

GOBIERNO FEDERAL



SALUD

SEDENA

SEMAR

GUÍA DE PRACTICA CLINICA **GPC**

Toxicidad Ocular por uso de **CLOROQUINA O HIDROXICLOROQUINA**

Evidencias y recomendaciones

Catálogo maestro de guías de práctica clínica: **IMSS-XXX-XX**

CONSEJO DE
SALUBRIDAD GENERAL



DIF
SISTEMA NACIONAL
PARA EL DESARROLLO
INTEGRAL DE LA FAMILIA



Vivir Mejor

Ave. Reforma No. 450, piso 1.3, Colonia Juárez,
Delegación Cuauhtémoc, 06600, México, D. F.
www.cenetec.salud.gob.mx

Publicado por CENETEC.
© Copyright CENETEC.

Editor General.
Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud.

Esta guía de práctica clínica fue elaborada con la participación de las instituciones que conforman el Sistema Nacional de Salud, bajo la coordinación del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. Los autores han hecho un esfuerzo por asegurarse de que la información aquí contenida sea completa y actual; por lo que asumen la responsabilidad editorial por el contenido de esta guía, que incluye evidencias y recomendaciones y declaran que no tienen conflicto de intereses.

Las recomendaciones son de carácter general, por lo que no definen un curso único de conducta en un procedimiento o tratamiento. Las recomendaciones aquí establecidas, al ser aplicadas en la práctica, podrían tener variaciones justificadas con fundamento en el juicio clínico de quien las emplea como referencia, así como en las necesidades específicas y preferencias de cada paciente en particular, los recursos disponibles al momento de la atención y la normatividad establecida por cada Institución o área de práctica.

Este documento puede reproducirse libremente sin autorización escrita, con fines de enseñanza y actividades no lucrativas, dentro del Sistema Nacional de Salud.

Deberá ser citado como: **Toxicidad Ocular por uso de Cloroquina o Hidroxicloroquina**. México: Secretaría de Salud, 2010.

Esta guía puede ser descargada de Internet en: www.cenetec.salud.gob.mx/interior/gpc.html

CIE-10: Y40-Y59 Efectos secundarios de los medicamentos
 Y41 Efectos adversos de otros antiinfecciosos y antiparasitarios sistémicos
 Y41.2 Efectos adversos de drogas antipalúdicas y agentes que actúan sobre otros protozoarios de la sangre

GPC: Toxicidad ocular por uso de Cloroquina o Hidroxicloroquina

Autores :

| | | | | |
|---------------------------------------|--------------------|--|---|---|
| Dra. Elvira Carolina Cantú García | Médico Oftalmólogo | Instituto Mexicano del Seguro Social | Médico Adscrito a la Unidad Médica Atención Ambulatoria, Hospital General Regional No. 36 Puebla, Delegación Puebla | Colegio de Oftalmología de Puebla |
| Dr. Rolando López López | Médico Oftalmólogo | Instituto Mexicano del Seguro Social | Médico Adscrito al Hospital General Regional Benito Juárez 12, Mérida. Delegación Yucatán | Colegio de Oftalmología de Mérida |
| Dra. Verónica Martínez Astorga | Médico Familiar | Instituto Mexicano del Seguro Social | Médico Adscrito a la Unidad de Medicina Familiar No. 46 Culiacán. Delegación Sinaloa | Asociación de Médicos Egresados de la Universidad Autónoma de Sinaloa |
| Dra. Yuribia Karina Millán Gámez | Médico Oftalmólogo | Instituto Mexicano del Seguro Social | Programas Médicos, División de Excelencia Clínica, Coordinación de UMAE | Sociedad Mexicana de Oftalmología |
| Dra. Laura Elizabeth Vargas Rodríguez | Médico Oftalmólogo | Instituto Mexicano del Seguro Social | Médico Adscrito al Hospital General de Zona No. 51 Gómez Palacio. Delegación Durango | Sociedad Mexicana de Oftalmología |
| Dr. Néstor Hugo Garrido Gaspar | Médico Oftalmólogo | Instituto Mexicano del Seguro Social Institución | Jefe del Servicio de Oftalmología Hospital de Especialidades del Centro Médico del Noroeste. Delegación Sonora | Sociedad Mexicana de Oftalmología |

Validación interna:

| | | | | |
|-------------------------------|--------------------|--|--|--------------------------------------|
| Dr. Fernando Martínez Reyes | Médico Oftalmólogo | Instituto Mexicano del Seguro Social Institución | Médico Adscrito al Hospital General de Zona No.1 San Luis Potosí, Delegación San Luis Potosí | |
| Dr. Miguel Angel Rivera Viñas | Reumatología | Instituto Mexicano del Seguro Social | Médico Adscrito al Hospital General de SubZona No. 19 Cosolapa Delegación Veracruz Sur. | Colegio Mexicano de Medicina Interna |

Validación externa:

| | | | | |
|--------------|----------------|---------------|----------------|-------------|
| Dr. <Nombre> | <Especialidad> | <Institución> | <Cargo/Unidad> | <<Academia> |
|--------------|----------------|---------------|----------------|-------------|

ÍNDICE

| | |
|--|----|
| 1. Clasificación..... | 5 |
| 2. Preguntas a responder por esta guía | 6 |
| 3. Aspectos generales | 7 |
| 3.1 Antecedentes | 7 |
| 3.2 Justificación | 7 |
| 3.3 Propósito | 8 |
| 3.4 Objetivo de esta guía | 8 |
| 3.5 Definición | 9 |
| 4. Evidencias y Recomendaciones | 10 |
| 4.1 Prevención Primaria..... | 11 |
| 4.2.1 Factores de riesgo..... | 14 |
| 4.3 Diagnóstico..... | 16 |
| 4.3.1 Hallazgos Clínicos | 16 |
| 4.3.2 Pruebas Diagnósticas..... | 19 |
| 4.4 Tratamiento | 22 |
| 4.5.1 Referencias del Primer al Segundo nivel de atención..... | 23 |
| 4.5.2 Referencias del Segundo al Primer al nivel de atención..... | 23 |
| Algoritmos..... | 25 |
| 5. Anexos | 26 |
| 5.1. Protocolo de búsqueda..... | 26 |
| 5.2 Sistemas de clasificación de la evidencia y fuerza de la recomendación | 28 |
| 5.3 Clasificación o Escalas de la Enfermedad | 29 |
| 6. Glosario. | 31 |
| 7. Bibliografía..... | 33 |
| 8. Agradecimientos. | 35 |
| 9. Comité académico. | 36 |
| 10. Directorios..... | 37 |

1. CLASIFICACIÓN.

| Catálogo maestro: <código de catálogo> | |
|---|--|
| Profesionales de la salud. | Médicos oftalmólogos |
| Clasificación de la enfermedad | Y40-Y59 Efectos secundarios de los medicamentos Y41 Efectos adversos de otros antiinfecciosos y antiparasitarios sistémicos Y41.2 Efectos adversos de drogas antipalúdicas y agentes que actúan sobre otros protozoarios de la sangre |
| Categoría de GPC. | Primer y Segundo nivel de atención |
| Usuarios potenciales. | Médicos Generales Médicos Familiares Médicos Oftalmólogos Médicos Reumatólogos Médico Internista |
| Tipo de organización desarrolladora. | Instituto Mexicano del Seguro Social |
| Población blanco. | Personas con terapia prolongada de Cloroquina o Hidroxicloroquina |
| Fuente de financiamiento / patrocinador. | Instituto Mexicano del Seguro Social |
| Intervenciones y actividades consideradas. | Interrogatorio Exploración clínica Examen de laboratorio para evaluación de función hepática Examen de laboratorio para evaluación de función renal Índice de masa corporal Agudeza Visual Cartilla de Amsler Cartilla de Ishihara Evaluación de segmento anterior Evaluación de fondo de ojo Campimetría Electroretinograma multifocal Suspensión de antipalúdicos |
| Impacto esperado en salud. | Vigilancia de la dosis total de riesgo para desarrollo de toxicidad ocular Envío oportuno para seguimiento oftalmológico de la población en riesgo Reducción de los casos con afectación visual y ceguera secundarios a toxicidad por cloroquina o hidroxicloroquina Conservar calidad de vida en pacientes que requieren de terapia prolongada |
| Metodología^a. | Adopción de guías de práctica clínica o elaboración de guía de nueva creación: revisión sistemática de la literatura, recuperación de guías internacionales previamente elaboradas, evaluación de la calidad y utilidad de las guías/revisiones/otras fuentes, selección de las guías/revisiones/otras fuentes con mayor puntaje, selección de las evidencias con nivel mayor, de acuerdo con la escala utilizada, selección o elaboración de recomendaciones con el grado mayor de acuerdo con la escala utilizada. |
| Método de validación y adecuación. | Enfoque de la GPC: enfoque a responder preguntas clínicas mediante la adopción de guías y/o enfoque a preguntas clínicas mediante la revisión sistemática de evidencias en una guía de nueva creación Elaboración de preguntas clínicas. Métodos empleados para coleccionar y seleccionar evidencia. Protocolo sistematizado de búsqueda: Revisión sistemática de la literatura. Búsquedas mediante bases de datos electrónicas 2 Búsqueda de guías en centros elaboradores o o compiladores.6 Búsqueda en páginas Web especializadas 2 Búsqueda manual de la literatura. Número de fuentes documentales revisadas:14 Guías seleccionadas: 2 Revisiones sistemáticas:1 Ensayos controlados aleatorizados: 0 Reporte de casos: 6 Otras fuentes seleccionadas: 2 |
| Método de validación | Validación del protocolo de búsqueda: División de Excelencia Clínica de la CUMAE Método de validación de la GPC: validación por pares clínicos. Validación interna: Instituto Mexicano de Seguro Social Validación externa: <institución que realizó la validación externa> Verificación final: Academia Mexicana de Cirugía |
| Conflicto de interés | Todos los miembros del grupo de trabajo han declarado la ausencia de conflictos de interés. |
| Registro y actualización | Catálogo maestro <código de catálogo> |

2. PREGUNTAS A RESPONDER POR ESTA GUÍA

Prevención

En pacientes que usan cloroquina o hidroxiclороquina:

1. ¿Cuál es la dosis de riesgo para el desarrollo de toxicidad ocular?
2. ¿Cuáles son los factores de riesgo que contribuyen al desarrollo de toxicidad ocular?
3. ¿Cuáles son los criterios para realizar evaluación oftalmológica preventiva?

Cuadros Clínicos

4. En personas con terapia prolongada de cloroquina o hidroxiclороquina ¿Cuáles son las posibles alteraciones visuales que pueden encontrarse?

Diagnóstico

5. En paciente con uso crónico de cloroquina o hidroxiclороquina ¿Cuáles son los hallazgos oftalmológicos que permiten establecer el diagnóstico clínico de toxicidad ocular?

Estudios de gabinete

6. En pacientes con alteraciones visuales que consumen cloroquina o hidroxiclороquina ¿Cuáles son los estudios de gabinete que permiten confirmar toxicidad medicamentosa?

Tratamiento

7. En el paciente con toxicidad ocular por cloroquina o hidroxiclороquina ¿Cuáles son las opciones terapéuticas?

3. ASPECTOS GENERALES

3.1 ANTECEDENTES

En 1946 Alexander Surrey y Henry Hammer sintetizaron la hidroxiclороquina. El sulfato de hidroxiclороquina, junto con la cloroquina, es un agente antimalárico, asociado con efectos adversos oculares, siendo el más común la retinopatía. El primer caso de retinopatía secundaria a su uso fue descrito por Braun- Vallon en 1963. (Elder 2009)

Tanto la hidroxiclороquina como la cloroquina son usados para el tratamiento de enfermedades dermatológicas y reumatológicas (particularmente lupus eritematoso sistémico (LES) y artritis reumatoide (AR). Las estadísticas en Estados Unidos reportan que más de 150,000 pacientes consumen el medicamento y aunque la retinopatía secundaria a su uso es relativamente rara, el impacto en la calidad visual ha motivado el desarrollo de estrategias para determinar factores de riesgo y su diagnóstico temprano. (Browning 2002)

No obstante el mecanismo mediante el cual se produce la toxicidad retiniana permanece desconocido, se han propuesto algunas teorías. La afectación macular de la enfermedad sugiere que el proceso de absorción luminosa, o el metabolismo de los conos juega un rol importante (Hanna 2008, Marmor 2002).

Se ha estimado que la toxicidad ocular por cloroquina alcanza 10 al 20% que contrasta con el 3% presentado por la hidroxiclороquina. Una cohorte de 526 pacientes seguida durante 15 años encontró una incidencia de 0.38%. (Hanna 2008). El riesgo tiende a incrementarse con dosis elevadas o con terapia prolongada. En los últimos años el uso de la cloroquina se ha sustituido por la hidroxiclороquina lo que ha disminuido en forma importante la incidencia de toxicidad ocular (Marmor 2002).

3.2 JUSTIFICACIÓN

Es de trascendental importancia estandarizar el manejo oftalmológico preventivo orientado a establecer el seguimiento en pacientes con terapia prolongada para realizar detección temprana, y suspensión del medicamento a tiempo, antes de que se establezca la pérdida visual que afecta directamente la calidad de vida del paciente al llevarlo a una ceguera irreversible.

Otro aspecto importante a considerar es que afecta primordialmente al grupo etéreo laboralmente activo, generando incapacidad y pérdidas productivas, incrementando de forma indirecta el costo de su manejo.

Así pues, es importante contar con una GPC estandarizada a nivel nacional que cuente con recomendaciones actuales y con sustento de medicina basada en evidencia, para establecer criterios que permitan realizar detección temprana y suspensión oportuna del medicamento para conservar la calidad de vida.

3.3 PROPÓSITO

Ofrecer la mejor evidencia disponible para realizar el seguimiento oftalmológico más adecuado del paciente con terapia prolongada de cloroquina o hidroxicloroquina. Además de proporcionar información sobre el impacto visual que provoca para que el grupo multidisciplinario integrado por el médico familiar, médico internista, dermatólogo, reumatólogo y oftalmólogo encargados de estos pacientes identifiquen factores de riesgo y realicen evaluaciones periódicas apoyadas en laboratorio y exámenes de gabinete para el control y la prevención de daño visual irreversible.

3.4 OBJETIVO DE ESTA GUÍA

La guía de práctica clínica **Toxicidad Ocular por uso de Cloroquina o Hidroxicloroquina**, forma parte de las guías que integrarán el catálogo maestro de guías de práctica clínica, el cual se instrumentará a través del Programa de Acción Desarrollo de Guías de Práctica Clínica, de acuerdo con las estrategias y líneas de acción que considera el Programa Nacional de Salud 2007-2012.

La finalidad de este catálogo, es establecer un referente nacional para orientar la toma de decisiones clínicas basadas en recomendaciones sustentadas en la mejor evidencia disponible.

Esta guía pone a disposición del personal del primer nivel de atención, las recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible con la intención de estandarizar las acciones nacionales sobre:

En el primer nivel de atención:

- Identificar de forma oportuna pacientes con terapia de cloroquina o hidroxicloroquina.
- Identificar pacientes con terapia de cloroquina o hidroxicloroquina, que presentan factores de riesgo que incrementan la posibilidad de daño ocular.
- Promover pautas de conducta para educar al grupo portador de factores de riesgo.
- Enseñar métodos de autoevaluación de agudeza visual.

En el segundo nivel de atención:

- Identificar a la población en riesgo
- Prevenir pérdida de la agudeza visual y deterioro funcional.
- Realizar vigilancia y seguimiento de la población con lesiones maculares y corneales.
- Establecer diagnóstico preclínico con electroretinograma multifocal, campimetría y prueba de Amsler.

Lo anterior favorecerá la mejora en la efectividad, seguridad y calidad de la atención médica, contribuyendo de ésta manera al bienestar de las personas y de las comunidades, que constituye el objetivo central y la razón de ser de los servicios de salud.

3.5 DEFINICIÓN

Los agentes antimaláricos como la cloroquina e hidroxiclороquina son usados ampliamente para el manejo de enfermedades autoinmunes y están asociadas con efectos oculares adversos, el más conocido de ellos es la retinopatía (Elder 2009).

La retinopatía temprana por cloroquina o por hidroxiclороquina es definida como un escotoma paracentral adquirido detectable en el campo visual sin ningún dato observable en el fondo de ojo, una retinopatía avanzada se define por la presencia del escotoma con una atrofia del epitelio pigmentario parafoveal (Browning 2002).

El hallazgo clásico de la toxicidad retiniana es la maculopatía en ojo de buey, que se describe por un área de despigmentación del epitelio pigmentario retiniano rodeada por un anillo de hiperpigmentación (Hanna 2008).

Otro efecto secundario de la hidroxiclороquina incluye depósitos corneales, disminución de la visión nocturna, y alteraciones en la visión al color, especialmente en el espectro azul amarillo. Raramente puede dar lugar a atenuación arteriolar, constricción vascular y palidez papilar (Hanna 2008).

4. EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES

La presentación de la evidencia y recomendaciones en la presente guía corresponde a la información obtenida de GPC internacionales, las cuales fueron usadas como punto de referencia. La evidencia y las recomendaciones expresadas en las guías seleccionadas, corresponde a la información disponible organizada según criterios relacionados con las características cuantitativas, cualitativas, de diseño y tipo de resultados de los estudios que las originaron. Las evidencias en cualquier escala son clasificadas de forma numérica o alfanumérica y las recomendaciones con letras, ambas, en orden decreciente de acuerdo a su fortaleza.

Las evidencias y recomendaciones provenientes de las GPC utilizadas como documento base se gradaron de acuerdo a la escala original utilizada por cada una de las GPC. En la columna correspondiente al nivel de evidencia y recomendación el número y/o letra representan la calidad y fuerza de la recomendación, las siglas que identifican la GPC o el nombre del primer autor y el año de publicación se refieren a la cita bibliográfica de donde se obtuvo la información como en el ejemplo siguiente:

| Evidencia / Recomendación | Nivel / Grado |
|--|----------------------|
| E. La valoración del riesgo para el desarrollo de UPP, a través de la escala de Braden tiene una capacidad predictiva superior al juicio clínico del personal de salud | 2++ (GIB, 2007) |

En el caso de no contar con GPC como documento de referencia, las evidencias y recomendaciones fueron elaboradas a través del análisis de la información obtenida de revisiones sistemáticas, metaanálisis, ensayos clínicos y estudios observacionales. La escala utilizada para la gradación de la evidencia y recomendaciones de estos estudios fue la escala Shekelle modificada.

Cuando la evidencia y recomendación fueron gradadas por el grupo elaborador, se colocó en corchetes la escala utilizada después del número o letra del nivel de evidencia y recomendación, y posteriormente el nombre del primer autor y el año como a continuación:

| Evidencia / Recomendación | Nivel / Grado |
|--|---------------------------------------|
| E. El zanamivir disminuyó la incidencia de las complicaciones en 30% y el uso general de antibióticos en 20% en niños con influenza confirmada | 1a [E: Shekelle] Matheson, 2007 |

Los sistemas para clasificar la calidad de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones se describen en el Anexo 5.2.

Tabla de referencia de símbolos empleados en esta Guía:



EVIDENCIA



RECOMENDACIÓN



PUNTO DE BUENA PRÁCTICA

4.1 PREVENCIÓN PRIMARIA

Evidencia / Recomendación

Nivel / Grado



Existe evidencia que el riesgo de toxicidad ocular se presenta a dosis mayores a 6.5mg/kg/día de hidroxicloroquina y 4.0mg/kg/día de cloroquina, aunque existen casos de maculopatía secundaria a hidroxicloroquina a dosis menores.

III
(E. Shekelle)
Browning 2002
Gilbert 2007
Elder 2009

| | | |
|----------|---|---|
| E | <p>Muchos autores afirman que existe mayor toxicidad con el uso de cloroquina que con hidroxicloroquina, porque se han reportado mayor número de pacientes con retinopatía secundaria a cloroquina, sin embargo, no han surgido estudios comparativos.</p> | <p>III (E. Shekelle) <i>Browning 2002</i> <i>Gilbert 2007</i></p> |
| E | <p>La cloroquina solo debe ser indicada si otros medicamentos no han sido eficaces y se debe advertir al paciente sobre el riesgo de pérdida de la visión central.</p> | <p>IV (E. Shekelle) <i>The Royal College of Ophthalmologists 2009</i></p> |
| E | <p>Se ha establecido que una dosis de 400mg/d de hidroxicloroquina es segura para evitar el desarrollo de toxicidad ocular.</p> | <p>III (E. Shekelle) <i>Browning 2002</i></p> |
| E | <p>La literatura sugiere que el tiempo de ingesta y la dosis acumulada no tienen un impacto en el desarrollo de la toxicidad ocular, a diferencia de la dosis diaria relacionada al peso.</p> | <p>III (E. Shekelle) <i>Browning 2002</i></p> |
| E | <p>Se sabe que la ingesta de ambos medicamentos produce daño en la función renal y hepática a largo plazo, por lo que es importante realizar una evaluación previa al inicio del tratamiento, así como establecer la dosis teniendo en cuenta el índice de masa corporal en personas con sobrepeso, como recomendaciones de buena práctica clínica.</p> | <p>IV (E. Shekelle) <i>The Royal College of Ophthalmologists 2009</i></p> |
| E | <p>Se sugiere una valoración oftalmológica al inicio del tratamiento con antimaláricos, posteriormente a los 2 años, y después cada año sin importar la dosis del medicamento, aunque si existen alteraciones en la función hepática o renal, las valoraciones oculares deben ser más frecuentes.</p> | <p>III (E. Shekelle) <i>Elder 2009</i></p> |
| E | <p>A los pacientes considerados de alto riesgo, con dosis mayores de hidroxicloroquina de 6.5mg/k/d, tratamientos por más de 5 años, mayores a 60 años o con enfermedades renales, hepáticas y retinianas preexistentes se recomienda valorarlos cada 6 meses.</p> | <p>III (E. Shekelle) <i>Hanna 2008</i></p> |



Se sugiere realizar en cada valoración un examen de agudeza visual, visión al color, cartilla de Amsler, fundoscopia y campo visual 10-2.

III
(E. Shekelle)
Browning 2002
Gilbert 2007



El propósito del monitoreo periódico es detectar tempranamente el daño retiniano y no necesariamente prevenirlo. La autoevaluación del paciente con la cartilla de Amsler es un método económico y efectivo para evaluar la visión central.

III
(E. Shekelle)
Hanna 2008

IV
(E. Shekelle)
The Royal College of Ophthalmologists 2009

Con base en los datos obtenidos se recomienda:

- Evitar siempre que sea posible el uso de cloroquina.
- No exceder 6.5mg/kg/día como dosis máxima de hidroxiclороquina
- Revisar función renal y hepática al inicio del tratamiento
- Revisión oftalmológica que incluya mejor agudeza visual corregida, visión al color, cartilla de Amsler, fundoscopia y campo visual al inicio y una vez al año siempre que no existan factores de riesgo.
- Instruir al paciente a realizarse autoevaluaciones con cartilla de Amsler.
- Realizar fotografía de fondo de ojo siempre que sea posible para evaluar posibles cambios pigmentarios que puedan confundir los datos temprano de toxicidad

IV
(E. Shekelle)
The Royal College of Ophthalmologists 2009

Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine
American Academy of Ophthalmology 2002



III
(E. Shekelle)
Hanna 2008
Browning 2002
Gilbert 2007
Elder 2009

4.2 PREVENCIÓN SECUNDARIA
4.2.1 FACTORES DE RIESGO

| Evidencia / Recomendación | Nivel / Grado | |
|---------------------------|---|--|
| <p>E</p> | <p>El uso prolongado de hidroxiclороquina así como su dosis diaria se consideran el factor de riesgo más importante para el desarrollo de la retinopatía. Dosis mayores a 250mg/día de cloroquina y dosis mayores de 400mg/día o 6.5mg/kg/día de hidroxiclороquina como dosis de mantenimiento a largo plazo.</p> | <p>II b (E. Shekelle) <i>Maturi 2004</i> <i>Klinger 2001</i> <i>Yam 2006</i> <i>Lai 2005</i> <i>Gilbert 2007</i> <i>Rodríguez 2007</i> <i>Hanna 2008</i> <i>Cátala 2001</i></p> |
| <p>E</p> | <p>Diversos autores coinciden en considerar a la enfermedad hepática y renal como factores de mayor riesgo para el desarrollo de toxicidad ocular.</p> | <p>II b (E. Shekelle) <i>Yam 2006</i> <i>Lai 2005</i> <i>Rodríguez 2007</i> <i>Elder 2006</i> <i>Berholz 2009</i></p> |
| <p>E</p> | <p>Edad mayor de 60 años del paciente que consume cloroquina o hidroxiclороquina es considerado factor de riesgo debido a deterioro en el funcionamiento del pigmento retiniano que resulta en menor depuración del medicamento y mayor acumulación.</p> | <p>II b (E. Shekelle) <i>Yam 2006</i> <i>Lai 2005</i> <i>Rodríguez 2007</i> <i>Cátala 2001</i></p> |
| <p>E</p> | <p>Paciente con enfermedad retiniana concomitante así como exposición al sol tienen mayor riesgo para el desarrollo de retinopatía, sin embargo, aun no hay datos específicos que haya mostrado que sean más susceptibles a daño.</p> | <p>II b (E. Shekelle) <i>Yam 2006</i> <i>Berholz 2009</i></p> |



Podemos clasificar a los factores de riesgo en altos y bajos, entre éstos se consideran:

- Dosis del medicamento: bajo riesgo es una dosis <6.5mg/kg/d y alto riesgo es >6.5mg/kg/d
- Duración del tratamiento con bajo riesgo <5 años, y alto riesgo >5 años.
- Edad menor de 60 años es un riesgo bajo y mayor a 60 años es un riesgo alto.
- Enfermedad renal y hepática son riesgo alto



Se deben calcular las dosis de acuerdo al tipo de complexión física y enfermedades sistémicas que puedan influir en el metabolismo del fármaco y sus niveles sanguíneos. (Ver anexo Cuadro I)

B

Maturi 2004
Klinger 2001
Yam 2006
Lai 2005
Gilbert 2007
Rodríguez 2007
Hanna 2008
Cátala 2001
Bergholz 2009



Se recomienda realizar una evaluación general previa al inicio del tratamiento, que considere enfermedades sistémicas, renales o hepáticas e índice de masa corporal que permitan establecer el riesgo y su seguimiento.

Buena Práctica

4.3 DIAGNÓSTICO

4.3.1 HALLAZGOS CLÍNICOS

| Evidencia / Recomendación | Nivel / Grado |
|---------------------------|---|
| <p>E</p> | <p>Una serie de 6 pacientes con antecedente de terapia prolongada (uno con cloroquina y cinco con hidroxiclороquina) fueron investigados sobre toxicidad ocular, apoyados en la presencia de atrofia parafoveal del epitelio pigmentario de la retina en el fondo de ojo. Solo una paciente presentó escotoma paracentral que evolucionó a visión borrosa de 20/50, 6 años después, mostró escotomas bilaterales en la cartilla de Amsler, y en la prueba de Ishihara 8/15 imágenes alteradas en ojo derecho (OD) y 7/15 en ojo izquierdo (OI) con maculopatía bilateral. Los cinco pacientes restantes presentaron solo alteraciones campimétricas consistentes en escotomas paracentrales y sin alteraciones clínicas.</p> <p style="text-align: right;">III (E. Shekelle) <i>Browning 2002</i></p> |
| <p>E</p> | <p>Un reporte presento una mujer de 23 años de edad, portadora de LES, en tratamiento con cloroquina a dosis de 250mg/día durante 7 años con dosis acumulada de 650 gramos. Presentó una agudeza visual de 20/30 en ambos ojos, y adelgazamiento de la trama vascular con espículas pigmentadas dispersas en la periferia del fondo de ojo.</p> <p style="text-align: right;">III (E. Shekelle) <i>Catalá 2001</i></p> |
| <p>E</p> | <p>El reporte de una mujer con sarcoidosis y evaluación oftalmológica normal, electrooculograma (EOG) y electrorretinograma (ERG) antes de iniciar tratamiento. Inició con 400mg/día de hidroxiclороquina y 6 meses más tarde reporto sensación de cuerpo extraño, sensación de resequead y ardor ocular, se encontró con agudeza visual de 20/20 ambos ojos y presencia de depósitos oro-café en sector inferior de córnea radiados en el ojo izquierdo (córnea verticillata), el fondo de ojo, ERG multifocal y EOG fueron normales.</p> <p style="text-align: right;">9</p> |

E

Una mujer de 71 años de edad portadora de AR inició hidroxiclороquina a 200mg/día, reportando a los 6 meses visión borrosa en OD, con antecedente de distorsión visual un año antes, documentándose toxicidad por hidroxiclороquina con ERG multifocal el cual reportó reducción de la amplitud central mayor en el OI.

II b
(E. Shekelle)

Hanna 2008

E

Un reporte de paciente con AR sana en su evaluación oftalmológica recibió cloroquina a dosis de 250mg/día y a los 6 meses presentó baja visual izquierda con Amsler e Ishihara normal y fondo de ojo con alteraciones pigmentarias iniciales predominio OI. Se cambió el tratamiento por hidroxiclороquina y cuatro meses después presentó distorsión de la visión con alteraciones en la cartilla de Amsler en la visión central y 20/30 de agudeza visual en ambos ojos.

III
(E. Shekelle)

Korah 2008

E

Un reporte de dos casos de toxicidad por cloroquina mostró una paciente con LES en tratamiento con 150mg de cloroquina desde hace más de 10 años (dosis total de 700 g), en las revisiones anuales previas no se reportaron alteraciones, en la última visita presentó cambios pigmentarios maculares inespecíficos en el fondo de ojo con el resto de la exploración normal. Se suspendió el tratamiento y en las revisiones subsecuentes no se presentaron más cambios.

El segundo caso, en tratamiento con difosfato de cloroquina por LES, desde hace 9 años (dosis total de 293mg), acudió con dificultad para enfocar y diferenciar los colores desde dos meses antes, se encontró con alteraciones en la percepción del color mostrando 6 fallos en OD y 5 en OI en la cartilla de Ishihara. Además de hiperpigmentación en "ojo de buey" en el fondo de ojo.

Se retiró el tratamiento pero clínicamente continuó el deterioro visual a 20/40 en OD y 20/30 en OI, a los seis meses 20/80 en ambos ojos. El fondo de ojo se mantuvo sin cambios.

III
(E. Shekelle)

Ferreras 2007

E

En un estudio prospectivo de pacientes que toman la dosis máxima recomendada de 6.5mg/kg/día, la incidencia de daños irreversibles de retinopatía por hidroxiclороquina fue de 2 casos en 400 pacientes, quienes recibieron tratamiento durante más de 6 años, presentaron como primer signo de toxicidad retiniana pérdida del reflejo foveal.

R

El diagnóstico clínico de la toxicidad ocular por cloroquina es difícil de establecer pues los reportes publicados muestran pacientes asintomáticos o alteraciones visuales mínimas.

Diversas series han reportado que los datos más frecuentes aunque inespecíficos relacionados con el uso de cloroquina o hidroxiclороquina incluyen:

- Distorsión y/o baja visual con deterioro aún suspendiendo el tratamiento
- Dificultad para enfocar
- Sensación de cuerpo extraño, resequedad, y ardor ocular con depósitos radiados oro-café en córnea
- Alteraciones en la percepción del color en la cartilla de Ishihara
- Escotomas en la cartilla de Amsler
- Adelgazamiento de la trama vascular
- Espículas pigmentadas dispersas en la periferia del fondo de ojo
- Atrofia parafoveal del epitelio pigmentario y cambios maculares inespecíficos
- Hiperpigmentación en “ojo de buey”

IV**(E. Shekelle)**

The Royal College of
Ophthalmologist
Hydroxychloroquine and
Ocular Toxicity
**Recommendations on
Screening 2009**

C**(E. Shekelle)***Browning 2002*

4.3.2 PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

| Evidencia / Recomendación | Nivel / Grado |
|---------------------------|---|
| <p>E</p> | <p>El electroretinograma multifocal (mfERG) muestra disminución de la función retiniana en el 50% de los pacientes que han tomado una dosis total acumulada de 1250g de hidroxiclороquina.</p> <p style="text-align: right;">III [E. Shekelle] <i>Lyons 2007</i></p> |
| <p>E</p> | <p>No se puede suponer que la toxicidad de la retina se evita con dosis diaria de 6.5mg/kg/día, debido a que en algunos pacientes se observó mfERG con cambios característicos con dosis acumuladas tan bajas de 400 mg, es conveniente recomendar el mfERG en todos los pacientes que inician terapia con hidroxiclороquina.</p> <p style="text-align: right;">III [E. Shekelle] <i>Lyons 2007</i></p> <p>El mfERG proporciona una prueba objetiva y sensible, que confirma la sospecha clínica de reducción de la función visual y sirve como evidencia de daño temprano e inminente en la retina de pacientes que recibieron terapia con hidroxiclороquina por muchos años o dosis totales altas en un corto período de tiempo.</p> |
| <p>R</p> | <p>El mfERG muestra localmente disminución de la función retiniana en el 50% de los pacientes que han tomado dosis total acumulada de 1250g de hidroxiclороquina. La anomalía más común detectada en el mfERG fue el aumento de la razón R1/R2 en el anillo peri central. Se identificaron 4 patrones topográficos en respuesta a la densidad, lo que implica pérdida de la amplitud peri central, existe también pérdida longitudinal en declive de la función retiniana por lo que se sugiere que el mfERG puede ayudar a detectar cambios tempranos.</p> <p style="text-align: right;">Iib [E. Shekelle] <i>Lai 2005</i></p> |

Para optimizar el uso del mfERG se recomienda realizarlo en pacientes con:

- Síntomas, sin cambios en los estudios de rutina.
- Cambios iniciales en los campos visuales.
- Deterioros de la función renal, hepática, obesidad o dosis alta de tratamiento.
- Realizar mfERG después de 5 años de tratamiento en ausencia de los factores arriba mencionados.

R

B
[E. Shekelle]
Lai 2005

C
[E. Shekelle]
Tehrani 2008

Hasta contar con grandes estudios que evalúen la utilidad del mfERG como herramienta de detección, debe ser considerado como un apoyo en el examen anual de detección.

En un reporte se utilizo Tomografía de coherencia óptica (OCT) para documentar regresión de la retinopatía por hidroxiclороquina después de suspenderla, el OCT revela destrucción de los fotorreceptores e irregularidades en el epitelio pigmentario de la retina (EPR) solo en la región nasal, pero no en otras regiones con retinopatía moderada, el OCT puede presentar alteraciones solo en casos avanzados de la retinopatía. Los campos visuales son más precisos que la OCT en fases tempranas de la retinopatía por hidroxiclороquina.

E

III
[E. Shekelle]
Turgut 2009

La OCT no se recomienda para realizar detección ya que en etapas tempranas no ofrece evidencia de alteraciones oculares.

R

C
[E. Shekelle]
Turgut 2009

La retinopatía por cloroquina e hidroxiclороquina, se define como escotoma para central asociado con atrofia del epitelio pigmentario. En una serie de seis pacientes estudiados se documentó escotoma para central en el estudio campimétrico en el 100%.

E

III
[E. Shekelle]
Browning 2002

E

Se estudiaron dos pacientes con datos clínicos de toxicidad por cloroquina y alteraciones del EPR sin repercusión clínica, ambas con campimetría que muestran pérdida difusa de la sensibilidad y escotomas centrales profundos.

III
(E. Shekelle)
Biccas 2009

R

El campímetro automatizado con programa 10-2 puede mostrar cambios tempranos en el desarrollo de la maculopatía por cloroquina e hidroxiclороquina, manifestado por depresiones paramaculares. Las alteraciones campimétricas pueden aparecer aún sin manifestaciones clínicas de toxicidad por cloroquina e hidroxiclороquina, consistentes en escotomas para centrales o centrales profundos, con depresión generalizada de la sensibilidad.

C
(E. Shekelle)
Marmor 2002
Browning 2002
Biccas 2009

E

La fluorangiografía retiniana (FAR) puede demostrar cambios poco llamativos en la mácula y alteraciones pigmentarias sutiles sin detectar lesiones previas a escotomas en la campimetría.

III
(E. Shekelle)
Yam 2006
Tehrani 2008
Catalá 2001

R

Puede ser útil en paciente que no pueden realizarse campos visuales y que presentan patología macular agregada.

C
(E. Shekelle)
Yam 2006
Tehrani 2008
Catalá 2001

4.4 TRATAMIENTO

| Evidencia / Recomendación | Nivel / Grado | |
|---------------------------|--|--|
| <p>E</p> | <p>No hay tratamiento médico que demuestre ser eficaz en la toxicidad por cloroquina o hidroxiclороquina, que no sea la suspensión de la droga, lo que puede conducir a empeoramiento de la enfermedad de base, o necesidad de otras drogas.</p> | <p>IV [E. Shekelle] <i>American Academy ophthalmology 2002</i> <i>Marmor 2002</i></p> |
| <p>R</p> | <p>Se recomienda que todos los pacientes que toman cloroquina o hidroxiclороquina reciban información sobre el riesgo de pérdida de campo visual central y exploración oftalmológica inicial con seguimiento.</p> | <p>Recommendations on Screening Hydroxychloroquine and Ocular Toxicity D (E. Shekelle) <i>The Royal College of Ophthalmologist 2009</i></p> |
| <p>R</p> | <p>Siempre que el paciente con terapia prolongada de cloroquina o hidroxiclороquina inicie con alteraciones visuales se deberá suspender el fármaco, evaluar la dosis total, el tiempo de consumo, realizar exploración oftalmológica con registro de cartilla de Amsler e Ishihara y aún con resultados normales deberá realizarse, campimetría y electroretinograma multifocal para realizar diagnóstico preclínico.</p> | <p>Recommendations on Screening Hydroxychloroquine and Ocular Toxicity <i>The Royal College of Ophthalmologist 2009</i> C (E. Shekelle) <i>Hanna 2008</i></p> |

R

La dosis máxima de hidroxiclороquina no debe exceder de 6.5mg/kg/d (por lo general 200 a 400mg al día). El paciente deberá tener buen control de peso. Además de valorar su función renal y hepática. La suspensión de la medicación es el tratamiento para la toxicidad y aún así, los efectos tóxicos pueden progresar debido a lenta excreción de la droga.

Recommendations on Screening Hydroxychloroquine and Ocular Toxicity
D
(E. Shekelle)
The Royal College of Ophthalmologist 2009
C
(E. Shekelle)
Yam 2006

R

Si un paciente se considera de bajo riesgo los exámenes se pueden programar cada año y para los de alto riesgo cada 6 meses y cuando se suspenda el tratamiento se debe valorar a los 3 meses. (Ver anexo Cuadro II)

C
(E. Shekelle)
Yam 2006

4.5 CRITERIOS DE REFERENCIAS

4.5.1 REFERENCIAS DEL PRIMER AL SEGUNDO NIVEL DE ATENCIÓN

4.5.2 REFERENCIAS DEL SEGUNDO AL PRIMER AL NIVEL DE ATENCIÓN

| Evidencia / Recomendación | Nivel / Grado | |
|---|---|-----------------------|
|  | Referir a segundo nivel al paciente con baja visual detectada por interrogatorio y exploración física de ambos ojos, en la evaluación inicial realizada por el médico familiar | Buena Práctica |
|  | El médico que instale el tratamiento a base de cloroquina o hidroxiclороquina deberá solicitar exploración oftalmológica completa antes de iniciar el tratamiento para conocer el estado basal oftalmológico del paciente. | Buena Práctica |
|  | El médico familiar y el médico que indica el tratamiento deberá realizar seguimiento de la capacidad visual, así como de posibles alteraciones visuales para referir en forma oportuna al oftalmólogo y realizar suspensión temprana del medicamento. | Buena Práctica |

✓/R

El médico familiar y el médico que instala el tratamiento deberán instruir al paciente sobre la forma de utilizar la cartilla de Amsler para detectar en forma temprana la aparición de escotomas.

Buena Práctica

✓/R

Siempre que sean detectadas lesiones oftalmológicas deberá suspenderse el uso del fármaco y realizarse envío urgente al médico que instaló el tratamiento para establecer nuevo tratamiento de la enfermedad de base.

Buena Práctica

R

Referir de segundo nivel a primer nivel a pacientes de bajo riesgo como aquellos que:

- Toman <6.5mg/kg/d de hidroxicloroquina
- Toman <3mg/kg/d de cloroquina
- Menos de 5 años de tratamiento
- Dosis acumulada de <200g para hidroxicloroquina y <100g para la cloroquina y menores de 60 años.

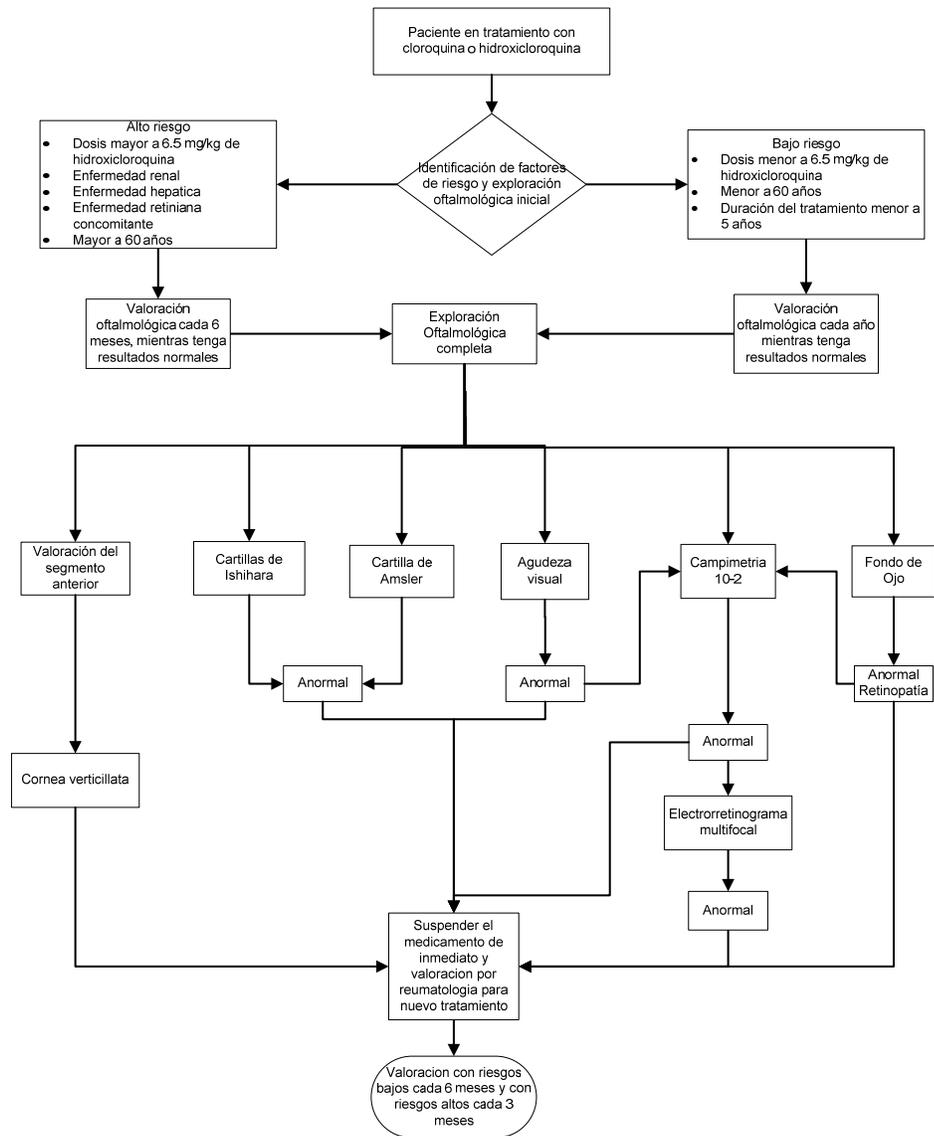
C
(E. Shekelle)
Hanna 2008

ALGORITMOS



TOXICIDAD OCULAR POR CLOROQUINA O HIDROXICLOROQUINA

| | | |
|--------------------------------------|-------------|-----------------------|
| INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL | AGOSTO 2009 | Reunión Oaxtepec 2008 |
|--------------------------------------|-------------|-----------------------|



5. ANEXOS

5.1. PROTOCOLO DE BÚSQUEDA

PROTOCOLO DE BÚSQUEDA.

Toxicidad Ocular por uso de Cloroquina o Hidroxicloroquina

La búsqueda se realizó en los sitios específicos de Guías de Práctica Clínica, la base de datos de la biblioteca Cochrane y PubMed.

Criterios de inclusión:

Documentos escritos en idioma inglés o español.

Publicados durante los últimos 10 años.

Documentos enfocados a diagnóstico o tratamiento.

Criterios de exclusión:

Documentos escritos en idiomas distintos al español o inglés.

Estrategia de búsqueda

Primera etapa

Esta primera etapa consistió en buscar guías de práctica clínica relacionadas con el tema: Toxicidad Ocular por uso de Cloroquina o Hidroxicloroquina en PubMed.

La búsqueda fue limitada a humanos, documentos publicados durante los últimos 10 años, en idioma inglés o español, del tipo de documento de guías de práctica clínica y se utilizaron términos validados del MeSh: Chloroquine. En esta estrategia de búsqueda también se incluyeron los subencabezamientos (subheadings): Administration and dosage, adverse effects, metabolism, toxicity en toda la población que la utiliza. Esta etapa de la estrategia de búsqueda dio 216 resultados, de los cuales se utilizaron 10 documentos por considerarlos pertinentes y de utilidad en la elaboración de la guía.

Protocolo de búsqueda de GPC.

Resultado Obtenido

("Chloroquine/administration and dosage"[Mesh] OR "Chloroquine/adverse effects"[Mesh] OR "Chloroquine/metabolism"[Mesh] OR "Chloroquine/toxicity"[Mesh]) AND ("humans"[MeSH Terms] AND (Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Review[ptyp] OR Comparative Study[ptyp] OR Multicenter Study[ptyp])) AND (English[lang] OR Spanish[lang]) AND "2000/11/27"[PDat] : "2010/11/24"[PDat])

Algoritmo de búsqueda

1. Chloroquine [Mesh]
2. Administration and dosage [Subheading]
3. Adverse effects [Subheading]
4. Metabolism [Subheading]
5. Toxicity [Subheading]
6. #2 OR #3 OR #4 OR #5
7. #1 AND #6
8. 2000[PDAT]: 2010[PDAT]
9. #7 AND # 8
10. Humans [MeSH]
11. #9 AND # 10
12. English [lang]
13. Spanish [lang]
14. #12 OR # 13
15. #11 AND # 14
16. Clinical Trial[ptyp]
17. Meta Analysis[ptyp]
18. Practice Guideline [ptyp]
19. Randomized Controlled Trial [ptyp]
20. Review [ptyp]
21. Comparative Study [ptyp]
22. Multicenter Study [ptyp]
23. #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22
24. #15 AND #23
25. #1 AND (#2 OR #3 OR #4 OR #5) AND #8 AND #10 AND (#12 OR #13) AND (#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22)

Segunda etapa

Una vez que se realizó la búsqueda de guías de práctica clínica en PubMed y al haberse encontrado pocos documentos de utilidad, se procedió a buscar guías de práctica clínica en sitios Web especializados.

En esta etapa se realizó la búsqueda en 6 sitios de Internet en los que se buscaron guías de práctica clínica, en 6 de estos sitios se obtuvieron 76 documentos, de los cuales se utilizaron 2 documentos para la elaboración de la guía.

| No. | Sitio | Obtenidos | Utilizados |
|----------------|-----------------------------|-----------|------------|
| 1 | NGC | 7 | 0 |
| 2 | TripDatabase | 62 | 2 |
| 3 | NICE | 0 | 0 |
| 4 | Singapore Guidelines Moh | 0 | 0 |
| 5 | AHRQ | 7 | 0 |
| 6 | SIGN | 0 | 0 |
| Totales | | 76 | 2 |

Tercera etapa

Se realizó una búsqueda de revisiones sistemáticas en la biblioteca Cochrane, relacionadas con el tema de desorden de ansiedad. Se obtuvieron 7 RS, 3 de los cuales tuvieron información relevante para la elaboración de la guía

5.2 SISTEMAS DE CLASIFICACIÓN DE LA EVIDENCIA Y FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN

Criterios para Gradar la Evidencia

El concepto de Medicina Basada en la Evidencia (MBE) fue desarrollado por un grupo de internistas y epidemiólogos clínicos, liderados por Gordon Guyatt, de la Escuela de Medicina de la Universidad McMaster de Canadá. En palabras de David Sackett, *“la MBE es la utilización consciente, explícita y juiciosa de la mejor evidencia clínica disponible para tomar decisiones sobre el cuidado de los pacientes individuales”* (Evidence-Based Medicine Working Group 1992, Sackett DL et al, 1996).

En esencia, la MBE pretende aportar más ciencia al arte de la medicina, siendo su objetivo disponer de la mejor información científica disponible -la evidencia- para aplicarla a la práctica clínica (Guerra Romero L, 1996).

La fase de presentación de la evidencia consiste en la organización de la información disponible según criterios relacionados con las características cualitativas, diseño y tipo de resultados de los estudios disponibles. La clasificación de la evidencia permite emitir recomendaciones sobre la inclusión o no de una intervención dentro de la GPC (Jovell AJ et al, 2006).

Existen diferentes formas de gradar la evidencia (Harbour R 2001) en función del rigor científico del diseño de los estudios pueden construirse escalas de clasificación jerárquica de la evidencia, a partir de las cuales pueden establecerse recomendaciones respecto a la adopción de un determinado procedimiento médico o intervención sanitaria (Guyatt GH et al, 1993). Aunque hay diferentes escalas de gradación de la calidad de la evidencia científica, todas ellas son muy similares entre sí.

A continuación se presentan las escalas de evidencia de cada una de las GPC utilizadas como referencia para la adopción y adaptación de las recomendaciones.

LA ESCALA MODIFICADA DE SHEKELLE Y COLABORADORES

Clasifica la evidencia en niveles (categorías) e indica el origen de las recomendaciones emitidas por medio del grado de fuerza. Para establecer la categoría de la evidencia utiliza números romanos de I a IV y las letras a y b (minúsculas). En la fuerza de recomendación letras mayúsculas de la A a la D.

| Categoría de la evidencia | Fuerza de la recomendación |
|---|---|
| Ia. Evidencia para meta-análisis de los estudios clínicos aleatorios | A. Directamente basada en evidencia categoría I |
| Ib. Evidencia de por lo menos un estudio clínico controlado aleatorio | |
| IIa. Evidencia de por lo menos un estudio controlado sin aleatoriedad | B. Directamente basada en evidencia categoría II o recomendaciones extrapoladas de evidencia I |
| IIb. Al menos otro tipo de estudio cuasiexperimental o estudios de cohorte | |
| III. Evidencia de un estudio descriptivo no experimental, tal como estudios comparativos, estudios de correlación, casos y controles y revisiones clínicas | C. Directamente basada en evidencia categoría III o en recomendaciones extrapoladas de evidencias categorías I o II |
| IV. Evidencia de comité de expertos, reportes opiniones o experiencia clínica de autoridades en la materia o ambas | D. Directamente basadas en evidencia categoría IV o de recomendaciones extrapoladas de evidencias categorías II, III |

Modificado de: Shekelle P, Wolf S, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines. Developing guidelines. BMJ 1999; 3:18:593-59

5.3 CLASIFICACIÓN O ESCALAS DE LA ENFERMEDAD

CUADRO I. FACTORES DE RIESGO PARA TOXICIDAD POR HIDROXICLOROQUINA

| | riesgo bajo | riesgo alto |
|-----------------------------------|--------------------|--|
| Dosis hidroxycloroquina | <6.5mg/kg/d | >6.5mg/kg/d |
| Duración | < 5 años | >5 años |
| HABITUS EXTERIOR | DELGADO | GRADO DE OBESIDAD ALTO (A MENOS QUE LA DOSIS SEA REDUCIDA) |
| Enfermedad renal o hepática | ninguno | presente |
| Enfermedad retiniana concomitante | ninguna | presente |
| Edad | <60 años | >60 años |

Marmor Michael F. MD. Carr Ronald E. MD. Easterbrook Michael MD. Farjo Ayad A.M.D. Mieler William F. M.D. Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy. Ophthalmology Volume 109, Number 7, July 2002.

Hanna, B., Holdeman, NR, Tang, RA., Schiffman, JS. Retinal toxicity secondary to Plaquenil therapy. Optometry 2008; 79:90-94

CUADRO II. RECOMENDACIÓN PARA EVALUACIÓN OFTALMOLÓGICA DE PACIENTES SIN RIESGO QUE USAN CLOROQUINA O HIDROXICLOROQUINA

| Edad | Frecuencia del examen oftalmológico |
|--------------------|-------------------------------------|
| 20-29 años | Mínimo una vez |
| 30-39 años | Mínimo dos veces |
| 40-64 años | Cada 2 a 4 años |
| Mayores de 65 años | Cada 1 a 2 años |

Recommendations on Screening For Chloroquine and Hydroxychloroquine American Academy of Ophthalmology 2002

6. GLOSARIO.

Campimetría: También llamada perimetría visual es un examen oftalmológico que se utiliza para valorar las alteraciones del campo visual, que es la porción del espacio capaz de captar el ojo inmóvil en un momento dado. Se extiende 50 grados arriba, 60 grados nasal, 70 grados abajo, 90 grados temporal y el estudio de campimetría 10-2 revisa 68 puntos en los 10 grados centrales del campo.

Cloroquina: Droga 4 – aminoquinolina usada en el tratamiento del paludismo y algunas enfermedades de la colágena como AR, LES, Sarcoidosis, su nombre genérico es fosfato de cloroquina, para uso oral se presenta como sal de potasio y para uso parenteral como clorhidrato.

Córnea verticillata: Córnea que presenta líneas pulverulentas como verticilos en y delante del epitelio.

Electrooculograma: Examen que consiste en colocar pequeños electrodos cerca de los músculos de los ojos para medir el movimiento de estos en condiciones habituales de la retina. Existe una diferencia de potencial de aproximadamente 0.4 a 5 mV entre la córnea y la membrana de Bruch.

Electrorretinograma: Registro gráfico de las variaciones en función del tiempo, de las tensiones eléctricas relativas a la actividad eléctrica del neuroepitelio de la retina. Es el reflejo del estado funcional de las capas media y externa de la retina y su alteración suele ser debida a daño funcional o histológico. La electroretinografía multifocal (mf-ERG), es una respuesta lineal de morfología parecida a la onda de ERG de campo completo. Consiste en una onda bifásica con un componente negativo inicial (N1), seguida de un pico positivo (P1), y en ocasiones una segunda onda negativa (N2), el N1 está producida por los fotorreceptores (fundamentalmente por los conos), la P1 por las células bipolares al igual que la onda b.

Electrorretinograma multifocal (mfERG): es una técnica que permite la grabación simultánea de la coordinación electroretinográfica de múltiple respuesta de coordinación, tiene la ventaja de proporcionar una evaluación objetiva de la función visual y poder registrar cambios funcionales en la macula que no se pueden detectar con pruebas de agudeza visual.

Epitelio pigmentario: El epitelio pigmentario retinal o EPR es una capa de células pigmentadas que aparece en el exterior de la retina que nutre sus células visuales, fijada firmemente a la coroides subyacente por la Membrana de Bruch.

Escotoma: Del griego antiguo skotos: tiniebla u oscuridad, es una zona de ceguera parcial temporal o permanente.

Fluorangiografía: Es un estudio de las imágenes de fondo de ojo con medio de contraste, que nos muestra las estructuras vasos sanguíneos y zonas de daño.

Hidroxicloroquina: Nombre comercial Plaquenil, tratamiento supresivo y de ataque agudo de paludismo por *P. vivax*, *P. malarie* y cepas sensibles de *P. Falciparum* y enfermedades de la colágena.

Riesgo alto: Pacientes que utilizan dosis $>10\text{mg/kg}$, con reacciones inmunológicas y pueden necesitar exámenes de detección más frecuentes.

Riesgo bajo: Cuando las pacientes usan dosis extremadamente bajas en los primeros 5 años.

Toxicidad: Es el grado de efectividad de una sustancia tóxica, medida utilizada para nombrar el grado tóxico de los elementos, tanto sobre un organismo completo como sobre una célula. Depende del tiempo de exposición, dosis y vía de administración.

7. BIBLIOGRAFÍA.

1. American Academy of Ophthalmology recommendations on screening for hydroxychloroquine retinopathy. Information statement. <http://one.aao.org/CE/PracticeGuidelines/ClinicalStatements.aspx?sid=ab789157-5312-4bbe-86ed-8d164ffa9567>
2. Berholz R, Schroeter J, Rütger K. Evaluation of risk factors for retinal damage due to chloroquine and hydroxychloroquine. Br. J Ophthalmol. 2010;94(12):1637-42. Epub 2010 Oct 12
3. Bernstein HN. Ocular safety of hydroxychloroquine sulfate (Plaquenil). South Med J. 1992;85(3):274-9.
4. Biccás Neto L, Mesquita AS. Toxic maculopathy caused by antimalarial drugs: detection using spectral domain OCT: case reports. Arq Bras Oftalmol. 2009;72(5):710-4.
5. Browning, D. Hydroxychloroquine and Chloroquine Retinopathy: Screening for Drug Toxicity Am J Ophthalmol 2002;133:649–656.
6. Catalá J, Berniell JA. Retinopatía Cloroquinica. Annals d.oftalmologia 2001;9(2):102-103
7. Dosso A, Rungger-Brändle E. In vivo confocal microscopy in hydroxychloroquine-induced keratopathy. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2007;245(2):318-20.
8. Easterbrook M. Long-term course of antimalarial maculopathy after cessation of treatment. Can J Ophthalmol. 1992 ;27(5):237-9.
9. Elder M, Rahman AM, McLay J. Early paracentral visual field loss in patients taking hydroxychloroquine. Arch Ophthalmol. 2006 ;124(12):1729-33.
10. Ferreras A, Pinilla I, Abecia E, Pajarin Ab, Honrubia FM. Toxicidad retiniana secundaria a tratamiento con cloroquina. Arch Soc Esp Oftalmol 2007; 82: 103-108.
11. Gilbert ME, Savino PJ. Missing the bull's eye. Surv Ophthalmol. 2007;52:440–442.
12. Hanna B, Holdeman NR, Tang RA, Schiffman JS. Retinal toxicity secondary to Plaquenil therapy. Optometry. 2008;79(2):90-4
13. Klinger G, Morad Y, Westall CA, Laskin C, Spitzer KA, Koren G, Ito S, Buncic RJ. Ocular toxicity and antenatal exposure to chloroquine or hydroxychloroquine for rheumatic diseases. Lancet. 2001;358(9284):813-4.
14. Korah S, Kuriakose T. Optical Coherence tomography in a patient with chloroquine-induced maculopathy. Indian J Ophthalmol. 2008;56:511–3

15. Lai TY, Chan WM, Li H, Lai RY, Lam DS. Multifocal electroretinographic changes in patients receiving hydroxychloroquine therapy. *Am J Ophthalmol.* 2005;140(5):794-807.
16. Lyons JS, Severns ML. Detection of early hydroxychloroquine retinal toxicity enhanced by ring ratio analysis of multifocal electroretinography. *Am J Ophthalmol.* 2007;143(5):801-809. Epub 2007 Mar 6.
17. Marmor MF. New American Academy of Ophthalmology recommendations on screening for hydroxychloroquine retinopathy. *Arthritis Rheum.* 2003;48(6):1764.
18. Maturi RK, Yu M, Weleber RG. Multifocal electroretinographic evaluation of long-term hydroxychloroquine users. *Arch Ophthalmol.* 2004;122(7):973-81.
19. Rodriguez-Padilla JA, Hedges TR 3rd, Monson B, Srinivasan V, Wojtkowski M, Reichel E, Duker JS, Schuman JS, Fujimoto JG. High-speed ultra-high-resolution optical coherence tomography findings in hydroxychloroquine retinopathy. *Arch Ophthalmol.* 2007;125(6):775-80.
20. Tehrani R, Ostrowski RA, Hariman R, Jay WM. Ocular toxicity of hydroxychloroquine. *Semin Ophthalmol.* 2008;23(3):201-9.
21. The Royal College of Ophthalmologists 2009. Hydroxychloroquine and Ocular Toxicity Recommendations on Screening October 2009. http://www.bad.org.uk/Portals/_Bad/Guidelines/Clinical%20Guidelines/Hydroxychloroquine_and_Ocular_Toxicity_final%20Oct%202009.pdf
22. Turgut B, Turkcuoglu P, Serdar Koca S, Aydemir O. Detection of the regression on hydroxychloroquine retinopathy in optical coherence tomography. *Clin Rheumatol.* 2009;28(5):607-9. Epub 2009 Feb 17.
23. Yam JC, Kwok AK. Ocular toxicity of hydroxychloroquine. *Hong Kong Med J.* 2006 ;12(4):294-304.

8. AGRADECIMIENTOS.

Se agradece a las autoridades de Instituto Mexicano del Seguro Social las gestiones realizadas para que el personal adscrito al centro o grupo de trabajo que desarrolló la presente guía asistiera a los eventos de capacitación en Medicina Basada en la Evidencia y temas afines, coordinados por el Instituto Mexicano del Seguro Social y el apoyo, en general, al trabajo de los expertos.

Instituto Mexicano de Seguro Social / IMSS

| | |
|--------------------------------|---|
| Sr. Carlos Hernández Bautista | Mensajería División de Excelencia Clínica. Coordinación de UMAE |
| Lic. Cecilia Esquivel González | Analista Coordinador Comisionado UMAE HE CMNR |
| Lic. Abraham Ruiz López | Auxiliar Universal de Oficinas Comisionado UMAE HG CMNR |

9. COMITÉ ACADÉMICO.

Instituto Mexicano del Seguro Social, División de Excelencia Clínica Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad / CUMAE

| | |
|---|--|
| Dr. José de Jesús González Izquierdo | Coordinador de Unidades Médicas de Alta Especialidad |
| Dr. Arturo Viniegra Osorio | Jefe de División |
| Dra. Laura del Pilar Torres Arreola | Jefa de Área de Desarrollo de Guías de Práctica Clínica |
| Dra. Adriana Abigail Valenzuela Flores | Jefa de Área de Innovación de Procesos Clínicos |
| Dra. Rita Delia Díaz Ramos | Jefa de Área de Proyectos y Programas Clínicos |
| Dr. Rodolfo de Jesús Castaño Guerra | Encargado del Área de Implantación y Evaluación de Guías de Práctica Clínica |
| Dra. María Luisa Peralta Pedrero | Coordinadora de Programas Médicos |
| Dr. Antonio Barrera Cruz | Coordinador de Programas Médicos |
| Dra. Virginia Rosario Cortés Casimiro | Coordinadora de Programas Médicos |
| Dra. Aidé María Sandoval Mex | Coordinadora de Programas Médicos |
| Dra. María del Rocío Rábago Rodríguez | Coordinadora de Programas Médicos |
| Dra. Yuribia Karina Millán Gámez | Coordinadora de Programas Médicos |
| Dr. Carlos Martínez Murillo | Coordinador de Programas Médicos |
| Dra. María Antonia Basavilvazo Rodríguez | Coordinadora de Programas Médicos |
| Dr. Juan Humberto Medina Chávez | Coordinador de Programas Médicos |
| Dr. Juan Bernardo Bruce Diamond Hernández | Comisionado a la División de Excelencia Clínica |
| Lic. María Eugenia Mancilla García | Coordinadora de Programas de Enfermería |
| Lic. Héctor Dorantes Delgado | Analista Coordinador |

10. DIRECTORIOS.

Directorio sectorial.

Secretaría de Salud.

Dr. José Ángel Córdova Villalobos.

Secretario de Salud.

Instituto Mexicano del Seguro Social / IMSS.

Mtro. Daniel Karam Toumeh.

Director General.

Instituto de Seguridad y Servicios Sociales para los Trabajadores del Estado / ISSSTE.

Lic. Miguel Ángel Yunes Linares.

Director General.

Sistema Nacional para el Desarrollo Integral de la Familia / DIF.

Lic. María Cecilia Landerreche Gómez Morín.

Titular del organismo SNDIF.

Petróleos Mexicanos / PEMEX.

Dr. Jesús Federico Reyes Heróles González Garza.

Director General.

Secretaría de Marina.

Almirante Mariano Francisco Saynez Mendoza.

Secretario de Marina.

Secretaría de la Defensa Nacional.

General Guillermo Galván Galván.

Secretario de la Defensa Nacional.

Consejo de Salubridad General.

Dr. Enrique Ruelas Barajas.

Secretario del Consejo de Salubridad General.

Directorio institucional.

Instituto Mexicano del Seguro Social

Dr. Santiago Echevarría Zuno

Director de Prestaciones Médicas

Dr. Fernando José Sandoval Castellanos

Titular de la Unidad de Atención Médica

Dr. José de Jesús González Izquierdo

Coordinador de Unidades Médicas de Alta Especialidad

Dra. Leticia Aguilar Sánchez

Coordinadora de Áreas Médicas

10. DIRECTORIOS

| | |
|---|--|
| Dra. Maki Esther Ortiz Domínguez Subsecretaría de Innovación y Calidad y Presidenta del Comité Nacional de Guías de Práctica Clínica | Presidenta |
| Dr. Mauricio Hernández Avila Subsecretario de Prevención y Promoción de la Salud | |
| Dr. Julio Sotelo Morales Titular de la Comisión Coordinadora de Institutos Nacionales de Salud y Hospitales de Alta Especialidad | Titular |
| Mtro. Salomón Chertorivski Woldenberg Comisionado Nacional de Protección Social en Salud | Titular |
| Dr. Jorge Manuel Sánchez González Secretario Técnico del Consejo Nacional de Salud | Titular |
| Dr. Octavio Amancio Chassin Representante del Consejo de Salubridad General | Titular |
| General de Brigada Médico Cirujano Víctor Manuel Rico Jaime Director General de Sanidad Militar de la Secretaría de la Defensa Nacional | Titular |
| Contralmirante SSN MC Miguel Ángel López Campos Director General Adjunto Interino de Sanidad Naval de la Secretaría de Marina, Armada de México | Titular |
| Dr. Santiago Echevarría Zuno Director Médico del Instituto Mexicano del Seguro Social | Titular |
| Dr. Carlos Tena Tamayo Director Médico del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado | Titular |
| Dr. Víctor Manuel Vázquez Zárate Subdirector de Servicios de Salud de Petróleos Mexicanos | Titular |
| Lic. Ma. de las Mercedes Gómez Mont Urueta Directora General de Rehabilitación y Asistencia Social del Sistema Nacional para el Desarrollo Integral de la Familia | Titular |
| Dr. Germán Enrique Fajardo Dolci Comisionado Nacional de Arbitraje Médico | Titular |
| Dr. Jorge E. Valdez García Director General de Calidad y Educación en Salud | Titular |
| Dr. Francisco Garrido Latorre Director General de Evaluación del Desempeño | Titular |
| Dra. Gabriela Villarreal Levy Directora General de Información en Salud | Titular |
| M en A Maria Luisa González Rétiz Directora General del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud | Titular; suplente del presidente del CNGPC |
| Dr. Octavio Rodrigo Martínez Pérez Director General de los Servicios de Salud en el Estado de Chihuahua | Titular 2009-2010 |
| Dra. Elvia E. Patricia Herrera Gutiérrez Secretaria de Salud y Directora General de los Servicios de Salud del Estado de Durango | Titular 2009-2010 |
| Dr. Ramón Armando Luna Escalante Secretario de Salud y Director General de los Servicios de Salud en el Estado de Michoacán | Titular 2009-2010 |
| Acad. Dr. Manuel H. Ruiz de Chávez Guerrero Presidente de la Academia Nacional de Medicina | Titular |
| Acad. Dr. Jorge Elías Dib Presidente de la Academia Mexicana de Cirugía | Titular |
| Dra. Mercedes Juan Presidente Ejecutivo de la Fundación Mexicana para la Salud | Asesor Permanente |
| Dr. Jesús Eduardo Noyola Bernal Presidente de la Asociación Mexicana de Facultades y Escuelas de Medicina | Asesor Permanente |
| Mtro. Rubén Hernández Centeno Presidente de la Asociación Mexicana de Hospitales | Asesor Permanente |
| Dr. Roberto Simon Sauma Presidente de la Asociación Nacional de Hospitales Privados | Asesor Permanente |
| Dr. Luis Miguel Vidal Pineda Presidente de la Sociedad Mexicana de Calidad de Atención a la Salud | Asesor Permanente |
| Dr. Esteban Hernández San Román Director de Evaluación de Tecnologías en Salud de CENETEC y Secretario Técnico del Comité Nacional de GPC | Secretario Técnico |