuye a prolongar sus efectos tóxicos.^{7,18} Factores que influirían en su toxicidad podrían incluir la inhibición enzimática e interferencia con funciones metabólicas de las células del epitelio pigmentado de la retina o fotorreceptores.^{1,12}

Con respecto a la microperimetría los resultados fueron similares (-0,436; p= 0,003), la sensibilidad retiniana en el polígono central disminuyó al aumentar la dosis acumulada. Más de la mitad de los ojos estudiados (56,82 %) tuvieron alguna disminución de la sensibilidad retiniana en los 10° centrales. Según estos resultados la microperimetría es un examen útil y sensible para determinar cambios funcionales en la región macular, aun en presencia de estudios psicofísicos y de biomicroscopia normales. Otros estudios han demostrado que en ausencia de enfermedad macular, la microperimetría permite un estudio detallado de los efectos secundarios que tiene, sobre la sensibilidad retinal, la pérdida de células ganglionares en el haz papilomacular.¹⁵

De lo hasta aquí expuesto, se puede afirmar que los pacientes que consumen CQ, aun por un tiempo menor de 5 años, pueden presentar leves cambios estructurales en la capa de fibras retinianas detectados por OCT, así como alteraciones en la sensibilidad retiniana obtenidas por perimetría de fondo o MP-1, que se incrementarán en la medida que la dosis acumulada o la exposición al fármaco sea mayor. Por lo cual la microperimetría pudiera ser un examen a considerar en los estudios de despistaje para detección de daño retinal por CQ y derivados, de suma importancia en Cuba pues el MP-1 es un medio diagnóstico no invasivo, disponible en la mayoría de los centros oftalmológicos. En ausencia de OCT pudiéramos auxiliarnos de esta útil herramienta y monitorear a nuestros pacientes.

En conclusión, existió relación importante entre la dosis acumulada de CQ y las siguientes variables: visión del color, grosor retinal peripapilar temporal e inferior, macular central y la sensibilidad retiniana explorada por microperimetría, con alteraciones retinales funcionales y estructurales mayores en la medida que se incrementó la dosis acumulada. Se demostró que es posible detectar daño retinal temprano mediante microperimetría y OCT en pacientes consumidores de CQ en presencia de otros estudios funcionales y biomicroscopia normales. Unido al OCT el microperímetro puede constituir una útil herramienta en la pesquisa de toxicidad retiniana.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Restrepo JF, Guzmán R, Iglesias A. Antimaláricos como drogas inductoras de remisión en la artritis reumatoidea. Revista Colombiana Reumatología. 2002 [citado 12 Sept 2011];9(1):62-8. Disponible en: <http://www.encolombia.com/medicina/reumatologia/reuma9102 - contenido.htm>
2. Jiménez-Palop M. Antipalúdicos: actualización de su uso en enfermedades reumáticas. Revisión. Sociedad Española de Reumatología. 2006 [citado 19 Jul 2011];2(4). Disponible en: <http://www.reumatologiaclinica.org>
3. Ferreras A, Pinilla I, Abecia E, Pajarín AB, Honrubia FM. Toxicidad retiniana secundaria a tratamiento con cloroquina. Arch Soc Esp Oftalmol. 2007 [citado 6 Jul

2011];82(2): 103-08.

Disponible en: <http://www.losmedicamentos.net/articulo/toxicidad-retiniana-secundaria-a-tratamiento-con-cloroquina>

4. 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 [cited 2011 Jul 6];101(1):54-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20109393>

5. Payne J. F, Baker H III, Aaberg TM, Yan Jiong. Clinical characteristics of hydroxychloroquine retinopathy. *Br J Ophthalmol.* 2011 [cited 2012 Jan 8];95(2):245-50. Available from: <http://bjo.bmj.com/content/95/2/245.full.html>

6. Garralda A. Toxicidad ocular medicamentosa. *An Sist Sanit Navar.* 2008;31(supl.3): 147-53.

7. Gaynes BI, Torczynski Varro Z, Grostern R, Perlman J. Retinal toxicity of chloroquine hydrochloride administered by intraperitoneal injection. *J Appl Toxicol.* 2008 [cited 2011 Dec 13];28(7):895-900. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18484088>

8. Orozco-Gómez LP, Ruiz-Morfín I. Maculopatía en ojo de buey. *Rev Mex Oftalmol.* 2005;79(1):51-3.

9. Lai TY, Chan WM, Li H, Lai RY, Lam DS. Multifocal electroretinographic changes in patients receiving hydroxychloroquine therapy. *Am J Ophthalmol.* 2005 [cited 2011 Mar 8];140(5):794-807. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16310457>

10. 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 [citado 8 Ene 2012];71 Supl 1:20-5. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/h-gral/hg-2008/hg081d.pdf>

11. Marmor MF, Kellner U, Lai T, Lyons J, Mieler W. Revised Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine. *Retinopathy Ophthalmol.* 2011 [cited 2012 Jan15];118(2):415-22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21292109>

12. Maturi RK, Yu M, Weleber RG. Multifocal electroretinographic evaluation of long-term hydroxychloroquine users. *Arch Ophthalmol.* 2004 [cited 2011 May 8];122(7):97381. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15249360>

13. Marmor MF. The dilemma of hydroxychloroquine screening: new information from the multifocal ERG. *Am J Ophthalmol.* 2005 [cited 2011 May 8];140(5):894-5. Available from: [http://www.ajo.com/article/S0002-9394\(05\)00763-4/fulltext](http://www.ajo.com/article/S0002-9394(05)00763-4/fulltext)

14. 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 [citado 9 May 2011];(18). Disponible en: <http://www.oftalmo.com/sco/revista-18/18sco03.htm>

15. Mendoza-Santiesteban CE, López-Felipe D, Fernández-Cherkasova L, Hernandez-Echavarría O, Hernandez-Silva Y, González-García A. Microperimetry in the Study of Neuro-ophthalmic Diseases. *Seminars in Ophthalmology.* 2010;25(4):136-43.

16. Aronson JK. Chloroquine and hydroxychloroquine. Meyler's Side Effects of Drugs. The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions. 15 ed. España: Elsevier BV; 2006. p. 722-30.

17. 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 [citado 13 Ene 2012];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

18. Rodríguez FJ. Toxicidad retiniana y del epitelio pigmentario de la retina por cloroquina e hidroxycloquina. Revista Colombiana Reumatología. 2000 [citado 15 Mar 2011];7(1):37-41. Disponible en: <http://fmc.encolombia.com/reumatologia7100-toxicidad.htm>

19. Rodriguez-Padilla JA, Hedges III TR, Monson B. High-Speed UltraHigh-Resolution Optical Coherence Tomography Findings in Hydroxychloroquine Retinopathy. Arch Ophthalmol. 2007;125(6):775-80.

Recibido: 29 de mayo de 2012.

Aprobado: 8 de septiembre de 2012.

Dra. *Yannara Elina. Columbié Garbey*. Instituto de Neurología y Neurocirugía "Rafael Estrada González". Calle 29 esq. a D No. 112, El Vedado. La Habana, Cuba.
Correo electrónico: elina1379@gmail.com