

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEÓN

FACULTAD DE MEDICINA



**PREVALENCIA, FACTORES DE RIESGO, CARACTERÍSTICAS
DEMOGRÁFICAS Y DESCRIPCIÓN ANATÓMICA DE TOXICIDAD
RETINIANA POR CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA CON
ENFERMEDADES REUMÁTICAS EN LA POBLACIÓN MEXICANA**

Por

DR. EDUARDO ALEJANDRO TREVIÑO FERNÁNDEZ

**COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALIDAD EN OFTALMOLOGÍA**

FEBRERO, 2020

**PREVALENCIA, FACTORES DE RIESGO, CARACTERÍSTICAS
DEMOGRÁFICAS Y DESCRIPCIÓN ANATÓMICA DE TOXICIDAD
RETINIANA POR CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA CON
ENFERMEDADES REUMÁTICAS EN LA POBLACIÓN MEXICANA**

Aprobación de la tesis:

Prof. Dr. med. Jesús Hernán González Cortés

Profesor Departamento Oftalmología
Director de tesis

Prof. Dr. med. Karim Mohamed Noriega

Profesor Departamento Oftalmología
Investigador Principal, Co-director de tesis

Prof. Dr. med. Jesús Mohamed Hamsho

Profesor y Jefe Departamento de Oftalmología
Co-director de tesis

Prof. Dr. Med. Dionicio Ángel Galarza Delgado

Profesor y Jefe Departamento Reumatología
Co-director de tesis, Asesor Externo

Prof. Dr. C. Mario Alberto Garza Elizondo

Profesor Departamento Reumatología
Co-director de tesis, Asesor Externo

Prof. Dra. Janett Carmen L. Riega Torres

Profesora Departamento Reumatología
Co-director de tesis, Asesor Externo

Prof. Dra. Sandra Luz Treviño Rodríguez

Profesor Departamento Oftalmología
Co-director de tesis

Prof. Dr. Med Felipe Arturo Morales Martínez

Subdirector de Estudios de Posgrado

DEDICATORIA

A mis padres Victor y Baciliza, mis más grandes ejemplos, por haberme forjado como la persona que soy en la actualidad, siempre escuchando de ustedes palabras de aliento y motivación. Agradezco infinitamente su apoyo invaluable para alcanzar mis metas. Cada uno de mis logros se los debo a ustedes.

A mi hermano Azael, mi cómplice, gracias por acompañarme en todo momento desde niños, siempre dispuesto a escucharme y aconsejarme cuando lo necesito.

A mis amigos Jesús y Jorge por su constante motivación, por procurarme sin importar los tiempos y por encontrar en ustedes esa fuerza y dedicación, ayudándome a definir mis metas.

A Salvador, gracias por tenerme siempre presente, no solo en esta etapa tan importante de mi vida si no en todo momento, apoyándome siempre tan a tu manera.

AGRADECIMIENTOS

A mi director de Tesis el Dr. Med. Jesús González por sus enseñanzas, por su apoyo durante estos 3 años de residencia.

A mi co-director de Tesis el Dr. Med. Karim Mohamed Noriega por su dedicación a enseñarme día a día a crecer profesionalmente y su apoyo incondicional durante estos 3 años de residencia.

A los demás profesores: Dr. Gerardo Villarreal, Dra. Marissa Fernández, Dr. Edgar Cuervo, Dr. Med Alejandro Martínez, Dr. Med. Martín César Fernández, Dr. Med. Ezequiel Treviño, Dr. Med. Hugo Treviño, Dr Gerardo Gonzalez Dra. Sandra Treviño, Dr. Jibrán Mohamed y Dr. Med. Jesús Mohamed por sus enseñanzas y apoyo.

A Fernando, por tu apoyo incondicional desde el primer día de residencia, siempre disponible para todos, gracias por tu paciencia y tus enseñanzas.

A Abraham, por ser siempre un ejemplo a seguir para mí, agradezco tus consejos, tus enseñanzas y tus experiencias compartidas.

A Sofia, Luis, Juan y Alexis, por acompañarme en este camino que juntos terminamos, gracias por sus risas, por sus consejos, por su apoyo, hicieron de esta etapa una gran experiencia.

A mis compañeros Caty, Cesar, Alan, Victor, Bárbara, Carla, Claudia, Katia, David, Ivan, Fer, Joz y Aldo. Agradezco profundamente el tiempo compartido, me llevo una parte de cada uno de ustedes conmigo.

A toda la familia de oftalmología: Rosy, Adri, Elenita, Laurita, Teresita, Juanita, Mely, Don Pilar, Pitalú, Karina, Rosy, Mimí, José Luis, Hugo, Paloma, Lupita y Polo. Gracias por sus sonrisas, buena actitud y ayuda.

INDICE

CAPITULO I	9
1. RESUMEN	9
CAPITULO II	9
2. INTRODUCCIÓN	10
2.1 ANTECEDENTES	13
2.2 JUSTIFICACIÓN	20
2.3 ORIGINALIDAD	21
CAPITULO III	22
3. HIPÓTESIS	22
CAPITULO IV	23
4. OBJETIVOS	23
Objetivo General	23
Objetivos particulares	23
CAPITULO V	24
5. MATERIAL Y MÉTODOS	24
A) Diseño del estudio	24
B) Tipo de estudio	24
C) Población de estudio	24
D) Descripción del diseño	24
E) Criterios de Inclusión	25
F) Criterios de exclusión	25
G) Criterios de eliminación	25
H) Criterios de éxito	25
I) Criterios de fracaso	25
J) Tamaño de muestra	26
K) Definición de las variables	27
L) Métodos de evaluación	28
M) Análisis estadístico	27
CAPITULO VI	28
6. RESULTADOS	28

CAPITULO VII	37
7. DISCUSIÓN	37
CAPITULO VIII	40
8. CONCLUSIÓN	41
CAPITULO IX	42
10. REFERENCIAS	44
CAPITULO XI	50
11. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO	50

INDICE DE TABLAS

TABLA 1. Datos demográficos en pacientes usuarios de Cloroquina e Hidroxicloroquina toxicidad general y por medicamento	29
TABLA 2. Enfermedades de base. Frecuencia y porcentajes.....	30
TABLA 3. Reclutamiento y seguimiento por años de uso.....	31
TABLA 4. Años de uso por grupo de medicamentos, prevalencia de toxicidad retiniana y córnea verticilata	31
TABLA 5. Dosis mayores y menores a las recomendadas en el uso de la hidroxicloroquina, años de uso y prevalencia de toxicidad retiniana y córnea verticilata.....	32
TABLA 6. Dosis mayores y menores a las recomendadas en el uso de la Cloroquina, años de uso y prevalencia de toxicidad retiniana y córnea verticilata	32
TABLA 7. Retinopatía por cloroquina e hidroxicloroquina, años de uso y córnea verticilata.....	33
TABLA 9. Retinopatía y dosis acumulativa en usuarios en general	33
TABLA 10. Enfermedad hepática y su correlación con retinopatía.....	34
TABLA 11. Enfermedad renal y su correlación con retinopatía	34
TABLA 12. Enfermedad macular y su correlación con retinopatía.....	35
TABLA 13. Uso de tamoxifeno y su correlación con retinopatía.....	35
TABLA 14. Riesgo de retinopatía por cloroquina e hidroxicloroquina	36
TABLA 15. Severidad y patrones de toxicidad por antipalúdicos.....	36

LISTA DE ABREVIATURAS

CQ: Cloroquina

HCQ: Hidroxicloroquina

CV: Campos Visuales

RNP: Retinopatía

RPE: Epitelio pigmentario retiniano

CAPITULO I

1. RESUMEN

Dr. Eduardo Alejandro Treviño Fernández.

Fecha de Obtención de Grado:
Febrero, 2020

Universidad Autónoma de Nuevo León
Facultad de Medicina

Título del Estudio:

Prevalencia, factores de riesgo, características demográficas y descripción anatómica de toxicidad retiniana por cloroquina e hidroxiclороquina con enfermedades reumáticas en la población mexicana

Número de páginas: 50

Candidato para el grado de
Especialidad en Oftalmología

Área de Estudio: Ciencias de la Salud

Propósito, Objetivo y Método del Estudio: Identificar la prevalencia de retinopatía en usuarios de antipalúdicos, características demográficas, patrones de uso de los mismos, así como sus características por estudios de tamizaje en pacientes con enfermedades reumáticas.

Resultados:

Evaluamos 544 pacientes. Edad promedio: 49.9 años. El 94.70% (n = 515) fueron mujeres. El 65.35% (n = 404) usaban hidroxiclороquina (HCQ). La prevalencia global de retinopatía fue 6.25% (n = 34), en el grupo de HCQ y cloroquina (CQ) fue 2.0% (n = 8) y 18.60% (n = 26) respectivamente. La duración del uso de antipalúdicos al momento de detección de retinopatía global fue (media ± DE) 8.11 ± 4.37 y por grupos 5.08 ± 3.28 y 9.04 ± 4.29 años para HCQ y CQ respectivamente. El porcentaje de casos con dosis mayores a las recomendadas global fue 25.91% y por grupos 11.4% (n = 46) y 67.90% (n = 95) en HCQ e CQ respectivamente. La distribución de patrones de toxicidad de manera global fue 82.76% (n=29) parafoveolar y 17.24% (n=5) mixto (parafoveolar y pericentral). Para el grupo de HCQ y CQ fue 100% (n=8) y 86.20% (n=24) parafoveolar, 0% (n=0) y 13.79% (n=5) mixto respectivamente. De acuerdo con la clasificación de estadiaje por severidad óptica de los pacientes con toxicidad se revisaron 34 pacientes, la distribución fue leve 16.64% (n=6), moderado 23.52% (n=8) y severo 58.82% (n=20).

Conclusiones y Contribuciones:

La HCQ es el fármaco que prescribe con mayor frecuencia. La CQ es la responsable del mayor número de casos de retinopatía, lo cual puede estar relacionado en parte a que tiene más años de uso y mayor porcentaje de casos con dosis altas. Los patrones de toxicidad se relacionan con la literatura siendo el parafoveolar más frecuente en la población hispana.

Dr. med. Jesús Hernán González Cortés
Profesor del Departamento de Oftalmología
Hospital Universitario "Dr. José E. González"
Facultad de Medicina, U.A.N.L.
Director de Tesis

CAPITULO II

2. INTRODUCCIÓN

Los antipalúdicos como la cloroquina (CQ) y la hidroxiclороquina (HCQ) se encuentran entre los medicamentos más antiguos y frecuentemente recetados para afecciones autoinmunes y trastornos de la piel, también están surgiendo como una opción de tratamiento en oncología y trastornos inflamatorios pediátricos.¹

La CQ fue desarrollada a principios de 1939 y posteriormente la HCQ fue introducida a finales de 1959 originalmente desarrollada para tratar la malaria. Pero cayo en desuso por su aumento en la resistencia en dicha enfermedad. Expandiéndose su uso para las enfermedades antes mencionadas. Se observo una mejor tolerancia y menor efectos adversos con el uso de la HCQ.

Las indicaciones en expansión de HCQ, el uso complementario con medicamentos biológicos y otras terapias modificadoras de enfermedades, su papel en el mantenimiento de la remisión de la enfermedad y el perfil de seguridad sistémica favorable durante el uso a largo plazo, predicen una cohorte de pacientes grande y en crecimiento en la terapia de HCQ a largo plazo en naciones desarrolladas.¹

Un efecto no deseado de estos medicamentos es la toxicidad retiniana, el cual generalmente es permanente y, a veces, progresivo. La toxicidad esta relacionada con la dosis y duración del tratamiento. Se ha demostrado que el peso real es mejor que el peso ideal para el calculo de la dosis, y se logró un menor riesgo con dosis de 5mg/kg/dia de peso real en HCQ y 2.3 mg/kg/dia en CQ. ²

Por lo tanto, es crucial que los oftalmólogos conozcan las indicaciones de HCQ, identifiquen los factores de riesgo de enfermedad, soliciten las pruebas apropiadas y sepan cómo interpretarlas. Es probable que la entrega adecuada de la detección de acuerdo con una recomendación consensuada a nivel nacional minimice el riesgo de pérdida visual irreversible en este grupo de pacientes.¹

El mecanismo de toxicidad retiniana actualmente es incierto. Se han descrito varias hipótesis de las cuales la más aceptada es que inhiben fuertemente la actividad de absorción de un polipéptido transportador de aniones orgánicos 1A2 (OATP1A2), expresado en células del epitelio pigmentario retiniano humano (RPE), que está involucrado en el reciclaje de todo el trans-retinol, sugiriendo un posible efecto de HCQ en el ciclo visual. ¹

La acumulación de medicamento dentro del RPE puede explicar la progresión de la retinopatía por HCQ después del cese de la droga en algunos pacientes.

Esto puede ocasionar degeneración externa de la retina y fotorreceptores con posterior degeneración secundaria del RPE. Actualmente no está claro por qué los fotorreceptores en la parafovea / perifovea son más vulnerables a los efectos tóxicos de HCQ observados clínicamente.¹

El patrón anatómico de daño retiniano puede variar según las poblaciones entre patrones parafoveolares, pericentrales y mixtos. Se desconoce cuales son los patrones encontrados en población mexicana, así como la prevalencia de la toxicidad.³

2.1 ANTECEDENTES

La retinopatía por CQ e HCQ es una patología que afecta a un número pequeño de sus usuarios. Sin embargo, el daño por toxicidad es permanente.²

En la actualidad, la única herramienta terapéutica es la suspensión del fármaco. Una vez instaurada la retinopatía, el cese de la administración del fármaco no conlleva mejoría y en algunos pacientes el deterioro visual puede seguir avanzando durante un año o más.²

Definición de retinopatía.⁴

Campo visual 10-2

- Sensibilidad visual disminuida
- Escotoma parafoveal

En tomografía de coherencia óptica

- Adelgazamiento parafoveal
- Disrupción del segmento interno/ segmento externo de los fotorreceptores
- Pérdida de líneas de segmentos externas

Grados de severidad:

Leve:

- Daño irregular dentro de la zona parafoveal que se muestra mediante pruebas de campo u objetivas.¹²

Moderada:

- Anillo de daño parafoveolar del 50 – 100 % y adelgazamiento marcado de la retina parafoveolar en SD- OCT sin daño del epitelio pigmentario de la retina (RPE).¹²

Severa:

- Daño en “ojo de buey” con participación del RPE en SD- OCT (retinopatía visible).¹²

Se han estudiado múltiples factores de riesgo asociados a el aumento en la prevalencia de la toxicidad retiniana.^{1,3,5}

1. **Dosis diaria > 5 mg/kg/día HCQ/ > 2.3 mg/kg/día CQ**
2. Dosis acumulativa > 1000 g
3. Duración de tratamiento
4. Bajo peso
5. Uso de tamoxifeno
6. Daño renal
7. Enfermedad macular o retiniana.
8. Enfermedad hepática

Se ha hecho hincapié en medidas objetivas para la detección de la retinopatía por CQ e HCQ.

- SD-OCT
- Autofluorescencia de fondo de ojo (FAF)
- Electrorretinografía multifocal (mfERG)

Recientemente, un grupo de estudios ha demostrado que la tasa de retinopatía por estos fármacos es mucho mayor que lo previamente conocido.⁶

Los pacientes con exposición a HCQ de alto riesgo y pruebas de HVF normales pueden desarrollar anomalías OCT sutiles pero características.

Este nuevo hallazgo indica que, en algunos casos de toxicidad temprana por HCQ, las alteraciones estructurales pueden preceder al deterioro funcional.⁵

Las alteraciones de OCT incluyeron:

- (1) Atenuación de la zona elipsoide parafoveal
- (2) Pérdida de una zona clara de interdigitación continua.

Los ojos con estos hallazgos tempranos progresan a disrupción retiniana externa parafoveal avanzada y / o defectos del campo visual paracentral.⁵

Recomendaciones actuales para tamizaje.^{3,7}

1. Examinar dentro del primer año de inicio de CQ/HCQ (examen basal)
2. El examen de referencia debe incluir fotografía de fondo de color y tomografía de coherencia óptica de dominio espectral.

3. Si el examen de línea de base demuestra una patología macular, se puede realizar una prueba de campo visual Humphrey 10-2.
4. Examen anual de pacientes con riesgo alto, dosis arriba de las recomendaciones o enfermedad macular preexistente
5. Paciente usuario de CQ a partir de 1 año de uso.⁷
6. En pacientes con bajo riesgo usuario de HCQ examinar anualmente a partir del año 5 de uso.

2.2 MARCO TEÓRICO.

Se ha descrito en diversos artículos diferentes prevalencias de toxicidad para la cloroquina e hidroxicloroquina a lo largo de la historia.

En los últimos años se han hecho estimaciones de la prevalencia, en los últimos 20 años se ha ido incrementando:

- De 1983 a 2003, las estimaciones fueron de 0% - 0,5% para los pacientes usuarios de antipaludicos.
- En 2010 Wolfe y Marmor estimaron que la prevalencia de HCR entre los que tomaban el fármaco por más de 5 años era de 1% y más con uso de mayor duración.
- En 2014, Melles y Marmor informaron una prevalencia del 7,5% a los 5 años en usuarios de hidroxicloroquina basado en 10-2 campo visual (CV) y dominio espectral de tomografía de coherencia óptica (OCT) de pruebas.¹¹

Recientemente se ha descrito el riesgo de toxicidad retiniana es <1% para aquellos que usan HCQ durante 5 años y <2% para aquellos que usan HCQ durante 5-10 años, pero sube a casi 20% después de 20 años de uso de HCQ.⁹ y para el uso de CQ el 13.5 % después de 5 años de uso.⁸ Recientemente en

estudios se ha descrito hasta un 7.5% de toxicidad en usuarios de HCQ a los 5 años de uso.²

La toxicidad por CQ se ha descrito en diversos artículos que tiene una prevalencia de retinopatía hasta 5 veces mayor en comparación con el uso de HCQ esto debido a que la CQ pasa la barrera hemato-retiniana y la HCQ no cruza dicha barrera.^{8,14,35}

Estudios anteriores mostraron que la distribución de la retinopatía por HCQ depende de la etnia. Por ejemplo, la mayoría de los pacientes caucásicos con retinopatía por HCQ tienen cambios parafoveales típicos, mientras que los pacientes asiáticos suelen mostrar una distribución más periférica y un patrón pericentral. Para los pacientes asiáticos, es posible que los exámenes OCT actuales centrados en la fovea no cubran el área de la retinopatía, lo que lleva a resultados falsos negativos de la prueba de detección. Por lo tanto, los protocolos OCT deben seleccionarse cuidadosamente para la población.^{5,10}

2.2 JUSTIFICACIÓN

El uso de los antipalúdicos para las diversas afecciones reumatológicas y el surgimiento de nuevas enfermedades oncológicas e inflamatorias, además de su rentabilidad en los costos hace que la población que sea usuaria de estos medicamentos vaya al alza.

Se sabe que estos medicamentos antipalúdicos producen toxicidad retiniana por lo que se considera un área de oportunidad para mejorar el sistema de salud con la prevención y la detección temprana de los efectos no deseados en la visión.

Se desconoce los factores de riesgo, la prevalencia, características demográficas, anatómicas y topográficas de toxicidad retiniana por el uso de CQ e HCQ en nuestra población y la optimización de estudios de tamizaje de acuerdo a patrones y prevalencia de toxicidad.

2.3 ORIGINALIDAD

Este trabajo es único ya que no se ha publicado al momento ningún estudio que describa la prevalencia, factores de riesgo, características demográficas y descripción anatómica de toxicidad retiniana por cloroquina e hidroxiclороquina con enfermedades reumáticas en la población mexicana.

Por otra parte no se sabe el patrón de toxicidad en nuestra población comparada con otras poblaciones alrededor del mundo.

Una de las fortalezas de nuestro estudio es que no hay estudios recientes con usuarios de cloroquina ya que ha caído en desuso por la transición hacia el uso de la hidroxiclороquina.

Se espera que esta revisión sea un parteaguas para mejorar el sistema de detección oportuna y una mejora en la prevención en nuestra población por los efectos no deseados ocasionados por la CQ e HCQ.

CAPITULO III

3. HIPÓTESIS

El tratamiento prolongado con CQ y/o HCQ produce toxicidad retiniana en nuestra población con una frecuencia similar a la reportada en otras poblaciones, existe una correlación en nuestra población mexicana en cuanto al patrón de toxicidad en etnias similares, los factores de riesgo descritos como criterio mayor son similares a los reportados en otras poblaciones.

CAPITULO IV

4. OBJETIVOS

Objetivo General

Identificar las características demográficas, prevalencia, factores de riesgo y descripción anatómica de la toxicidad retiniana por CQ e HCQ en los estudios de tamizaje de pacientes con enfermedades reumáticas en población mexicana.

Objetivos particulares

1. Conocer la prevalencia de la toxicidad ocular por HCQ y CQ.
2. Conocer factores de riesgo asociados en nuestra población para la toxicidad retiniana.
3. Identificar cual es el estudio de tamizaje con mayor sensibilidad y especificidad en los estudios de tamizaje.
4. Descibir el patron de toxicidad retiniana ocasionada por la CQ e HCQ en nuestra población.
5. Comparar nuestros resultados con los que hay en otras poblaciones.

CAPITULO V

5. MATERIAL Y MÉTODOS

A) Diseño del estudio

Ambispectivo, observacional, descriptivo, comparativo.

B) Tipo de estudio

Cohorte

C) Población de estudio

Todos los casos de pacientes con uso de HCQ/CQ a los que se les hayan realizado estudios de tamizaje para toxicidad retiniana del año 2014 al año 2019 en el Departamento de Oftalmología del Hospital Universitario” Dr. José Eleuterio González”.

D) Descripción del diseño

Pacientes con tratamiento por CQ e HCQ que se sometieron estudios de tamizaje para descartar toxicidad retiniana en el departamento de Oftalmología del Hospital Universitario durante el periodo de 2014 a 2019 los cuales fueron evaluados mediante exploración física con fondo de ojo bajo midriasis, tomografía de coherencia optica macular, campos visuales de humprey 10-2 y fotos de autofluorescencia, además del llenado de la hoja de reporte de toxicidad.

No se requirió consentimiento informado debido a hacer un estudio retrospectivo observacional. Se identificaron los pacientes a los cuales se les realizarón los estudios de tamizaje y se evaluaron los expedientes clínicos para obtener las variables a estudiar.

E) Criterios de Inclusión

- Pacientes con uso de HCQ ó CQ con enfermedad reumática.
- Pacientes que cumplieran con los estudios de tamizaje descritos.

F) Criterios de exclusión

- Pacientes con uso de HCQ ó CQ que no se hayan realizado estudios de tamizaje.

G) Criterios de eliminación

- Pacientes que solo tengan un estudio de tamizaje ya sea métodos subjetivos u objetivos.

H) Criterios de éxito

- Determinación de prevalencia y factores de riesgo para retinopatía por uso de antipalúdicos así como la identificación y descripción de anomalías en estudios de tamizaje.

I) Criterios de fracaso

Incapacidad para determinar la prevalencia y factores de riesgo para

retinopatía por uso de antipalúdicos así como la falta de identificación de anormalidades en estudios de tamizaje.

J) Tamaño de muestra

Se utilizó una fórmula de estimación de una proporción en una población infinita. Estimando una prevalencia de 8% de toxicidad ante el fármaco y utilizando una

precisión del 2% y una confianza del 95% el resultado del cálculo fue de 707 sujetos.

ESTIMACIÓN DE UNA PROPORCIÓN EN UNA POBLACIÓN INFINITA

$$N = \frac{(Z\alpha)^2(p)(q)}{\delta^2}$$

		al cuadrado			
valor Z	1.96	3.8416			
valor p	8			n=	706.8544
valor q	0.92				
valor δ	0.08				

En donde:

N = total de sujetos a estudiar

Z = desviación normal estandarizada para el nivel de significación establecido

p = proporción esperada, son los valores de sensibilidad o especificidad que se esperan encontrar

q = 1 - p

d = Desviación estándar esperada

K) Definición de las variables

- Medicamento utilizado (HCQ o CQ): medicamento prescrito por medico tratante ya sea cloroquina ó hidroxiclороquina
- Género: masculino o femenino
- Edad: la edad de la ultima revisión
- Enfermedad Renal
- Enfermedad hepática
- Uso de tamoxifeno
- Duración del tratamiento: duracion del tratamiento desde la primera dosis
- Dosis diaria promedio
- Fotos de Autofluorescencia
- Dosis acumulativa: suma de la dosis del medicamento por los años de uso

- Enfermedad macular: Degeneración macular, drusas, agujero macular, cicatriz macular.
- MAVC: mejor agudeza visual corregida con proyector de cartilla de Snellen.
- Cartilla de Amsler
- Perimetria 10-2
- OCT macular
- Exploración oftalmológica general: Valoración de segmento anterior y posterior mediante lámpara de hendidura bajo midriasis, Lupa de 90D

L) Métodos de evaluación

- Ver anexos: Checklist

M) Análisis estadístico

En la estadística descriptiva se reportaron frecuencias y porcentajes para las variables categóricas. Para las variables cuantitativas se reportaron medidas de tendencia central y dispersión numérica (media/ desviación estándar). Se evaluó la distribución de la muestra por medio de la prueba de Kolmogorov-Smirnov. En la estadística inferencial se compararon variables categóricas por medio de la prueba de χ^2 de Pearson. Se compararon ambos grupos por medio de la prueba de T-student grupos independientes. Se realizaron regresiones lineales logísticas con razón de momios e intervalos de confianza del 95%. Se consideraron significativos los valores de $p < 0.05$. Se utilizó el paquete estadístico SPSSv20 (IBM, Amonk, New York, USA).

CAPITULO VI

6. RESULTADOS

Para facilitar su análisis los resultados se presentarán según cada uno de los objetivos particulares descritos previamente.

Tabla 1. Datos demográficos en pacientes usuarios de Cloroquina e Hidroxicloroquina toxicidad general y por medicamento.

Usuarios en general	544 (100%)
Usuarios Mujeres	515 (94.7%)
Usuarios hombres	29 (5.3%)
Usuarios hidroxicloroquina	404 (65.35%)
Usuarios cloroquina	140 (34.65%)
Toxicidad en general	34 (6.25%)
Toxicidad por hidroxicloroquina	8 (2%)
Toxicidad por cloroquina	26 (18.60%)

Tabla 2. Enfermedades de base. Frecuencia y porcentajes.

Enfermedad	Frecuencia	Porcentaje
ALOPECIA		
FIBROSANTE	5	0.9
AR	228	41.9
AR juvenil	4	0.7
ARTRITIS		
INDIFERENCIA	2	0.4
ARTRITIS PSORIASICA	3	0.6
CREST	1	0.2
DERMATOMIOSISTIS	6	1.1
EMTC	12	2.2
ESCLERODERMA	8	1.5
Fibromialgia	4	0.7
LES	178	32.7
Liquen plano pilar	1	0.2
OA erosiva	26	4.8
POLIOMIOSITIS	1	0.2
PORFIRIA CUTANEA	1	0.2
Rhupus	2	0.4
SAF	9	1.7
Sd Antisintetasa	2	0.4
Sjorgen	49	9
TPI	2	0.4
Total	544	100

Abreviaturas. AR (artritis reumatoide), AR juvenil (artritis reumatoide juvenil), EMTC (enfermedad mixta del tejido conectivo), LES (lupus eritematosa sistémica), OA erosiva (osteoartrosis erosiva), SAF (síndrome antifosfolípidos), TPI (purpura trombocitopenica).

Tabla 3. Tabla de reclutamiento y seguimiento de usuarios de antipalúdicos por años de uso.

Tabla de reclutamiento y seguimiento									
	n=	Años de uso (n=)							
		<1a	1a	2a	3a	4a	5a	5-10a	>10
Todos r	544	96	77	79	63	46	41	88	53

Tabla 4. Años de uso por grupo de medicamentos, prevalencia de toxicidad retiniana y córnea verticilata.

Grupo	N %	Años de uso (Media ± Desviación estándar)	Córnea	
			Retinopatía n (%)	Verticilata (n, %)
Usuarios en general	544 (100%)	4.20 ± 4.17	34 (6.30%)	6(1.44%)
Usuarios CQ (n=140)	140 (34.65%)	5.15 ± 4.86	26 (18.60%)	6(4.76%)
Usuarios HCQ (n=404)	404 (65.35%)	3.87± 3.85	8 (2.00%)	0
P		0.005	0	0

Tabla 5. Dosis mayores y menores a las recomendadas en el uso de la hidroxiclороquina, años de uso y prevalencia de toxicidad retiniana y córnea verticilata.

Grupo	N %	Años de uso	Retinopatía	Córnea Verticilata
		(Media ± Desviación estándar)	n (%)	(n, %)
Dosis HCQ >5mg/kg	46(11.40%)	4.16 ± 4.11	0	0
Dosis HCQ <5mg/kg	358(88.60%)	3.84± 3.82	8 (100.00%)	0
P		0.597	0.605	

Abreviaturas. HCQ(hidroxiclороquina)

Tabla 6. Dosis mayores y menores a las recomendadas en el uso de la Cloroquina, años de uso y prevalencia de toxicidad retiniana y córnea verticilata.

Grupo	N %	Años de uso	Retinopatía	Córnea Verticilata
		(Media ± Desviación estándar)	n (%)	(n, %)
Dosis CQ >2.3mg/kg	95 (67.9%)	4.65 ± 3.95	18 (69.2%)	3(50%)
Dosis CQ <2.3mg/kg	45(32.1%)	6.19 ± 6.31	8(30.80%)	3(50%)
P		0.14	0.86	0.386

Abreviaturas. CQ (cloroquina)

Tabla 7. Retinopatía por cloroquina e hidroxiclороquina, años de uso y córnea verticilata.

Grupo	N %	Años de uso (Media ± Desviación estándar)	Retinopatía n (%)	Córnea Verticilata (n, %)
Retinopatía por CQ	26 (18.60%)	9.04 ± 4.29	79.31%	3 (16.66%)
Retinopatía por HCQ	8 (2.00%)	5.08 ± 3.28	20.68%	0
P		0.023		

Abreviaturas. CQ (cloroquina), HCQ (hidroxiclороquina).

Tabla 8. Retinopatía y dosis acumulativa en usuarios en general

		Dosis Acumulativa (media +/- desviación estándar)	Significancia
Usuarios en general	544 (100%)	313.76 +/- 335.82	
Sin Retinopatía	510	300.14 +/- 336.44	<i>p<0.001</i>
Con Retinopatía	34	517.94 +/- 252.73	

Tabla 9. Enfermedad hepática y su correlación con retinopatía.

Usuarios con enfermedad Hepática		significancia
Sin enfermedad hepática	543	Enfermedad hepática sin RNP 0 <i>P= 0.999</i>
Con enfermedad hepática	1	Enfermedad hepática con RNP 1
Total	544	1

Abreviaturas. RNP(retinopatía)

Tabla 10. Enfermedad renal y su correlación con retinopatía.

Usuarios con enfermedad Renal		Significancia
Sin enfermedad renal	543	Enfermedad Renal sin RNP 0 <i>P=0.062</i>
Con enfermedad renal	1	Enfermedad renal con RNP 1
total	544	1

Abreviaturas. RNP(retinopatía)

Tabla 11. Enfermedad macular y su correlacion con retinopatía.

Usuarios con enfermedad macular		significancia
Sin enfermedad macular	534	Enfermedad macular sin RNP 33
Con enfermedad macular	10	Enfermedad macular con RNP 1
Total	544	34

Abreviaturas. RNP(retinopatía)

Tabla 12. Uso de tamoxifeno y su correlacion con retinopatía.

Usuarios con uso de tamoxifeno		significancia
Sin uso tamoxifeno	543	Uso de tamoxifeno sin RNP 1
Con uso tamoxifeno	1	Uso de tamoxifeno con RNP 0
Total	544	1

Abreviaturas. RNP(retinopatía)

Tabla 13. Riesgo de retinopatía de cloroquina comparada con hidroxicloroquina

	OR	IC 95%	P
CQ	11.28	(4.97-25.61)	< 0.001
CQ *	10.73	(4.25-27.12)	<0.001

* Analisis multivariado para edad, años de uso y dosis mg/kg/día. Significancia < 0.05

Tabla 14. Severidad y patrones de toxicidad por antipaludicos.

Severidad	Parafoveolar	Pericentral	Mixto (parafoveal y pericentral)	Total	significancia
Leve	6	0	0	5	
Moderado	7	0	1	6	
Severo	16	0	4	18	
Total	29	0	5	29	P< 0.01

CAPITULO VII

7. DISCUSIÓN

En nuestro estudio se demostro la prevalencia general de toxicidad retiniana de antipaludicos en nuestra poblacion mexicana fue de 6.30 %. Este resultado es similar a lo descrito en la literatura reciente en articulos del 2014 Melles y Marmor y colaboradores hasta la fecha.¹ En el siglo XIX, la retinopatía por CQ fue diagnosticada por la aparición de maculopatía de ojo de buey en pacientes que tomaban CQ. Esta presentación indicó enfermedad en la etapa completa. Como resultado, los estudios realizados sobre la enfermedad arrojaron una muy baja prevalencia de la enfermedad, del 0-1%.³ Actualmente, los médicos tienden a detectar la retinopatía CQ en una etapa anterior sobre la base de las recomendaciones AAO y the Royal college of ophthalmologists; por lo tanto, la mayoría de los estudios recientes mostraron tasas de prevalencia más altas que van del 7,3% al 26,6%.¹

Las recomendaciones revisadas de detección de retinopatía por CQ y HCQ de AAO y the Royal College of ophthalmologists indicaron que los pacientes de alto riesgo eran aquellos que usaban CQ por más de 1 año, HCQ por mas de 5 años o aquellos que tenían una dosis acumulada >460 g en o una dosis diaria > 2.3 mg / kg de peso real / día, en usuarios de CQ y dosis acumulada > 1000g y una dosis diaria > de 5 mg/ kg de peso real/ día, en usuarios de HCQ, pacientes > de 60 años, disfunción hepática o renal, uso de tamoxifeno o enfermedad macular preexistente.^{5,2,7}

Aproximadamente el 2% de los pacientes tratados con HCQ tenían toxicidad retiniana y un 18% en los pacientes tratados con CQ. No hubo asociación entre toxicidad retiniana y tipo de enfermedad reumática, dosis diaria, uso de tamoxifeno, daño renal o enfermedad hepática. Sin embargo, hubo una correlación positiva entre la toxicidad retiniana, la dosis acumulativa y años de uso. Aunque esto puede deberse al pequeño tamaño de la muestra utilizada. La detección de toxicidad por QC y HCQ fue en promedio a los 9.04 y 5.08 años de uso respectivamente, 6 y 5 pacientes la presentaron antes de los 5 años respectivamente, por lo que debemos recomendar que en nuestra población si se realicen estudios de tamizaje desde el inicio de uso del medicamento y anualmente.

El porcentaje de pacientes con dosis mayores a las recomendadas en usuarios QC e HCQ fue 67.90% y 11.40% respectivamente. Estos datos son alarmantes ya que se requiere concientizar a los pacientes y a los médicos que deben hacer esfuerzos por evitar usar dosis mas altas a las recomendadas para así disminuir el riesgo de toxicidad. Sin embargo, es importante también aclarar que los pacientes que tienen medicamento en dosis recomendadas también están expuestos a riesgos y deben hacerse las evaluaciones de tamizaje anualmente que un porcentaje de nuestros pacientes mostro toxicidad a pesar de no tener dosis mas altas de las tóxicas.

Investigaciones anteriores han demostrado que practicamente todos los pacientes con toxicidad retiniana asociada con HCQ son mayores de 40 años.¹

Los resultados de nuestro estudio no son compatibles con este hallazgo.

Tuvimos 4 casos en pacientes menores de esta edad.

Recientemente se ha descrito en los nuevos criterios mayores de riesgo para desarrollar toxicidad que la edad no es un riesgo independiente.⁵

A diferencia de los pacientes hispanos, los pacientes asiáticos tienen una distribución más periférica de la pérdida de fotorreceptores, lo que puede conducir a una retinopatía no detectada, especialmente si el defecto del fotorreceptor está fuera del campo de visión en los sistemas OCT actuales.^{2,8,10} Esto también se ha documentado para paciente de ascendencia africana con retinopatía por HCQ, cuyos hallazgos se interpretaron como normales en OCT y CV 10-2. Melles et al. mostraron que en pacientes con un patrón pericentral de retinopatía, la enfermedad se diagnosticó en una etapa más avanzada.⁵

En nuestro estudio se demostró la tendencia en los patrones de afectación de la toxicidad que se relacionan con la literatura siendo el parafoveolar más frecuente siendo el más prevalente con 29 usuarios con toxicidad de los 34 en total en la población hispana de nuestro estudio.^{5,6} Sin embargo, se recomienda que en pacientes de ascendencia asiática se realicen pruebas de CV 30-2 por el tipo de patrón más periférico.^{2,10}

De los pacientes con toxicidad retiniana > del 50 % se detectaron en una etapa severa de la enfermedad. Existe importancia en este punto porque se ha visto que cuando el medicamento afecta el epitelio pigmentario al momento de

suspender el fármaco hay mas susceptibilidad a seguir avanzando la toxicidad, caso contrario al diagnosticarlos en etapa leve y moderada.¹² También es muy importante concientizar a pacientes y médicos sobre la importancia de las evaluaciones de tamizaje para detectar los casos de toxicidad en etapas mas iniciales y no en las severas.

La córnea verticilata se presento en 6 casos con usuarios de CQ y 0 casos en HCQ teniendo una correlacion positiva con el uso de este farmaco.

La HCQ es el fármaco que prescribe con mayor frecuencia en todo el mundo, así como en nuestra población. Sin embargo, la CQ aumenta 10 veces más el riesgo de toxicidad que la HCQ en un análisis multivariado aún siendo que es mucho menos prescrita. El total de los usuarios con toxicidad retiniana por cloroquina es del 66.5 % comparado con otros estudios se ha visto en nuestro estudio un riesgo mayor de sufrir toxicidad por la CQ.^{8,14,35} Por lo tanto, es importante realizar esfuerzos locales y nacionales para lograr que los pacientes en nuestra comunidad y nuestro país solo utilicen HCQ y no usen CQ.

Uno de los objetivos importantes de este estudio fue evaluar la incidencia y los factores de riesgo de CQ y HCQ en nuestra población mexicana.

Sorprendentemente, se encontraron resultados que diferían de las recomendaciones de AAO y the Royal College Of Ophthalmologists, destacando los factores de riesgo. Estos resultados podrían conducir a una mayor investigación y pautas renovadas para los mexicanos en un futuro. Una

limitación del estudio fue el tamaño de la muestra y el método de tamizaje para las comorbilidades. Se recomienda que se realicen más estudios sobre el mismo tema con muestras de mayor tamaño.

CAPITULO VIII

8. CONCLUSIÓN

La incidencia de retinopatía por CQ e HCQ fue del 6.30 %. Hubo una relación estadísticamente significativa entre los años de uso, el farmaco y la dosis acumulada en pacientes con retinopatía. Se descubrió que la retinopatía podría desarrollarse antes de los 5 años y con una dosis acumulativa inferior a 460 g o 1000 g para la CQ e HCQ respectivamente. La dosis diaria mayor a la recomendada podría ser la razón. Por lo que se debn hacer esfuerzos para usar dosis mas bajas de medicamento cuando la enfermedad lo permite. Dado que CQ y HCQ son medicamentos esenciales para controlar los efectos de las enfermedades del tejido conectivo y que los pacientes a veces necesitan dosis más altas para controlar las enfermedades. Se sugiere que los pacientes que toman CQ o HCQ se sometan a un examen de detección oftalmológico de referencia en el primera visita y evaluación anual. Además, la dosis prescrita se debe tomar en cuenta por parte de los especialistas que la prescriben, especialmente en pacientes con bajo peso corporal. Hay que mejorar la deteccion oportuna en etapas tempranas de la toxicidad retiniana para disminuir que siga avanzando la retinopatia al suspender el tratamiento.

El tamizaje de estos pacientes debe mejorar promoviendo la referencia temprana entre especialidades para lograr una detección temprana antes de la pérdida visual, un mejor manejo multidisciplinario, mejorar el sistema de salud para favorecer la HCQ sobre la CQ, ya que la HCQ disminuye hasta 10 veces el riesgo de padecer retinopatia.

Es importante adaptar a la población mexicana las recomendaciones descritas por la AOO y The Royal College of Ophthalmologists ya que en nuestra población hubo pacientes con toxicidad retiniana por HCQ con uso promedio de 3 años y tenemos un alto porcentaje con dosis mayores a las recomendadas.

CAPITULO IX
9. ANEXOS

9.1 Check List

Visita	HC 1°	2 visita	1° año	2° año	3° año	4° año
Historia Clínica de 1°	X					
Exploración con lámpara de hendidura	X		X	X	X	X
Agudeza Visual	X		X	X	X	X
Presión intraocular	X		X	X	X	X
Revision fondo de ojo bajo midriasis	X					
OCT macular		X	X	X	X	X
Campos 30-2		X	X	X	X	X
Registro del uso de medicamentos	X	X	X	X	X	X
Fotografías de AF		X	X	X	X	X

CAPITULO X
10. REFERENCIAS

1. Yusuf, I. H., Sharma, S., Luqmani, R., & Downes, S. M. (2017). Hydroxychloroquine retinopathy. *Eye (Basingstoke)*, 31(6), 828–845. <https://doi.org/10.1038/eye.2016.298>

2. Rodríguez-Ferrer, J. M., Sáez-Moreno, J. A., & Rodríguez-Hurtado, F. J. (2014). Hydroxychloroquine retinopathy: new evidence and recommendations. *Actualidad Medica*, 99(792), 85–91. <https://doi.org/10.15568/am.2014.792.re01>

3. Melles, R. B., & Marmor, M. F. (2015). Pericentral retinopathy and racial differences in hydroxychloroquine toxicity. *Ophthalmology*, 122(1), 110–116. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.07.018>

4. Marmor, M. F., Kellner, U., Lai, T. Y. Y., Melles, R. B., Mieler, W. F., & Lum, F. (2016). Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy (2016 Revision). *Ophthalmology*, 123(6), 1386–1394. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2016.01.058>

5. Garrity, S. T., Jung, J. Y., Zambrowski, O., Pichi, F., Su, D., Arya, M., ... Sarraf, D. (2019). Early hydroxychloroquine retinopathy: Optical

coherence tomography abnormalities preceding Humphrey visual field defects. *British Journal of Ophthalmology*, 103(11), 1600–1604.

<https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2018-313350>

6 Eo, D. R., Lee, M. G., Ham, D. Il, Kang, S. W., Lee, J., Cha, H. S., ... Kim, S. J. (2017). Frequency and clinical characteristics of hydroxychloroquine retinopathy in Korean patients with rheumatologic diseases. *Journal of Korean Medical Science*, 32(3), 522–527.

<https://doi.org/10.3346/jkms.2017.32.3.522>

7 Yusuf, I. H., Foot, B., Galloway, J., Ardern-Jones, M. R., Watson, S. L., Yelf, C., ... Lotery, A. J. (2018). The Royal College of Ophthalmologists recommendations on screening for hydroxychloroquine and chloroquine users in the United Kingdom: Executive summary consensus-statement. *Eye (Basingstoke)*, 32(7), 1168–1173.

<https://doi.org/10.1038/s41433-018-0136-x>

8. Chiowchanwisawakit, P., Nilganuwong, S., Srinonprasert, V., Boonprasert, R., Chandranipapongse, W., Chatsiricharoenkul, S., ... Ruangvaravate, N. (2013). Prevalence and risk factors for chloroquine maculopathy and role of plasma chloroquine and desethylchloroquine concentrations in predicting chloroquine maculopathy. *International Journal of Rheumatic Diseases*, 16(1), 47–55.

9. Journal, O., Espandar, G., Moghimi, J., Ghorbani, R., Pourazizi, M., Mohammad, ;, ... Khosravi, S. (2016). 41 RETINAL TOXICITY IN PATIENTS TREATED WITH HYDROXYCHLOROQUINE Medical Hypothesis, Discovery & Innovation Retinal Toxicity in Patients Treated With Hydroxychloroquine: A Cross-Sectional Study Correspondence to: INTRODUCCION. *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol*, 5(2).
10. Ahn, S. J., & Lee, B. R. (2019). Hydroxychloroquine Retinopathy: Drug Cessation versus Drug Continuation. *Ophthalmology Retina*, 3(3), 277. <https://doi.org/10.1016/j.oret.2018.11.012>
11. Browning, D. J. (2016). The Prevalence of Hydroxychloroquine Retinopathy and Toxic Dosing, and the Role of the Ophthalmologist in Reducing Both. *American Journal of Ophthalmology*, 166, ix–xi. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2016.03.044>
12. Marmor, M. F. (2012). Comparison of screening procedures in hydroxychloroquine toxicity. *Archives of Ophthalmology*, 130(4), 461–469. <https://doi.org/10.1001/archophthalmol.2011.371>
13. Marmor, M. F., & Hu, J. (2014). Effect of disease stage on progression of hydroxychloroquine retinopathy. *JAMA Ophthalmology*, 132(9), 1105–1112. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2014.1099>
14. Schwartzman, S., & Samson, C. M. (2019). Are the Current Recommendations for Chloroquine and Hydroxychloroquine Screening

Appropriate? *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 45(3), 359–367. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2019.04.008>

15. Solberg, Y., Dysli, C., Möller, B., Wolf, S., & Zinkernagel, M. S. (2019). Fluorescence lifetimes in patients with hydroxychloroquine retinopathy. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 60(6), 2165–2172. <https://doi.org/10.1167/iovs.18-26079>

16. Tangtavorn, N., Yospaiboon, Y., Ratanapakorn, T., Sinawat, S., Sanguansak, T., Bhoomibunchoo, C., & Laovirojjanakul, W. (2016). Incidence of and risk factors for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy in Thai rheumatologic patients. *Clinical Ophthalmology*, 10, 2179–2185. <https://doi.org/10.2147/OPHTH.S119872>

17. Cukras, C., Huynh, N., Vitale, S., Wong, W. T., Iii, F. L. F., & Sieving, P. A. (2015). *Subjective and Objective Screening Tests for Hydroxychloroquine Toxicity*.

18. Lee, D. H., Melles, R. B., Joe, S. G., Lee, J. Y., Kim, J., Lee, C., ... Yoon, Y. H. (2015). Pericentral Hydroxychloroquine Retinopathy in Korean Patients. *Ophthalmology*, <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2015.01.014>

Plan, F., & Diego, S. (2018). *Corrigenda*. 02, 0–3.

19. Marmor, M. F., & Melles, R. B. (2013). Disparity between Visual Fields and Optical Coherence Tomography in Hydroxychloroquine

Retinopathy. *Ophthalmology*, 121(6), 1257–1262.
<https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2013.12.002>

20. Reappraisal, A. (2003). *The Incidence of Irreversible Retinal*. 6420(03), 1321–1326. [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(03\)00409-3](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(03)00409-3)

21. Lyons, J. S. (2013). Impact of the Revised American Academy of Ophthalmology Guidelines Regarding Hydroxychloroquine Screening on Actual Practice. *American Journal of Ophthalmology*, 156(2), 410. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2013.04.012>

22. Marmor, M. F. (2013). Efficient and Effective Screening for Hydroxychloroquine Toxicity. *American Journal of Ophthalmology*, 155(3), 413–414. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2012.10.020>

23. Browning, D. J. (2013). Impact of the Revised American Academy of Ophthalmology Guidelines Regarding Hydroxychloroquine Screening on Actual Practice. *American Journal of Ophthalmology*, 155(3), 418-428.e1. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2012.09.025>

24. Munster, T., Gibbs, J. P., Shen, D., Baethge, B. A., Botstein, G. R., Caldwell, J., ... Furst, D. E. (2002). *Hydroxychloroquine Concentration – Response Relationships in Patients with Rheumatoid Arthritis*. 46(6), 1460–1469. <https://doi.org/10.1002/art.10307>

25. Bae, E. J., Kim, K. R., Tsang, S. H., Park, S. P., & Chang, S. (2014). *Retinal Damage in Chloroquine Maculopathy , Revealed by High*

Resolution Imaging: A Case Report Utilizing Adaptive Optics Scanning Laser Ophthalmoscopy. 28(1), 100–107.

26. Marinescu, B., & Lm, V. (2014). *Retinal toxicity associated with chronic exposure to hydroxychloroquine and its ocular screening. Review.* 7(3), 322–326.

27. Investigation, O. (2015). *Regular Examinations for Toxic Maculopathy in Long-term Chloroquine or Hydroxychloroquine Users.* 48105(10), 1199–1208. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2014.1720>

28. Mititelu, M., Wong, B. J., Brenner, M., Bryar, P. J., Jampol, L. M., & Fawzi, A. A. (2015). *Progression of Hydroxychloroquine Toxic Effects.* 60611(9), 1187–1197. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2013.4244>

29. Sciences, C. (2015). *Value of Red Targets and Pattern Deviation Plots in Visual Field Screening for Hydroxychloroquine Retinopathy.* <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2013.1404>

30. Marmor, M. F. (2015). *Comparison of Screening Procedures in Hydroxychloroquine Toxicity.* 130(4), 461–469. <https://doi.org/10.1001/archophthalmol.2011.371>

31. Factors, R. (2015). *Retinal Toxicity Associated with Hydroxychloroquine and Chloroquine.* 129(1), 30–39.

32. Heravian, J., & Saghafi, M. (2011). *A comparative study of the usefulness of color vision, photostress recovery time, and visual evoked potential tests in early detection of ocular toxicity from hydroxychloroquine*. 283–289. <https://doi.org/10.1007/s10792-011-9456-6>
33. Brande, U. P. Van Den, Andre, P. S., & Leroy, B. P. (2010). *Normalization of generalized retinal function and progression of maculopathy after cessation of therapy in a case of severe hydroxychloroquine retinopathy with 19 years follow-up*. 251–264. <https://doi.org/10.1007/s10633-010-9220-7>
34. Stelton, C. R., Connors, D. B., Walia, S. S., & Walia, H. S. (2013). *Hydrochloroquine retinopathy: characteristic presentation with review of screening*. 895–898. <https://doi.org/10.1007/s10067-013-2226-2>
35. Ganne, P., & Srinivasan, R. (2015). Chloroquine retinopathy. *JAMA Ophthalmology*, 133(5),603–604.

CAPITULO XI
11. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

Dr. Eduardo Alejandro Treviño Fernández

Candidato para el Grado de

Especialidad en Oftalmología

Tesis: Prevalencia, factores de riesgo, características demográficas y descripción anatómica de toxicidad retiniana por cloroquina e hidroxiclороquina con enfermedades reumáticas en la población mexicana.

Campo de Estudio: Ciencias de la Salud

Biografía:

Nacido en Monterrey, Nuevo León, el 10 de Noviembre de 1990, hijo de Victor M. Treviño Rosales y Baciliza Fernández Fernández.

Egresado de la Universidad Autónoma de Nuevo León de la carrera Médico Cirujano y Partero en el año 2013.