

## Hidroxicloroquina y retinopatía en pacientes reumatológicos

Joseph Alexander González Sapiani, Salvany del Valle Hernández Ramírez,  
Ivette Josefina Montes de Oca Peña

### Resumen

**Objetivo:** relacionar el uso de hidroxicloroquina con la presencia de retinopatía en pacientes reumatológicos. **Métodos:** se realizó un estudio retrospectivo y descriptivo, de revisión de historias clínicas de pacientes reumatológicos en tratamiento con hidroxicloroquina. Se seleccionaron aquellos con evaluación oftalmológica previa al inicio del tratamiento y estudios como la OCT-SD. Se recolectaron variables clínico epidemiológicas, cálculo de dosis diaria y acumulada del fármaco, y duración del tratamiento.

**Resultados:** se revisaron 150 historias, de las cuales 47 cumplieron con los criterios de inclusión; 44 (93,6%) eran del género femenino y 3 (6,4%) del género masculino. La edad promedio fue de  $47 \pm 14$  años. La hipertensión arterial fue la comorbilidad más frecuente. La patología reumatológica más frecuente fue el Lupus (53,2%). La dosis diaria de hidroxicloroquina fue  $\leq 6,5$  mg/kg/día en los 47 pacientes; el tiempo promedio de consumo fue de 5 años; y la dosis acumulada promedio fue de  $498,5 \pm 503,68$  gramos. Se detectó toxicidad retiniana en 18 pacientes (38,3%), de los cuales: 17(36,2%) tuvo daño precoz y 1 (2,1%) daño moderado. Se observó relación estadística significativa entre toxicidad retiniana y dosis acumulada menores a 1.000 gramos ( $p = 0,032$ ) y un tiempo de consumo mayor o igual a 5 años ( $p = 0,045$ ). **Conclusiones:** las alteraciones iniciales en las capas externas de la retina ayudan a la

detección precoz de toxicidad retiniana por hidroxicloroquina, siendo la OCT-SD un método sensible y fácil de realizar en la práctica clínica.

**Palabras clave:** retinopatía; toxicidad retiniana; hidroxicloroquina; tomografía de coherencia óptica.

### Hydroxychloroquine use and retinopathy in rheumatologic patients

Joseph Alexander González Sapiani, Salvany del Valle Hernández Ramírez, Ivette Josefina Montes de Oca Peña

#### Abstract

**Objective:** To establish the relationship between the use of hydroxychloroquine and retinopathies in rheumatologic patients. **Methods:** This is a retrospective, descriptive study of the medical charts of rheumatologic patients' who were receiving hydroxychloroquine. We selected patients previously seen in ophthalmologic services, and ophthalmologic coherence tomography (SD OCT) had been realized. We collected clinical and epidemiologic variables such as daily doses, accumulated doses and prescription duration. **Results:** we selected 47 medical charts; the female gender is 44 and three gender male. Mean age was  $47 + 14$  years. Hypertension was the most frequent comorbidity. Lupus was the most frequent rheumatologic illness. Hydroxychloroquine daily dose was  $< 6.5$  mg/Kg/day and treatment's mean duration was 5 years; average accumulated dosage was  $498.5 + 503.68$  grs. We established retinal toxicity in 18 patients (38.3%), in which 17 (36.2%) had early damage, and 1(2.1%) had moderated damage. There was a statistical correlation between retinal toxicity and accumulated doses of less than 1.000 grs. ( $p: 0.032$ ) as well as with time of use  $> 5$  years

\* Medicina Interna, Universidad Central de Venezuela, Hospital Domingo Luciani, Caracas, Venezuela

---

## HIDROXICLOROQUINA Y RETINOPATÍA EN PACIENTES REUMATOLÓGICOS

(*p*:0.045) **Conclusions:** *Early alterations of retinal superficial layers help in the detection of early retinal toxicity due to hydroxychloroquine use. OCT-SD is a feasible and sensible study in daily medical practice.*

**Key words:** *retinopathy; retinal toxicity; hydroxychloroquine; rheumatologic patients; OCT-SD.*

### Introducción

La hidroxycloroquina inicialmente empleada como agente antipalúdico, se utiliza en la actualidad principalmente en el tratamiento del lupus eritematoso sistémico y cutáneo, artritis reumatoide y en menor medida, en otras enfermedades autoinmunes del tejido conectivo. Su prescripción por reumatólogos, dermatólogos y especialistas en enfermedades autoinmunes sistémicas es creciente dada su eficacia y menor toxicidad. La retinopatía por hidroxycloroquina es una entidad que aunque afecta a un pequeño número de personas tratadas con este fármaco, con una incidencia del 0,5-3,5%, conlleva a alteraciones maculares permanentes y en la actualidad, no tiene tratamiento; siendo la única medida terapéutica la retirada del fármaco<sup>(1-2)</sup>.

La retinopatía por hidroxycloroquina se caracteriza por una maculopatía bilateral con la presencia de escotomas para centrales, y en el fondo de ojo la típica se observa la imagen denominada en “ojo de buey”, consistente en un anillo parafoveal de despigmentación del epitelio retiniano, rodeado por un halo de hiperpigmentación. Dado que al principio, la fovea no se ve afectada, la agudeza visual en estos pacientes puede ser normal. No obstante, si el tratamiento con hidroxycloroquina continúa, la atrofia del epitelio pigmentario de la retina y el área de alteración funcional se extienden a la fovea, con la consiguiente pérdida de agudeza visual. En casos avanzados, la degeneración puede afectar a toda la retina con pérdida de la visión periférica y nocturna<sup>(3)</sup>.

El mecanismo por el cual la hidroxycloroquina produce toxicidad retiniana no es bien conocido; sin embargo, se sabe que ésta se une con la melanina en el epitelio pigmentario de la retina, lo cual

contribuye a prolongar su efecto tóxico<sup>(4)</sup>. Una vez instaurada la retinopatía, el cese de la administración de hidroxycloroquina no conlleva a mejoría y en algunos pacientes el deterioro visual puede seguir avanzando durante años. Por ello, la detección precoz de la retinopatía por hidroxycloroquina, es fundamental<sup>(5)</sup>.

La retinopatía por hidroxycloroquina presenta una incidencia baja. El primer caso fue publicado en 1963 por Braum-Vallon<sup>(6)</sup>, estimándose en promedio 47 casos para el 2005 en todo el mundo. Una de las series mayores de pacientes reumatológicos, estudiada hasta el momento y, realizada en la región sur del estado de California en Estados Unidos, ha mostrado que de 1.207 pacientes tratados con hidroxycloroquina sólo 1 presentó retinopatía, lo que resulta en una incidencia de 0,08%<sup>(7)</sup>. En un estudio posterior realizado en Grecia, con una cohorte oftalmológica de 526 pacientes, la incidencia de retinopatía irreversible por hidroxycloroquina fue del 0,38%<sup>(1)</sup>.

En la actualidad no existen registros sobre incidencia y prevalencia de la toxicidad retiniana por hidroxycloroquina en pacientes con enfermedades del tejido conectivo en nuestro país. Es por ello que el siguiente trabajo de investigación tuvo como objetivo relacionar la presencia de retinopatía asociada al uso de hidroxycloroquina en los pacientes con enfermedades reumatológicas que acuden a la consulta de Medicina Interna del Hospital Dr. Domingo Luciani, con la finalidad de determinar la relación entre la duración y dosis del tratamiento con la aparición de lesión retiniana, para la detección precoz de pacientes con lesión subyacente sin afección de la fovea y cuya visión a este nivel está conservada, previniendo un daño mayor.

### Planteamiento y delimitación del problema

En vista de la baja incidencia de toxicidad retiniana por uso de hidroxycloroquina a nivel mundial, la ausencia de estadísticas nacionales que nos permitan saber la magnitud del problema, la falta de evaluación oftalmológica rutinaria en estos pacientes y la posibilidad de daño irreversible que condiciona disminución de la agudeza visual, afectando la calidad de vida del paciente reumatológico, el

siguiente trabajo de investigación intentó responder y aportar información en relación a ¿cuál es la frecuencia de la retinopatía y su relación con el uso de hidroxycloroquina en los pacientes reumatológicos que acudieron a la consulta de Medicina Interna del Hospital Domingo Luciani en el período 2013-2015?. Así como determinar si ¿el empleo de técnicas oftalmológicas como la tomografía de coherencia óptica permite detectar de forma precoz lesiones iniciales a nivel de la retina, y finalmente, tratar de determinar si existe mayor frecuencia de retinopatía asociada al uso de hidroxycloroquina según la dosis acumulada y la duración del tratamiento.

### **Objetivos**

Relacionar el uso de hidroxycloroquina con la presencia de retinopatía en pacientes reumatológicos de la consulta de Medicina Interna del Hospital Dr. Domingo Luciani durante período 01 de enero del 2013 – 31 de diciembre del 2015.

### **Aspectos éticos**

Se trata de un estudio descriptivo, sin intervención de ningún tipo, por lo tanto se respetan los cuatro principios bioéticos básicos fundamentales de autonomía, beneficencia, no maleficencia y justicia. Respetando el secreto médico y la confidencialidad de los pacientes.

### **Métodos**

Se realizó un estudio de tipo descriptivo.

### **Población y muestra**

La población estuvo constituida por pacientes con patología reumatológica que acudieron a la consulta de Medicina Interna del Hospital Domingo Luciani en el periodo comprendido entre 1 enero 2013 – 31 diciembre 2015. El muestreo fue intencional y no probabilístico, y estuvo conformado por la selección de historias clínicas del área de archivo de historias médicas de los pacientes reumatológicos que acudieron a la consulta de Medicina Interna durante el periodo ya mencionado.

### **Criterios de inclusión**

Pacientes con patología reumatológica de cualquier género y edad, que consuman o hayan consu-

mido hidroxycloroquina como parte del tratamiento inmunomodulador para su enfermedad reumatológica de base, evaluados por el servicio de oftalmología y por la consulta de Medicina Interna de nuestro centro en el período ya mencionado.

### **Criterios de exclusión**

- Pacientes sin evaluación oftalmológica.
- Pacientes con alteraciones oftalmológicas previo al inicio del tratamiento con hidroxycloroquina.
- Pacientes con patología reumatológica que acudan a otras consultas.

### **Procedimientos**

El universo de estudio fueron las historias clínicas de los pacientes reumatológicos de la consulta de Medicina Interna registradas en el departamento de historias médicas de la institución, de donde se recogió la información detallada de las variables clínicas y epidemiológicas.

- Se seleccionaron los pacientes reumatológicos que consumían hidroxycloroquina y se dividieron por género.
- Se cuantificó la dosis de hidroxycloroquina consumida por el paciente así como el tiempo de duración del tratamiento, a través de la revisión de la historia clínica.
- Se determinó a través de la revisión de historias clínicas la presencia de alteraciones visuales como: distorsión visual, xeroftalmia, alteraciones en las pruebas de color, o presencia de escotomas reportadas en la historia.
- Se comparó el grupo de pacientes que desarrolló retinopatía con consumo de hidroxycloroquina con el grupo que no la desarrolló a pesar del consumo de dicho medicamento, mediante la revisión de la evaluación oftalmológica presente en la historia clínica de los pacientes seleccionados.
- Se tomaron en cuenta la presencia de alteraciones en la funduscopia, perimetría computarizada 10-2, y sobre todo hallazgos de retinopatía en la tomografía de coherencia óptica. Posteriormente se analizaron los resultados obtenidos.

## HIDROXICLOROQUINA Y RETINOPATÍA EN PACIENTES REUMATOLÓGICOS

### Tratamiento estadístico

Se calculó el promedio y la desviación estándar de las variables continuas; en el caso de las variables nominales se calcularon sus frecuencias y porcentajes. Las comparaciones de las variables continuas según las variables nominales se hicieron mediante la prueba no paramétrica de Mann Whitney; en el caso de las variables nominales se aplicó la prueba de chi-cuadrado de Pearson, en el caso de las tablas 2x2 se aplicó la prueba exacta de Fisher.

Se consideró como valor significativo si  $p \leq 0,05$ . Los datos fueron analizados con SPSS versión 20. Así mismo se utilizó Statgraphics Centurion 15.2 para la realización de los gráficos.

### Resultados

Fueron revisadas un total de 150 historias registradas en el departamento de historias médicas, del período comprendido entre el 1 de enero del 2013 al 31 de Diciembre del 2015, de las cuales sólo 47 cumplieron con los criterios de inclusión.

En relación con las características epidemiológicas de la población de los 47 pacientes estudiados, 44 (93,6%) eran del género femenino y 3 (6,4%) del género masculino (**Tabla 1**).

El rango de edades estuvo comprendido entre los 22 y 82 años, con una media de  $47 \pm 14$  años (**Tabla 2**) siendo el grupo entre 40 y 60 años (34%) el que tuvo mayor número de pacientes.

La frecuencia de comorbilidades estuvo representada por hipertensión arterial (57%), otros (43%), enfermedad renal crónica (28%) y diabetes mellitus tipo 2 (6%). El grupo de otros incluyó osteoporosis, osteoartritis, hipotiroidismo y neoplasias. La patología reumatológica más frecuente fue el Lupus (53,2%) y síndrome de superposición;(24,5%) siendo el LUPUS el más prevalente dentro de este subgrupo.

Se observó que la mayoría de los pacientes (66%) no refería alteraciones en la esfera oftalmológica. La dosis diaria de hidroxyclorequina (HCQ) fue  $\leq 6,5$  mg/kg/día en los 47 pacientes estudiados; el tiempo promedio de consumo de HCQ fue de  $5,2 \pm 5,6$  años, con un rango de 1 a 33 años (**Tabla 3**).

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes de la muestra de estudio

Variabales	%	Valor absoluto
<b>Género</b>		
Femenino	93,6	44
Masculino	6,4	3
<b>Comorbilidades</b>		
Hipertensión Arterial	57	28
Enfermedad renal crónica	28	13
Diabetes mellitus tipo 2	6	3
Otros*	43	20
<b>Patología Reumática</b>		
Lupus	53,2	26
AR**	4,3	2
Superposición	24,5	12
Sjögren	4,3	2
Artritis indiferenciada	2,1	1
Esclerodermia	2,1	1
Enfermedad indiferenciada del tejido conectivo	4,3	2
Dermatomiositis	2,1	1
<b>Toxicidad retiniana</b>		
Daño precoz	36,2	17
Daño moderado	2,1	1
No concluyente	8,5	4
Sin daño	53,2	25

\* Osteoporosis, osteoartritis, hipotiroidismo, neoplasias.

\*\* Artritis reumatoide.

Tabla 2. Edad de los pacientes

Edad (años)	
Promedio	47
Desviación Estándar	14
Coefficiente de Variación	29,27%
Mínimo	22
Máximo	82

Tabla 3. Tiempo de Consumo de Hidroxyclorequina

Tiempo de Consumo (años)	
Promedio	5,2
Desviación Estándar	5,46
Coefficiente de Variación	104,96%
Mínimo	1
Máximo	33

La dosis acumulada promedio de HCQ fue de 498,52± 503,68 gramos, con un rango de dosis mínima de 73 gramos y máxima de 2.409 gramos (Tabla 4). La mayor parte de los pacientes manejaron dosis acumuladas entre 300 y 700 gramos (31,9%).

Tabla 4. Dosis Acumulada de HCQ	
Dosis Acumulada de HCQ (gramos)	
Promedio	498,52
Desviación Estándar	503,68
Coefficiente de Variación	101,03%
Mínimo	73
Máximo	2409

Se detectó toxicidad retiniana por OCT-SD en 18 de los 47 pacientes evaluados, lo cual representó el 38,3% de los casos; los cuales se dividieron en dos grupos: daño precoz (36,2%) y daño moderado (2,1%). En 4 (8,5%) pacientes el estudio no fue concluyente (Tabla 1). No se encontró asociación estadística significativa entre los pacientes que presentaron toxicidad retiniana con su edad, presencia de comorbilidades asociadas, el tipo de enfermedad reumatológica y la dosis diaria de HCQ con una  $p > 0,05$ . Por otra parte se pudo observar una relación estadística significativa entre pacientes con toxicidad retiniana y dosis acumulada de HCQ menores a 1.000 gramos ( $p = 0,032$ ) y con un tiempo de consumo del fármaco mayor o igual a 5 años ( $p = 0,045$ ) (Tabla 5).

### Discusión

Nuestro estudio mostró una frecuencia de toxicidad retiniana en pacientes en tratamiento con hidroxiclороquina del 38,3%. Esta frecuencia fue superior a la encontrada en la mayoría de los estudios previos<sup>(1-2,8)</sup>. Esto puede deberse tanto a la ausencia de evaluación estandarizada para la detección de toxicidad retiniana, como a la utilización de nuevos métodos diagnósticos de gran precisión como la OCT-SD que permite una detección precoz. Por otra parte, nuestra población de estudio, al proceder de un entorno de investigación clínica pudiera presentar mayor gravedad, lo que explicaría que la frecuencia de retinopatía sea mayor.

La existencia de patologías sistémicas o específicas que afecten la función hepática o renal, incre-

Tabla 5. Significancia Estadística para retinopatía según grupos de variables

Significancia de Variables	P - Valor	
HTA*	0,44	
DM**	0,301	
ERC†	0,288	
Comorbilidades	Osteoporosis	0,271
	Osteoartritis	0,731
	Hipotiroidismo	0,248
	Neoplasia	0,26
	LES††	0,283
	AR	0,26
Enfermedades Reumatológicas	SJ‡	0,731
	Dermatomiositis	0,26
	EITC‡‡	0,301
	Sarcoidosis	0,431
	ES	0,431
	art ind	0,431
Superposición	0,881	
Dosis diaria de HCQ	0,662	
Dosis acumulada de HCQ	0,032	
Tiempo de Consumo	0,045s	
Edad	0,446s	

\*Hipertensión arterial, \*\*Diabetes mellitus 2, † enfermedad renal crónica, ††lupus eritematoso sistémico, ‡ síndrome de Sjogren, ‡‡ enfermedad indiferenciada del tejido conectivo, || esclerodermia.

menta la retención tisular del fármaco y en consecuencia el riesgo de toxicidad. Sin embargo, no se encontró relación directa entre la presencia de retinopatía con alteración renal o hepática. Aunque se evidenció mayor frecuencia de retinopatía en pacientes con hipertensión arterial, esta no fue estadísticamente significativa. En contraste con los estudios revisados donde la inducción del estrés oxidativo y disfunción endotelial, en el contexto de la hipertensión arterial, actúan como promotores del daño vascular progresivo y de las complicaciones ateroscleróticas y trombóticas en las paredes vasculares.

Entre los factores de riesgo asociados a toxicidad retiniana por hidroxiclороquina, los más importantes son la duración del tratamiento, la dosis diaria y la dosis acumulada, aunque encontramos resultados contradictorios en los diferentes ensayos. En el presente estudio logramos evidenciar un

---

## HIDROXICLOROQUINA Y RETINOPATÍA EN PACIENTES REUMATOLÓGICOS

amplio rango de dosis acumuladas necesarias para producir retinopatía tóxica, evidenciándose mayor frecuencia de retinopatía con dosis acumuladas menores de 1.000 gramos; siendo esta asociación estadísticamente significativa.

Resultados similares se evidenciaron en los estudios de Mavrrikakis I, et al.<sup>(1-2)</sup> quienes encontraron toxicidad retiniana con dosis acumuladas de 700 y 730 gramos. De igual forma, Ruther K, et al.<sup>(9)</sup> encontraron una alta variabilidad de dosis acumuladas necesarias para producir retinopatía tóxica, siendo en el caso de hidroxiclороquina de 57 a 1.190 gramos. Por último, Jhonson MW y Vine AK<sup>(10)</sup>, no encontraron evidencia de retinopatía en 8 pacientes con dosis acumuladas entre 1.054 y 3.923 gramos; sin embargo, un paciente presentó daño precoz con una dosis acumulada de 600 mgrs.

Pudimos observar una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de toxicidad retiniana con una duración del tratamiento con antipalúdicos igual o mayor a 5 años. Este hallazgo coincide notablemente con los encontrados por Mavrrikakis I, et al.<sup>(1-2)</sup> quienes no encontraron toxicidad en los primeros 5 años de tratamiento con hidroxiclороquina; y Wolfe F, et al.<sup>(11)</sup> quienes encontraron un riesgo de toxicidad bajo en los primeros 7 años de exposición, siendo 5 veces mayor posterior a los 7 años de tratamiento.

En cuanto a las implicaciones clínicas de nuestros hallazgos, a todos los pacientes en los que se detectó toxicidad retiniana se les omitió el tratamiento, cambiando este por un fármaco inmunosupresor según la enfermedad de base y el criterio clínico del médico tratante hasta lograr realizar los estudios complementarios que confirmaran la presencia del daño retiniano.

Nuestro estudio no estuvo exento de limitaciones por el diseño retrospectivo y en el tamaño de la muestra, que pudo condicionar la falta de identificación de factores de riesgo asociados a toxicidad retiniana secundaria a hidroxiclороquina.

En resumen, las alteraciones iniciales en las capas externas de la retina ayudan a la detección

precoz de toxicidad retiniana, siendo especialmente útil ya que la OCT-SD está disponible en nuestro centro, es altamente sensible y fácil de realizar en la práctica clínica como método de pesquisa. En pacientes con OCT-SD alterada, el campo visual con estímulo rojo y la electrorretinografía ayudan a confirmar el diagnóstico en estadios precoces.

### Conclusiones

El presente trabajo constituye el primer estudio sobre retinopatía por hidroxiclороquina realizado en el Hospital General del Este Dr. Domingo Luciani. En cuanto al género predominó el femenino. El promedio de edad estuvo dado por  $47 \pm 14$  años, presentando la mayor cantidad de pacientes el grupo entre 40 y 60 años.

La comorbilidad más frecuente observada fue la hipertensión arterial, así mismo la patología reumatológica más frecuente fue el Lupus seguido por el síndrome de superposición; siendo el RUPUS el más prevalente dentro de este subgrupo.

El tiempo promedio de consumo de HCQ fue de 5 años, con un rango de 1 a 33 años, y la dosis acumulada promedio de HCQ fue de  $498,5 \pm 503,68$  gramos, con un rango de dosis mínima de 73 gramos y máxima de 2.409 gramos.

La mayoría de los pacientes no refirió presencia de alteraciones visuales.

Se observó presencia de toxicidad retiniana por OCT-SD en 18 de los 47 pacientes evaluados, presentando daño precoz la mayoría de ellos; sin embargo en 4 de los pacientes, el estudio no fue concluyente debido alteraciones a la hora de realización de la prueba.

No hubo asociación estadísticamente significativa entre los pacientes que presentaron toxicidad retiniana con la edad, presencia de comorbilidades asociadas, tipo de enfermedad reumatológica ni dosis diarias de HCQ. Por otra parte se pudo observar una relación estadísticamente significativa entre pacientes con toxicidad retiniana y dosis acumulada de HCQ menores a 1.000 gramos y con un tiempo de consumo del fármaco mayor o igual a 5 años.

### Referencias

1. Mavrikakis I, Sfikakis PP, Mavrikakis E, Rougas K, Nikolaou A, Kostopoulos C, et al. The incidence of irreversible retinal toxicity in patients treated with hydroxychloroquine: a reappraisal. *Ophthalmology*. 2003 Jul; 110(7):1321-6. Disponible en: [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12867385](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12867385).
2. Mavrikakis M, Papazoglou S, Sfikakis PP, Vaiopoulos G, Rougas K. Retinal toxicity in long term hydroxychloroquine treatment. *Ann Rheum Dis*. 1996 Mar;55(3):187-9. Disponible en: [www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1010126pdf/annrheumd00348-041pdf](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1010126pdf/annrheumd00348-041pdf).
3. Mititelu M, Wong BJ, Brenner M, Bryar PJ, Jampol L, Fawzi AA. Progression of hydroxychloroquine toxic effects after drug therapy cessation. New evidence from multimodal imaging. *JAMA Ophthalmol*. 2013;131:1187-1197. Disponible en: [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23887202](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23887202).
4. Ramsey MS, Fine BS. Chloroquine toxicity in the human eye: Histopathologic observations by electron microscopy. *Am J Ophthalmol*. 1972;73:229-235. Disponible en: [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4335678](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4335678).
5. Sisternes L, Hu J, Rubin DL, Marmor MF. Localization of damage in progressive hydroxychloroquine retinopathy on and off the drug: inner versus outer retina, parafovea versus peripheral fovea. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015 May;56(5):3415-26. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2602412>
6. Yam JCS, Kwok AKH. Ocular toxicity of hydroxychloroquine. *Hong Kong Med J*. 2006;12:294-304. Disponible en: [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16912357](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16912357)
7. Levy GD, Munz SJ, Paschal J, Cohen HB, Pince KJ, Peterson T. Incidence of hydroxychloroquine retinopathy in 1,207 patients in a large multicenter outpatient practice. *Arthritis Rheum*. 1997;40:1482-1486. Disponible en: [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9259429](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9259429)
8. Wolfe F, Marmor MF. Rates and predictors of hydroxychloroquine retinal toxicity in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythamatosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010 Jun;62(6):775-84. Disponible en: [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20535788](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20535788).
9. Ruther K, Foerster J, Berndt S, Schroeter J. [Chloroquine/hydroxychloroquine: variability of retinotoxy cumulative doses]. *Ophthalmologie*. 2007 ;104(10):875-9. Disponible en: [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17653725](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17653725).
10. Jhonson MW, Vine AK. Hydroxychloroquine therapy in massive total doses without retinal toxicity. *Am J Ophthalmol*. 1987;104:139-144. Disponible en: [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3618711](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3618711).
11. Wolfe F, Marmor MF. Rates and predictors of hydroxychloroquine retinal toxicity in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythamatosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010 Jun;62(6):775-84. Disponible en: [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20535788](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20535788).