rpr REVISTA PARAGUAYA DE REUMATOLOGÍA

DOI: 10.18004/rpr/2019.05.02.63-69

Revisión

Toxicidad ocular por hidroxicloroquina

Aldo Ojeda[1], Gloria Rossana Miers Granada[2]

[1]Universidad Nacional de Asunción, Hospital de Clínicas, Departamento de Reumatología. San Lorenzo, Paraguay
[2]Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Médicas, Cátedra de Oftalmología. San Lorenzo, Paraguay

RESUMEN

Fecha de envío
08/10/2019
Fecha de aprobación
16/10/2019

Palabras claves
Hidroxicloroquina, toxicidad, retina

La Hidroxicloroquina (HCQ), es un fármaco utilizado ampliamente en el tratamiento de varias enfermedades reumáticas y dermatológicas. Ha demostrado mejorar la sobrevida en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico (LES), siendo uno de los 4 fármacos aprobados por la Agencia de Alimentos y Medicamentos (FDA) para el tratamiento de esta enfermedad. Sin embargo, la HCQ ha sido asociado con pérdida visual irreversible debido a toxicidad retiniana. La prevalencia de toxicidad retiniana es más frecuente de lo que inicialmente se pensaba, llegando al 7,5% en pacientes con más de 5 años de tratamiento y hasta el 20% luego de 20 años, utilizando métodos de screening más sensibles que los tradicionales. Los factores de riesgo para toxicidad ocular son la dosis utilizada, sobre todo con relación al peso corporal, el tiempo de tratamiento, la dosis acumulada, el uso concomitante de tamoxifeno y la presencia de alteraciones maculares previas. Una vez que la retinopatía se instala definitivamente, los cambios suelen ser irreversibles, incluso después de suspenderse el tratamiento con HCQ, por lo que se recomienda un screening periódico a fin de detectar cambios precozmente antes de la alteración macular. Los métodos de evaluación tradicionales como el fondo de ojo o visión de colores no se recomiendan como métodos de screening debido a que detectan cambios de manera tardía. En su lugar, se recomiendan técnicas como el campo visual automatizado o la CD-OTC, que se deben realizar al menos anualmente a partir de 5 años de tratamiento, en ausencia de factores de riesgo. El único tratamiento efectivo de esta toxicidad es la suspensión definitiva del tratamiento con HCQ.

Autor para correspondencia:
Correo electrónico:
aldojeda@gmail.com
(A. Ojeda)

Ocular Toxicity of Hydroxychloroquine

ABSTRACT

Keywords
Hydroxychloroquine, toxicity, retina

Hydroxychloroquine (HCQ) is a drug widely used in the treatment of various rheumatic and dermatological diseases. It has been shown to improve survival in patients with Systemic Lupus Erythematosus (SLE), being one of the 4 drugs approved by the Food and Drug Administration (FDA) for the treatment of this disease. However, HCQ has been associated with irreversible visual loss due to retinal toxicity. Retinal toxicity is more prevalent than previously thought, reaching 7.5% in patients with more than 5 years of treatment with HCQ and up to 20% after 20 years, when more sensitive methods are used for screening. Risk factors for ocular toxicity are daily dose, especially in relation to body weight, duration of HCQ use, cumulative dose, concomitant use of tamoxifen and the presence of previous macular alterations. Once retinopathy is definitely installed, changes are usually irreversible even after treatment with HCQ is discontinued. Consequently, periodic screening is recommended in

Este es un artículo publicado en acceso abierto bajo una licencia Creative Commons: https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

order to detect changes early before macular alteration. Traditional evaluation with fundus examination or color vision testing are not recommended as screening methods anymore because they don't recognize early stages of retinopathy. Instead, techniques such as automated visual fields and SD-OTC are recommended and should be performed annually, beginning after 5 years of HCQ use, in the absence of risk factors. The only effective treatment of this complication is definite suspension of HCQ use.

Corresponding author
Email:
aldojeda@gmail.com
(A. Ojeda)

INTRODUCCIÓN

Los antimaláricos forman parte del armamento terapéutico de muchas enfermedad reumáticas y dermatológicas. La primera en ser introducida fue la Cloroquina (CQ) en el año 1953, seguida de la Hidroxicloroquina (HCQ) en 1955. Sin embargo con el correr de los años, la HCQ ha remplazado casi por completo a la CQ debido a su mejor perfil de seguridad sobre todo ocular[1].

La HCQ es una de las cuatro medicaciones aprobadas por la FDA para el tratamiento del LES y la única con evidencia probada en mejorar la sobrevida, además de reducir los brotes a la mitad. Es particularmente efectiva para el tratamiento del compromiso articular y cutáneo. Además tiene efectos antitrombóticos, antidiabéticos e hipolipemiantes. En la nefritis lúpica, la HCQ es un predictor independiente de remisión renal completa en pacientes tratados con micofenolato mofetil[2]. La HCQ ha demostrado mejorar los resultados en el embarazo de mujeres con LES, además de disminuir el riesgo de bloqueo cardiaco congénito en hijos de mujeres con anticuerpos anti-Ro+. También demostró retrasar el inicio de LES en pacientes con enfermedad indiferenciada del tejido conectivo[3,4].

La HCQ modula la respuesta inmune a través de distintos mecanismos, como la inhibición de receptores toll-like (TLR-7 y TLR-9) en células dendríticas, inhibiendo la producción de IFα. Además, contrarresta los efectos de los oxidantes extracelulares provenientes de los neutrófilos, sin reducir el número de éstos. También altera la señalización del Receptor de Células T y por lo tanto el procesamiento antigénico. Induce preferencialmente la apoptosis de un subtipo de células T efectoras al inhibir la autofagia, mecanismo que ha sido explorado mediante el uso de altas dosis de HCQ en estudios oncológicos. La HCQ además incrementa el pH en las vacuolas intracelulares e interfiere con la función lisosomal, afectando el procesamiento de péptidos antigénicos requeridos para activar las respuestas autoinmunes[5,6,7].

Aunque la patogénesis de la toxicidad de la HCQ no ha sido claramente definida, sus efectos adversos han sido reconocidos por décadas, incluyendo la toxicidad retiniana, que puede llevar a una pérdida visual permanente, incluso una vez interrumpido el tratamiento[8].

Además del daño retiniano, la HCQ ha sido asociada con una variedad de efectos tóxicos a nivel ocular, incluyendo queratopatía, disfunción de cuerpos ciliares y opacidades de medios transparentes. Uno de los primeros signos de toxicidad ocular por HCQ observados son los depósitos corneales (verticillata), que están compuestos por sales de antimaláricos. Limitados al epitelio corneano, el patrón puede variar desde opacidades puntiformes difusas a agregados de líneas radiales y giratorias que convergen en una zona por debajo del centro de la córnea[9]. Algunos pacientes pueden desarrollar líneas pigmentadas en forma de opacidades aisladas y circunscriptas. Clínicamente estos pacientes se quejan de halos alrededor de fuentes luminosas y fotofobia. Estos efectos han sido observados más frecuentemente con CQ que con HCQ, pueden aparecer incluso a las 2-3 semanas del inicio del tratamiento antimalárico, pero son completamente reversibles con la suspensión de la medicación[9,10]. Los trastornos del cuerpo ciliar, disfunción de músculos oculares, cataratas y otras manifestaciones que pueden ocurrir con pacientes que consumen CQ se observan muy raramente con HCQ.

Bernstein había clasificado a la toxicidad retiniana en una fase premaculopática, generalmente asintomática, donde se presentan cambios pigmentarios maculares leves, sin pérdida de la agudeza visual o defectos en el campo visual; posteriormente se presenta la verdadera retinopatía, donde se desarrolla un escotoma en el campo visual central o paracentral persistente tras un tratamiento de más de 9 meses de duración[9].

Los factores de riesgo que aumentan el riesgo de retinopatía por HCQ incluyen: una dosis diaria mayor a 400 mg o más de 6,5 mg/kg en individuos con baja estatura; una dosis acumulada >1000 g; tratamiento por más de 5 años; disfunción hepática o renal; obesidad; edad mayor a 60 años y una enfermedad retiniana o maculopatía pre-existentes[10].

Epidemiología

Si bien, desde un principio se sabía que la incidencia de retinopatía por HCQ en la práctica clínica era baja, una revisión sistemática que incluyó 2043 pacientes con consumo de HCQ por más de 10 años en promedio, sólo el 0,1% fue diagnosticada con una toxicidad retiniana definitiva, mientras que el 0,6% con una toxicidad retiniana probable[11]. En otro meta-análisis también se encontró una baja incidencia de toxicidad ocular en 4415 pacientes, donde sólo 12 pacientes presentó retinopatía[12]. En otro estudio, en 3995 pacientes que recibían HCQ para el tratamiento de AR o LES, se encontró una toxicidad ocular definida o probable en 0,65%, aunque al considerar los que recibían la medicación por más de 5-7 años, esta incidencia aumentaba al 1%[13].

Sin embargo, en otra revisión retrospectiva, en 2361 pacientes tratados con HCQ se reportó toxicidad en menos del 1% antes de los 5 años, aumentando a menos del 2% a los 10 años de uso, pero llegando a casi el 20% luego de 20 años de tratamiento. La prevalencia global de retinopatía detectada por Tomografía de Coherencia Óptica (OCT) o por campimetría fue del 7,5% incluyendo cuadros de severidad leve, moderada y severa. La prevalencia de retinopatía fue 5,7 veces más alta en pacientes quienes recibían una dosis diaria media de HCQ >5.0 mg/kg que en aquellos con una media ≤5.0 mg/kg[14].

En un estudio prospectivo de seguimiento de 6-12 meses de 400 pacientes con tratamiento prolongado (≥6 años) y 126 pacientes con tratamiento a corto plazo (<6 años) utilizando modalidades de evaluación tradicionales (fondo de ojo, campo visual, visión de colores, campo visual central de Rodenstock, electroretinografía o angiofluoresceinografía) se encontró un porcentaje despreciable de retinopatías por HCQ el grupo de tratamiento a corto plazo, mientras que en el grupo de tratamiento prolongado se halló una incidencia global de 0,5%[15].

Otro estudio retrospectivo similar, en 513 pacientes tratados con HCQ con una media de duración de 6,2 años, la prevalencia de retinopatía fue menor en pacientes tratados con dosis menores a 400 mg versus ≥400 mg (o ≤5.0 mg/kg versus >5.0 mg/kg)[16].

Fisiopatología

La HCQ es un fármaco melanotrópico, que se deposita en tejidos con alto contenido en melanina como la piel, cuerpos ciliares y epitelio pigmentario de la retina (EPR). Se ha postulado que la menor toxicidad de la HCQ comparada con la CQ es debida a la habilidad limitante del grupo hidroxilo de la HCQ de cruzar la barrera sangre-retina. Si bien el mecanismo exacto de la toxicidad retiniana de la HCQ no está bien establecida, estudios en primates sugieren que los cambios más tempranos se detectan en la retina neural (específicamente células ganglionares y fotorreceptoras), mientras que los cambios en el EPR son detectados posteriormente. Los estudios in vitro de cultivo de células de EPR sugieren que la HCQ altera el pH de los lisosomas, resultando en niveles elevados de lipofuscinas, un tipo de pigmento que comúnmente se acumula con la edad y se asocia con la degeneración de fotorreceptores[17].

Factores de riesgo de toxicidad

El factor de riesgo más importante para el desarrollo de toxicidad retiniana es la dosis alta según el peso corporal. Dosis mayores a 5 mg/kg incrementan importantemente el riesgo y dosis extremas pueden ser excesivamente peligrosas. En ese sentido, dosis mayores a 20 mg/día mostraron una incidencia de retinopatía entre 25% a 40% y signos de daño a los 1 a 2 años de tratamiento. Estas dosis se utilizaron para situaciones clínicas no reumatológicas, como el tratamiento oncológico o de la enfermedad de injerto vs huésped[18-19].

La duración del tratamiento, la que está ligada a la dosis recibida, también está reconocida como un factor de riesgo de toxicidad. Incluso los pacientes que reciben la dosis adecuada recomendada, tienen un riesgo significativo luego de décadas de uso, lo que sugiere que la dosis acumulada puede ser un simple indicador de riesgo[14]. La dosis acumulada fue utilizada tradicionalmente en estudios de investigación de toxicidad de CQ/HCQ como un factor de riesgo de retinopatía. Una dosis acumulada de >1000 g. de HCQ incrementa el riesgo de retinopatía, esto equivale a aproximadamente 6,85 años de tratamiento de a 400 mg/día o 13,7 años a una dosis de 200 mg/día. Sin embargo la significancia exacta de las dosis acumuladas continúan siendo inconsistentes, por lo que fueron retiradas de las últimas recomendaciones[20].

La disminución de la función renal, frecuente en pacientes con colagenopatías, en especial nefritis lúpica, es otro factor de riesgo de toxicidad por HCQ, ya que esta droga es aclarada en gran medida por los riñones, lo que aumenta sus niveles circulantes de manera impredecible. Por ello, se recomienda tener cuidado con las dosis y un screening más estricto en pacientes con insuficiencia renal. Si bien el hígado participa en el metabolismo de la HCQ, no se demostró una clara relación entre la enfermedad hepática y toxicidad ocular[21].

Pacientes con una enfermedad retiniana o macular de base, tienen mayor riesgo de toxicidad por HCQ, por lo que parece razonable no añadir un agente potencialmente tóxico a una retina ya dañada como una distrofia retiniana o una degeneración macular significativa. Por otro lado, la presencia de maculopatías previas puede dificultar la interpretación de los métodos de estudio utilizados para screening, como el campo visual, la OCT, la auto fluorescencia fúndica o la mfERG. Otro factor que podría influir en el riesgo de toxicidad ocular es la edad avanzada, aunque recientes estudios no encontraron una asociación significativa entre la edad y el riesgo de toxicidad. Por último, en un estudio reciente se halló que el uso concomitante de tamoxifeno incrementa aproximadamente 5 veces el riesgo de toxicidad de la HCQ[14].

Manifestaciones clínicas

Los pacientes con una retinopatía establecida pueden presentarse de manera asintomática, a pesar de tener alteraciones en el fondo de ojo o en el campo visual. Sin embargo, algunos suelen referir dificultades para la lectura, disminución de la agudeza visual, pérdida de la visión central, deslumbramiento, visión borrosa, flashes luminosos y distorsión de las imágenes (metamorfopsias). También se pueden detectar alteraciones en el campo visual, que se correlaciona con el grado del daño retiniano y comienza como un escotoma paracentral que puede volverse confluente y formar un escotoma anular pericentral y finalmente a un escotoma central que lleva a una marcada disminución de la agudeza visual. En casos avanzados, se pierde el campo visual periférico. La visión de colores se suele preservar en estadíos tempranos de retinopatía pero se hace manifiesta ante la presencia de un daño macular extenso[23].

Cribaje

Una vez producida la retinopatía, ésta suele ser irreversible, y el daño celular puede progresar incluso luego de suspenderse la medicación. Si la retinopatía no se reconoce a tiempo antes que aparezca el "ojo de buey" (una lesión típica caracterizada por la presencia de halos concéntricos de hiperpigmentación y atrofia), la enfermedad puede progresar por años, llevando al afinamiento retiniano y una eventual pérdida de la agudeza visual. Sin embargo, si la retinopatía es detectada tempranamente, antes del daño al EPR, se produce sólo una leve y limitada progresión del daño luego de suspenderse la medicación. Por lo tanto, un screening puede no prevenir el daño, pero si se realizada adecuadamente, puede ayudar a detener la progresión y prevenir la pérdida de la visión[22].

La primera evaluación necesaria consiste en un completo examen oftalmológico, que incluye la medida de la agudeza visual. El examen con lámpara de hendidura con las pupilas dilatadas permite evaluar los medios refringentes y detectar eventuales depósitos corneales que pueden indicar sobredosis[10]. La evaluación de la visión de colores, como el test de Ishihara, se realiza principalmente para detectar escotomas, más que para detectar propiamente defectos en la visión de colores en los estadios tempranos de retinopatía. Pueden apoyar a los test de campo visual central, particularmente en pacientes con déficit de atención en quienes la evaluación campimétrica puede ser dificultosa. En los casos de maculopatías avanzadas, los antimaláricos tienden a afectar la visión del eje azul-amarillo más que del eje rojo-verde, por lo que el test con panel Farnsworth D-15 puede ser útil. Los pacientes de sexo masculino deben tener una evaluación basal de la visión de colores a fin de excluir alguna deficiencia congénita que pueda dificultar la detección de la toxicidad[2].

Un examen fundoscópico cuidadoso es importante para detectar una maculopatía temprana. Los hallazgos en el fondo de ojo en la etapa premaculopática consisten en un fino punteado pigmentado de la mácula y pérdida del reflejo foveal. Esto puede progresar a una verdadera retinopatía que usualmente consiste en una hiperpigmentación punteada de la mácula, rodeada por una zona clara despigmentada y luego un segundo anillo de pigmento, dando la apariencia en "ojo de buey". Menos frecuentemente, y con un daño retiniano más extenso, las arteriolas pueden mostrar una atenuación generalizada y constricción segmentaria con palidez de la papila. En la periferia del fondo de ojo puede observarse un patrón coroidal prominente con una fina granularidad de la retina[9].

Sin embargo, los cambios fundoscópicos tempranos son inespecíficos y pueden no identificar un daño permanente hasta que éste haya ocurrido, motivo por el cual, otras pruebas funcionales retinianas deben realizarse a fin de detectar anormalidades tempranas reversibles[9]. La Academia Americana de Oftalmología recomienda una combinación de una prueba funcional como la campimetría 10-2 automatizada y otra prueba de imagen estructural objetiva como la SD-OCT como métodos de screening primarios para la retinopatía por HCQ[23]. Esta combinación de estudios puede detectar retinopatías leves a moderadas. En casos necesarios, pueden utilizarse otras modalidades, como la electrorretinografía multifocal (mfERG), que puede corroborar objetivamente las anormalidades del campo visual o la auto fluorescencia fúndica, que puede mostrar algún daño topográficamente, aunque esta última puede detectar sólo estadios avanzados de retinopatía[20].

En cuanto a la frecuencia del examen oftalmológico, inicialmente se recomienda una evaluación basal a todos los pacientes que recibirán tratamiento prolongado con HCQ. Esta evaluación basal debe realizarse dentro del año de iniciado el tratamiento a fin de documentar cualquier alteración preexistente en el fondo de ojo, sobre todo a nivel de la mácula, y de esta manera detectar cualquier condición que pueda contraindicar el uso de estos fármacos o interferir en la evaluación del daño retiniano. Aunque la campimetría y la SD-OCT suelen ser útiles, no son indispensables para la evaluación basal a no ser que hayan anormalidades previas como lesión focal macular o glaucoma, que pueda afectar los test de screening. Esta evaluación basal también puede servir para recomendar algún ajuste de dosis y regular la frecuencia de los controles[20].

Se considera que un control anual es suficiente, dada la lentitud del desarrollo de la toxicidad, sin embargo, en ausencia de factores de riesgo, y por el bajo riesgo inicial de toxicidad retiniana con HCQ, se recomienda un control anual recién luego de 5 años de tratamiento continuo, o inmediatamente si el riesgo es alto. Así mismo, en paciente con alto riesgo se recomienda un control más frecuente[20].

Métodos auxiliares de cribaje

Las pruebas de screening se dividen en aquellas que valorar anormalidades morfológicas como la FAF y la SD-OCT y aquellas que evalúan anormalidades funcionales como el campo visual de Humphrey. Ninguna de ellas tiene una sensibilidad del 100% y generalmente se utilizan de manera complementaria.

Las pruebas que evalúan el campo visual central son pruebas funcionales, subjetivas, muy sensibles en pacientes colaboradores. Se recomiendan los test automatizados de puntos blancos, que distinguen las pérdidas regionales de mejor manera que la escala de grises. La perimetría automatizada de 10° (Campo Visual Humphrey 10-2) tiene mejor resolución en la mácula y es excelente para pacientes no asiáticos, sin embargo patrones más amplios como 24-2 o 30-2 son necesarios en pacientes asiáticos en quienes la toxicidad se suele manifestar más allá de la mácula. La zona de la retina que mas frecuentemente suele mostrar daño temprano suelen ser la inferotemporal, con su correspondiente defecto visual en el campo supero nasal. Los hallazgos campimétricos inespecíficos o inconsistentes, suelen requerir la evaluación con otras pruebas objetivas, como la OCT, mfERG (que mide el campo visual eléctricamente) y auto fluorescencia fúndica[24].

En la retinopatía por HCQ, la Tomografía de Coherencia Óptica de dominio espectral. (SD-OCT), una prueba de evaluación estructural, objetiva, muestra afinamiento de la capa de fotorreceptores en la región parafoveal en individuos no asiáticos o cerca de la arcada en asiáticos. Estas áreas localizadas de pérdida de fotorreceptores son fuertes indicadores de toxicidad. El daño inicial en algunos casos puede ser reconocido como una interrupción focal de las líneas estructurales del segmento externo del fotorreceptor. El grosor externo de la retina permanece normal hasta que estos signos focales se desarrollan, por lo que el screening tiene como objetivo reconocer áreas antes que se desarrollen los cambios crónicos. Si bien la OCT puede no ser tan sensible como el la campimetría o mfERG, es definitoria cuando el afinamiento regional se presenta de manera típica[25].

El electrorretinograma multifocal (mfERG) es una técnica funcional, objetiva, que registra las respuestas electrorretinográficas topográficamente en el polo posterior y puede documentar objetivamente una depresión parafoveal o extra macular en retinopatías tempranas. El mfERG tiene una sensibilidad similar a la campimetría y puede proveer una confirmación objetiva de la pérdida del campo visual[26].

La auto fluoresce ncia del fundus es una técnica estructural, objetiva, que puede revelar daño fotorreceptor parafoveolar o extra macular temprano. Se presenta como un área de incremento de la auto fluorescencia, que puede preceder al afinamiento observado en la SD-OCT. La pérdida tardía del EPR aparece como un área oscura de auto fluorescencia disminuida. La auto fluorescencia fúndica es especialmente útil en dar una visión topográfica del daño a nivel del polo posterior del fondo de ojo[27].

Manejo de la retinopatía por HCQ

Actualmente no existe una tratamiento efectivo para recuperar la visión de pacientes con retinopatía por HCQ establecida. El manejo se basa en identificar plenamente la retinopatía, suspender inmediatamente la medicación y rehabilitación visual si es necesaria[1].

La decisión de suspender el tratamiento con HCQ dependerá de la certeza de la retinopatía tóxica, la cual puede ser clasificada como posible, probable y definida. Esta clasificación puede ayudar a guiar las decisiones a ser tomadas entre el paciente y el reumatólogo, sobre todo la necesidad de suspender la medicación y elegir algún tratamiento alternativo[20].

Es importante resaltar, que debido a la prologada vida media de la HCQ, el aclaramiento sistémico del fármaco puede retrasarse por meses, por lo tanto, cierto grado de toxicidad puede seguir produciéndose durante este período. Este persistencia de la toxicidad está relacionada con la severidad de la misma al momento de la suspensión del fármaco[28]. Esta persistencia del efecto tóxico fue evaluada en un estudio longitudinal con imágenes de SD-OCT y mfERG en pacientes con toxicidad confirmada por HCQ y un seguimiento de 6 meses luego de la suspensión del fármaco. Tras este tiempo de suspensión, se halló una mejoría de la agudeza visual y de las respuestas mfERG, pero no de los hallazgos en la OCT[29]. Otro estudio, evaluó el compromiso retiniano por SD-OCT antes y luego de 4 años de suspensión de la HCQ en 11 pacientes con retinopatía tóxica confirmada, encontrándose que la suspensión antes que se produzca el daño en el EPR, hace que la progresión del daño por SD-OCT se limite al primer año y sea menos difusa en distribución, sin compromiso parafoveal[30].

CONCLUSIÓN

La retinopatía por HCQ presenta una prevalencia baja en los estudios con modalidades clásicas de evaluación, sin embargo, esta aumenta al utilizar modalidades de screening modernas altamente sensibles que detectan cambios más tempranos, específicamente el campo visual automatizado y la SD-OCT.

El predictor más importante de la retinopatía tóxica por HCQ es la combinación de altas dosis (mayores a 5 mg/kg) y tiempo prolongado de tratamiento (mayor a 5 años).

La detección temprana del daño retiniano es clave, debido a que, una vez establecida la toxicidad, el daño retiniano puede ser irreversible, incluso suspendiéndose la medicación. Por esto, un screening frecuente es necesario a fin de detectar cambios incipientes premaculares. La suspensión de la medicación es el único tratamiento efectivo de esta toxicidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Yusuf IH, Sharma S, Luqmani R, Downes SM. Hydroxychloroquine retinopathy. Eye [Internet]. 2017;31(6):828-45. Available from: http://dx.doi.org/10.1038/eye.2016.298

2. Alarcón GS, McGwin G, Bertoli AM, Fessler BJ, Calvo-Alén J, Bastian HM, et al. Effect of hydroxychloroquine on the survival of patients with systemic lupus erythematosus: Data from LUMINA, a multiethnic US cohort (LUMINA L). Ann Rheum Dis. 2007;66(9): 1168-72.

3. Izmirly PM, Kim MY, Llanos C, Le PU, Guerra MM, Askanase AD, et al. Evaluation of the risk of anti-SSA/Ro-SSB/La antibody-associated cardiac manifestations of neonatal lupus in fetuses of mothers with systemic lupus erythematosus exposed to hydroxychloroquine. Ann Rheum Dis. 2010;69(10):1827-30.

4. James JA, Kim-Howard XR, Bruner BF, Jonsson MK, McClain MT, Arbuckle MR, et al. Hydroxychloroquine sulfate treatment is associated with later onset of systemic lupus erythematosus. Lupus. 2007;16(6):401-9.

5. Willis R, Seif AM, McGwin G, Martinez-Martinez LA, González EB, Dang N, et al. Effect of hydroxychloroquine treatment on pro-inflammatory cytokines and disease activity in SLE patients: Data from LUMINA (LXXV), a multiethnic US cohort. Lupus. 2012;21(8):830-5.

6. Jančinová V, Pažoureková S, Lucová M, Perečko T, Mihalová D, Bauerová K, et al. Selective inhibition of extracellular oxidants liberated from human neutrophils - A new mechanism potentially involved in the anti-inflammatory activity of hydroxychloroquine. Int Immunopharmacol. 2015;28(1):175-81.

7. Costedoat-Chalumeau N, Dunogué B, Morel N, Le Guern V, Guettrot-Imbert G. Hydroxychloroquine: A multifaceted treatment in lupus. Press Medicale [Internet]. 2014;43(6P2):e167–80. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.lpm.2014.03.007

8. Marmor MF, Melles RB. Hydroxychloroquine and the retina. JAMA - J Am Med Assoc. 2015;313(8):847-8.

9. Skorin L, Watson M, McCormick C. Ocular toxicity of hydroxychloroquine. Clin Surg Ophthalmol. 2008;26(8):264-9.

10. Wolfe F, Marmor MF. Rates and predictors of hydroxychloroquine retinal toxicity in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. Arthritis Care Res (Hoboken). 2010;62(6): 775-84.

11. Iselin KC, Marti P, Pless M. Hydroxychloroquine-Induced Retinal Toxicity. Klin Monbl Augenheilkd. 2016;233(4):514-6.

12. Marmor MF, Kellner U, Lai TYY, Lyons JS, Mieler WF. Revised recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy. Ophthalmology. 2011;118(2):415-22.

13. Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Khamashta MA. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: A systematic review. Ann Rheum Dis. 2010;69(1): 20-8.

14. Frederick W, Marmor MF. Rates and predictors of hydroxychloroquine retinal toxicity in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. Arthritis Care Res. 2010;62(6):775-84.

15. Melles RB, Marmor MF. The risk of toxic retinopathy in patients on long-term hydroxychloroquine therapy. JAMA Ophthalmol. 2014;132(12):1453-60.

16. 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;110(7):1321-6.

17. Browning DJ, Lee C. Somatotype, the risk of hydroxychloroquine retinopathy, and safe daily dosing guidelines. Clin Ophthalmol. 2018;12:811-8.

18. Ding HJ, Denniston AK, Rao VK, Gordon C. Hydroxychloroquine-related retinal toxicity. Rheumatol (United Kingdom). 2016;55(6): 957-67.

19. Leung LSB, Neal JW, Wakelee HA, Sequist L V., Marmor MF. Rapid Onset of Retinal Toxicity from High-Dose Hydroxychloroquine Given for Cancer Therapy. Am J Ophthalmol [Internet]. 2015;160(4):799-805.e1. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.ajo.2015.07.012

20. Navajas E V., Krema H, Hammoudi DS, Lipton JH, Simpson ER, Boyd S, et al. Retinal toxicity of high-dose hydroxychloroquine in patients with chronic graft-versus-host disease. Can J Ophthalmol [Internet]. 2015;50(6):442–50. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.jcjo.2015.08.003

21. Marmor MF, Kellner U, Lai TYY, Melles RB, Mieler WF, Lum F. Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy (2016 Revision). Ophthalmology [Internet]. 2016;123(6):1386-94. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/jophtha.2016.01.058

22. Chiang E, Jampol LM, Fawzi AA. Retinal toxicity found in a patient with systemic lupus erythematosus prior to 5 years of treatment with hydroxychloroquine. Rheumatol (United Kingdom). 2014;53(11):2001.

23. Payne JF, Hubbard GB, Aaberg TM, Yan J. Clinical characteristics of hydroxychloroquine retinopathy. Br J Ophthalmol. 2011;95(2):245-50.

24. Marmor MF, Hu J. Effect of disease stage on progression of hydroxychloroquine retinopathy. JAMA Ophthalmol. 2014;132(9):1105-12.

25. Browning DJ, Lee C. Relative sensitivity and specificity of 10-2 visual fields, multifocal electroretinography, and spectral domain optical coherence tomography in detecting hydroxychloroquine and chloroquine retinopathy. Clin Ophthalmol. 2014;8:1389-99.

26. Marmor MF, Melles RB. Disparity between visual fields and optical coherence tomography in hydroxychloroquine retinopathy. Ophthalmology [Internet]. 2014;121(6):1257–62. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2013.12.002

27. Kellner S, Weinitz S, Kellner U. Spectral domain optical coherence tomography detects early stages of chloroquine retinopathy similar to multifocal electroretinography, fundus autofluorescence and near-infrared autofluorescence. Br J Ophthalmol. 2009;93(11):1444-7.

28. Tsang AC, Ahmadi Pirshahid S, Virgili G, Gottlieb CC, Hamilton J, Coupland SG. Hydroxychloroquine and chloroquine retinopathy: A systematic review evaluating the multifocal electroretinogram as a screening test. Ophthalmology [Internet]. 2015;122(6):1239-1251.e4. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2015.02.011

29. Kellner U, Renner AB, Tillack H. Fundus autofluorescence and mfERG for early detection of retinal alterations in patients using chloroquine/hydroxychloroquine. Investig Ophthalmol Vis Sci. 2006;47(8):3531-8.

30. Mititelu M, Wong BJ, Brenner M, Bryar PJ, Jampol LM, Fawzi AA. Progression of hydroxychloroquine toxic effects after drug therapy cessation: New evidence from multimodal imaging. JAMA Ophthalmol. 2013;131(9):1187-97.

31. Moschos MM, Nitoda E, Chatziralli IP, Gatzioufas Z, Koutsandrea C, Kitsos G. Assessment of hydroxychloroquine maculopathy after cessation of treatment: An optical coherence tomography and multifocal electroretinography study. Drug Des Devel Ther. 2015;9:2993-9.

32. De 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. Investig Ophthalmol Vis Sci. 2015;56(5):3415-26.