

Retinopatía por antipalúdicos. Control oftalmológico

Antonio Donate Tercero^{1,2}

Cristina Blanco Marchite^{1,3}

1. Unidad de Retina, Servicio de Oftalmología,
Complejo Hospitalario Universitario de Albacete

2. Unidad de Oftalmología del Hospital Quirónsalud de Albacete

3. Profesora asociada de Oftalmología de la Facultad
de Medicina de Albacete, Universidad de Castilla-La Mancha

INNOVACIÓN EN GLAUCOMA

Duokopt®

20 MG/ML DORZOLAMIDA + 5 MG/ML TIMOLOL · COLIRIO EN SOLUCIÓN

**2 MESES DE
TRATAMIENTO**

**0%
CONSERVANTES**

**A UN COSTE
INFERIOR¹**



EASYGRIP®

**Tecnología
patentada
FÁCIL USO**



▶ **Financiado por el
S.N.S.**

1. Nomenclator. Comparación del coste tratamiento/día de Duokopt con Cosopt PF y Azarga.

POR UNA GENERACIÓN SIN CONSERVANTES

 **Thea**

Retinopatía por antipalúdicos. Control oftalmológico

Índice

Introducción	4
Farmacocinética	6
Mecanismos de acción	7
Contraindicaciones	8
Absolutas	8
Relativas o uso con precaución	8
Efectos secundarios	9
Efectos secundarios oculares	9
Retinopatía por antipalúdicos	11
Clínica	11
Diagnóstico diferencial	12
Patogenia	12
Factores de riesgo	13
Duración del tratamiento	13
Dosis diaria	14
Daño renal	14
Tamoxifeno	15
Enfermedad macular	15
Otros factores de riesgo	16
Pruebas complementarias	17
Pruebas de despistaje recomendadas	17
Pruebas de despistaje no recomendadas	22
Pruebas de posible utilidad en el futuro próximo	23
Despistaje de la retinopatía por antipalúdicos	26
Primera visita de despistaje	27
Visita anual de despistaje	28
Protocolo de despistaje	28
Manejo de los pacientes con sospecha de retinopatía	29
Conclusiones	31
Bibliografía	32

Introducción

Los antipalúdicos son un grupo de fármacos que clásicamente han sido usados para tratar el paludismo o malaria.

La quinina fue el primer agente natural usado para prevenir la malaria en países tropicales. En 1894 fue usada con éxito en el tratamiento del lupus eritematoso discoide, siendo publicado por Payne¹.

La quinacrina fue el primer antipalúdico sintético, descubierto en 1930.

La cloroquina (Resochin[®]) fue desarrollada en 1939. Durante su uso para el tratamiento de la malaria en la Segunda Guerra Mundial, demostró tener un efecto beneficioso en los pacientes que padecían enfermedades autoinmunes. Su análogo, la hidroxiclороquina (Dolquine[®]) se desarrolló en 1955². La cloroquina (CQ) sigue usándose en países subdesarrollados para la profilaxis de la malaria, habiéndose sustituido por la hidroxiclороquina (HCQ) en los países desarrollados por su mejor perfil de seguridad.

Por todo ello, el uso de estos fármacos se ha extendido en las últimas décadas para el tratamiento de múltiples enfermedades reumatológicas y dermatológicas, así como, en los últimos años, en algunos tipos de cáncer y en algunas enfermedades inflamatorias pediátricas. Su uso también ha sido considerado en la diabetes mellitus y en algunas enfermedades cardíacas (tabla 1).

La HCQ tiene menos efectos secundarios y es más efectiva que la CQ, por lo que, actualmente, es el fármaco más utilizado. La quinacrina, por otro lado, no está comercializada en España³.

Esta revisión pretende ser útil no solo para oftalmólogos, sino también para dermatólogos, reumatólogos, pediatras, oncólogos, médicos internistas y otras especialidades habituadas al uso de estos fármacos.

Tabla 1. Indicaciones del tratamiento con hidroxicloroquina^{3,4,5}**Enfermedades reumatológicas**

Lupus eritematoso sistémico (LES)
Artritis reumatoide
Síndrome de Sjögren
Síndrome antifosfolípido
Osteoartritis
Dermatomiositis
Artritis idiopática juvenil
Artritis psoriásica
Artropatía relacionada con la quimioterapia
Espondilitis anquilosante
Artrosis erosiva de manos
Enfermedad de depósito de pirofosfato cálcico
Reumatismo palindrómico
Fascitis eosinofílica

Enfermedades dermatológicas

Porfiria cutánea tarda
Lupus discoide
Sarcoidosis cutánea
Granuloma anular generalizado
Erupción polimorfa lumínica
Liquen plano erosivo
Pseudolinfoma cutáneo
Estomatitis crónica ulcerativa

Oncología

Prevención de brotes agudos en la enfermedad de injerto contra huésped
Cáncer de pulmón no microcítico
Leucemia linfocítica crónica B
Uso adyuvante con inhibidor de la autofagia

Enfermedades pediátricas

Enfermedad pulmonar intersticial
Lupus eritematoso sistémico (LES)
Lupus discoide
Dermatomiositis

Otras enfermedades

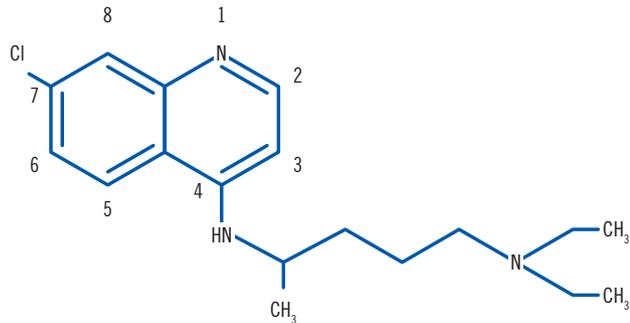
Diabetes mellitus
Enfermedades cardíacas

Farmacocinética

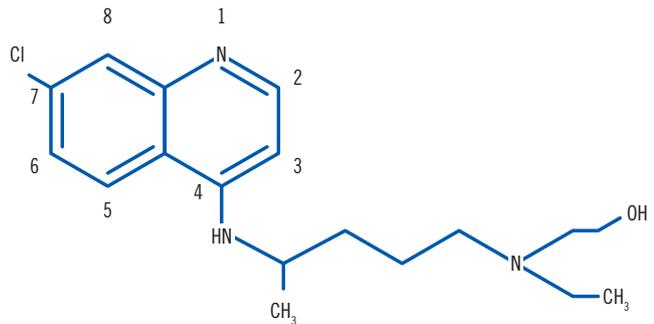
Tanto la CQ como la HCQ son 4-aminoquinoleínas que se diferencian en que la HCQ tiene una cadena hidroxilada (fig. 1).

Figura 1.
Fórmulas de la cloroquina
e hidroxicloroquina.

CLOROQUINA



HIDROXICLOROQUINA



Entre el 90-100% del fármaco se absorbe en el tracto gastrointestinal. Requieren de 4 a 6 semanas para alcanzar concentraciones plasmáticas estables. La CQ se une con gran afinidad a proteínas plasmáticas que se depositan en tejidos como el hígado, bazo, riñones, pulmones y células sanguíneas^{6,7}. Esta afinidad es particularmente alta por las células de la piel y células de tejidos oculares con alto contenido en melanina (epitelio pigmentario de la retina, iris, coroides y cuerpo ciliar), donde se alcanzan concentraciones de 100 a 200 veces mayores que en plasma. Entre el 45-50% de esas proteínas plasmáticas son eliminadas en la orina y entre el 8-25% por las heces.

La CQ tiene una vida media larga, que varía entre 74 horas a 50 días dependiendo de la dosis acumulada. El fármaco puede permanecer en la piel y en las células del epitelio pigmentario retiniano durante 6-7 meses a pesar de haber suspendido el tratamiento. Ambos fármacos pueden atravesar la placenta y excretarse, en pequeñas cantidades, en la leche materna³.

Mecanismo de acción

Tienen más de 20 mecanismos de acción distintos. A continuación resumimos los más importantes:

Mecanismo inmunomodulador, antiinflamatorio y antiproliferativo

- Inhiben los receptores *toll-like* (TLR) 7 y 9 de las células dendríticas, inhibiendo la producción de interferón alfa (IFN α)⁸.
- Contrarrestan el efecto de los oxidantes extracelulares de los neutrófilos sin producir neutropenia⁹.
- Se acumulan en los lisosomas, aumentando el pH intracelular e interfiriendo en la unión de antígenos con moléculas clase II del complejo mayor de histocompatibilidad³.
- De esta manera se evita la presentación del antígeno a los linfocitos T CD4 inhibiendo la producción de citoquinas proinflamatorias: interleucina (IL) 1, IL-2, IL-6, IL-18, factor de necrosis tumoral α , interferón γ .
- Inhiben, por tanto, las células T CD4 y, por otro lado, estimulan las células TCD8, controlando la autoinmunidad sin aumentar el riesgo de infecciones oportunistas¹⁰.
- Regulan la apoptosis e inhiben la autofagia, pudiendo reducir la resistencia de los fármacos quimioterápicos en oncología^{11,12}.

Efecto fotoprotector³

- Pueden tener cierto efecto ventana, absorbiendo ciertas longitudes de onda de la luz solar.
- Inhiben la respuesta inflamatoria de los queratinocitos de la piel a la exposición solar.

Efecto antitrombótico³

- Reducen la agregación de los eritrocitos.
- Inhiben la agregación plaquetaria inducida por los anticuerpos antifosfolípido e inhiben la producción de tromboxano A2 y, por tanto, disminuyen la viscosidad sanguínea.
- Por todo ello, son utilizados para prevenir los fenómenos trombóticos en pacientes con LES.

Efectos en el perfil lipídico

- Reducen la concentración de triglicéridos, colesterol total y lipoproteínas de baja y muy baja densidad (LDL y VDL)¹³.
- Aumentan la concentración de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) en sangre¹³.

Efectos en la diabetes mellitus

Mejoran el control glucémico, reducen la concentración de hemoglobina glicosilada y reducen la resistencia de los tejidos a la insulina¹³.

Efectos sobre el metabolismo óseo

Según dos estudios, podrían aumentar la densidad mineral ósea medida en la columna y las caderas³.

Contraindicaciones

Absolutas

- Hipersensibilidad a HCQ o a otros derivados de 4-aminoquinolinas⁴
- Maculopatía preexistente⁴ con presencia de daño en el epitelio pigmentario retiniano (EPR) o alteraciones en el campo visual
- Tratamiento prolongado en niños¹⁴

Relativas o uso con precaución

- Insuficiencia renal y/o acidosis metabólica¹⁴
- Insuficiencia hepática¹⁴
- Alcohólicos en tratamiento con fármacos hepatotóxicos¹⁴
- Alteraciones neurológicas, especialmente historial de epilepsia¹⁴
- Ancianos, por la dificultad de diferenciar alteraciones visuales por la edad o por la retinopatía inducida por el fármaco¹⁴
- Miastenia gravis, miopatía y debilidad muscular¹⁴
- Deficiencia de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (GP6PDH)¹⁴
- Agranulocitosis, anemia aplásica y trombocitopenia¹⁴
- Evitar durante el embarazo, aunque ante un ataque agudo de malaria el balance beneficio-riesgo derivado de su uso puede ser favorable¹⁴. Además, un estudio ha demostrado que su consumo durante el embarazo reduce la tasa de mortalidad neonatal en madres con LES¹⁵.
- La HCQ se excreta en leche materna (rango 0,0005 - 2% de la dosis materna diaria), pero a las dosis terapéuticas no se esperan efectos en los niños en periodo de lactancia¹⁴.

Efectos secundarios

Algunos de los efectos secundarios del tratamiento con antipalúdicos se resumen en la tabla 2. Estos eran más frecuentes con el uso prolongado y a dosis elevadas de cloroquina y quinacrina. A las mismas dosis, la CQ es el doble de tóxica que la HCQ. Afortunadamente, desde que se ha extendido el uso de la HCQ, se han reducido de forma considerable estos efectos secundarios; además, suelen revertir al reducir la dosis o suspender el tratamiento.

Nos centraremos en los efectos secundarios oculares, que son el objeto de esta revisión.

Tabla 2. Efectos secundarios no oftalmológicos de los antipalúdicos³

Efectos gastrointestinales

Más frecuentes: náuseas, vómitos, diarrea

Menos frecuentes: pérdida de peso, anorexia, distensión abdominal, aumento de las transaminasas

Efectos cutáneos

Pigmentación azul-grisácea de la piel

Blanqueamiento de la raíz del cabello

Bandas transversales en las uñas

Otros: prurito, erupción cutánea, dermatitis exfoliativa, urticaria, eccema, alopecia, fotosensibilidad, eritema anular centrífugo

Efectos neuromusculares

Efectos psiquiátricos: psicosis, irritabilidad, depresión, insomnio, pesadillas

Cefalea

Convulsiones en pacientes predispuestos

Miopatía de músculos proximales

Neuropatía periférica

Efectos cardíacos

Alteraciones de la conducción

Miocardiopatía hipertrófica

Efectos hematológicos

Hemólisis en pacientes con deficiencia de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa

Anemia aplásica

Leucopenia

Efectos secundarios oculares

• Depósitos corneales

Aparecerían como pequeños puntos blanco-grisáceos en el epitelio y estroma anterior en la parte inferior de la córnea. Son debidos al acúmulo del fármaco intracelularmente, en los lisosomas de las células epiteliales y estromales corneales¹⁶. Son frecuentes en pacientes tratados con CQ (más del 90%) y poco frecuentes en los tratados con HCQ (5%).

Generalmente no producen síntomas, aunque se han descrito halos y visión borrosa en algunos casos, que desaparecen al suspender la medicación.

No están directamente relacionados con la retinopatía, pero sugieren realizar un seguimiento más regular³.

Cuando aparecen en pacientes tratados con HCQ, dada su baja frecuencia, es importante descartar otras causas de córnea verticillata como la enfermedad de Fabry o efectos secundarios de otros fármacos (amiodarona, indometacina, tamoxifeno)¹⁷.

- **Alteraciones en la acomodación y diplopía³**

Más frecuentes con CQ y, generalmente, reversibles al disminuir la dosis o suspender el fármaco.

- **Catarata subcapsular posterior¹⁷**

- **Retinopatía**

Retinopatía por antipalúdicos

La retinopatía es el efecto secundario ocular más peligroso, porque, si no se suspende el tratamiento a tiempo, puede resultar irreversible.

Esta complicación era más frecuente con el uso de la CQ, siendo considerada rara por algunos autores desde la elección de su análogo, la HCQ, como fármaco de elección. Posiblemente esta última sea menos tóxica para la retina porque le cueste más atravesar la barrera hemato-retiniana. Las series más antiguas hablan de una prevalencia del 0,5-2%^{18,19}. Estos estudios infraestimaban la prevalencia real de esta patología ya que se basaban en pacientes tratados durante cortos periodos de tiempo y en los que se registraban los casos de retinopatía avanzados, cuando ya había daño visible en el fondo de ojo²⁰.

En 2014, Melles y Marmor publicaron el estudio epidemiológico más importante sobre retinopatía por HCQ hasta la fecha. Partiendo de una población de estudio de 3,4 millones, se analizaron 3.482 pacientes que habían sido tratados durante al menos 5 años con HCQ y de los que se disponía de tomografía de coherencia óptica de dominio espectral (SD-OCT) y campo visual central, pruebas que pueden detectar la retinopatía antes de la aparición de daño visible en el fondo de ojo. Llegaron a la conclusión que la prevalencia de retinopatía por HCQ es mayor de lo que se pensaba años antes. La prevalencia global era del 7,5%, pero esta podía variar si se presentaban algunos factores de riesgo, tales como la dosis diaria inadecuada, la duración del tratamiento, la existencia de enfermedad renal asociada o el uso concomitante de tamoxifeno. Así, la prevalencia de toxicidad retiniana era sobre el 2% en pacientes con un consumo de 4-5 mg/kg de peso corporal real durante menos de 10 años de tratamiento. Si se prolongaba el tratamiento con la misma dosis aumentaba el riesgo al 20% a los 20 años de tratamiento. Y si, por otro lado, la dosis era superior a 5 mg/kg de peso corporal real, el riesgo de retinopatía a los 20 años ascendía al 50%²⁰.

La toxicidad de estos fármacos es predecible y dosis dependiente, si bien, como hemos señalado anteriormente, puede haber también factores que aumenten la susceptibilidad individual.

Este estudio justificaría la importancia de realizar un despistaje de retinopatía por HCQ a todos los pacientes en tratamiento prolongado con este fármaco, y con más razón si además tienen algún factor de riesgo asociado.

Clínica

La retinopatía por antipalúdicos se conoce desde hace muchos años. En 1983, Bernstein clasificó la toxicidad retiniana por HCQ en premaculopatía y retinopatía verdadera^{21,22}.

Los pacientes con premaculopatía, generalmente son asintomáticos y presentan leves cambios pigmentarios a nivel macular o una pérdida del reflejo foveal a la

luz. Estos pacientes no presentaban pérdida de agudeza visual ni alteraciones en el campo visual²³.

Los pacientes con retinopatía verdadera presentan un escotoma paracentral o central en el campo visual persistente y desarrollan la típica maculopatía en ojo de buey (fig. 2), en la que se observa un anillo de despigmentación rodeando el centro de la fóvea que suele empezar por la hemimácula inferior (fig. 3). En esta fase, el daño es irreversible y puede progresar a pesar de suspender el

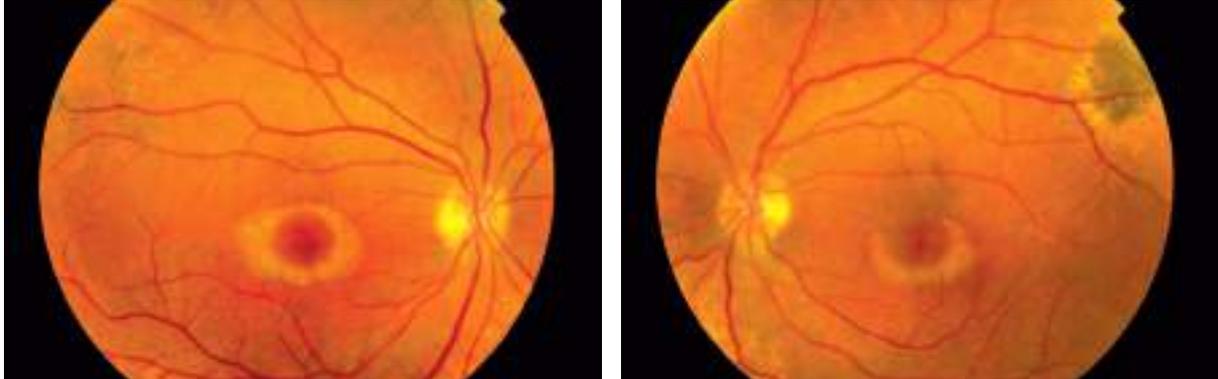


Figura 2 (izquierda).

Ojo derecho de una paciente con maculopatía en ojo de buey secundaria a retinopatía avanzada por cloroquina.

Figura 3 (derecha).

Ojo izquierdo de la misma paciente de la figura anterior con retinopatía avanzada por cloroquina. Obsérvese en este caso la afectación de la hemimácula inferior.

tratamiento²³. Pueden presentar alteración de la visión de los colores, dificultad en la lectura, destellos de luces y metamorfopsia. Además, la visión central puede empeorar por la aparición de otras complicaciones, como el edema macular quístico o las membranas epirretinianas²⁴.

La retina periférica puede presentar una alteración pigmentaria moteada que, en casos más graves, puede evolucionar a una degeneración tapetoretiniana primaria con un estrechamiento de la vascularización retiniana, palidez papilar y, finalmente, ceguera²⁵, siendo en estos casos difícil de diferenciar de un estadio tardío de retinosis pigmentaria.

Diagnóstico diferencial

Se debe realizar el diagnóstico diferencial con otras enfermedades retinianas que pueden dar lugar a una *maculopatía en ojo de buey*²⁶:

- Degeneración macular asociada a la edad avanzada (atrofia geográfica)
- Distrofia anular benigna concéntrica
- Distrofia coroidea areolar central
- Agujero macular crónico
- Distrofias de conos y conos-bastones
- Enfermedad de Stargardt

Patogenia

El mecanismo exacto por el que los antipalúdicos producen esta toxicidad retiniana sigue sin conocerse con exactitud.

Dentro de las hipótesis más aceptadas destacamos:

1. Como hemos comentado anteriormente, la CQ y su análogo, la HCQ, se acumulan en los lisosomas de las células con alto contenido en melanina, como las que constituyen el EPR, la coroides, el iris, el cuerpo ciliar y, de forma eventual, en la retina²⁷. La HCQ altera el pH y la función de los lisosomas, afectando a la estabilidad de la membrana de los fotorreceptores y a su función. Esta acumulación dentro de las células del EPR explicaría porque la retinopatía puede avanzar una vez suspendido el tratamiento⁴.
2. Estudios con SD-OCT han demostrado que la toxicidad de los antipalúdicos comienza en los fotorreceptores y en la retina externa, con degeneración secundaria del EPR²⁸.
3. Un estudio publicado recientemente ha demostrado un adelgazamiento de la coroides (a expensas de la coriocapilar) medido por *swept-source OCT* en los pacientes con retinopatía por HCQ, sugiriendo un posible papel de la coroides en la etiopatogenia²⁹.
4. Finalmente, se ha sugerido que los antipalúdicos podrían alterar el ciclo visual. Se ha identificado que estos fármacos son capaces de inhibir la función de absorción de un polipéptido transportador de aniones orgánicos, el OATP1A2, que se expresa en las células humanas del EPR y que está implicado en reciclar el todo-trans-retinol. La HCQ inhibe la absorción del todo-trans-retinol en las células humanas embrionarias renales y en células primarias humanas del EPR³⁰. También se ha demostrado in vitro que la HCQ aumenta la permeabilidad del EPR³¹.

Factores de riesgo

A continuación vamos a analizar algunos factores de riesgo que aumentan el riesgo de retinopatía por HCQ. En 2016, la Academia Americana de Oftalmología (AAO) definió unos factores de riesgo principales³² (tabla 3) basándose en el estudio epidemiológico de Melles y Marmor, que anteriormente ya hemos descrito²⁰. Algunos de estos factores se pueden prevenir, siendo el más importante la dosis apropiada de antipalúdicos.

Tabla 3. Factores de riesgo principales de retinopatía por antipalúdicos según la AAO (2016)

Dosis de HCQ > 5 mg/kg (de peso corporal real) o dosis de CQ > 2,3 mg/kg (de peso corporal real)
Duración del tratamiento > 5 años
Daño renal (definido por una reducción del filtrado glomerular)
Uso concomitante de tamoxifeno
Enfermedad macular

Duración del tratamiento

Las guías de la AAO (2011 y 2016) recomiendan comenzar el despistaje de retinopatía a partir de los 5 años de tratamiento, siempre y cuando no existan otros factores de riesgo asociados, que implicarían iniciar el despistaje antes.

Otros autores, sin embargo, consideran que comenzar el despistaje tras 5 años de tratamiento sería inadecuado y aconsejan un examen anual desde el inicio del tratamiento³³.

Dosis diaria

Tradicionalmente se ha considerado que una dosis de HCQ menor de 6,5 mg/kg de peso corporal ideal era segura para la mayoría de adultos. Sin embargo, según las guías de la AAO revisadas en 2016, se aconseja no sobrepasar la dosis de *5 mg/kg de peso corporal real de HCQ al día (o 2,3 mg/kg de CQ)*. Melles y Marmor²⁰ determinaron que el peso corporal real predice mejor la toxicidad retiniana que el peso corporal ideal. Por tanto, se aconseja el uso del peso corporal real, más fácil de medir, en vez del peso corporal ideal, que era usado tradicionalmente para el cálculo de dosis del fármaco.

El riesgo de retinopatía por HCQ es 2-3 veces mayor con dosis diarias de 5 mg/kg comparado con 4 mg/kg (peso corporal real) al día²⁰.

Sin embargo, hay que tener especial cuidado a la hora de calcular la dosis diaria en pacientes extremadamente bajos (incluido niños) y obesos, ya que habría riesgo de prescribirles una dosis más elevada que la recomendada³⁴. HCQ se distribuye en los tejidos grasos, por lo que el peso real puede sobreestimar la dosis de fármaco en pacientes obesos. En estos casos, se recomienda seguir calculando la dosis según el peso corporal ideal.

Hay varias formas de calcular el peso corporal ideal. Una de ellas sería la siguiente:

Hombres	Peso corporal ideal (PI) = $I_B - ((I_B - 52) \times 0,2)$	Siendo I_B (índice de Broca) = Talla (cm) - 100
Mujeres	Peso corporal ideal (PI) = $I_B - ((I_B - 52) \times 0,4)$	

Puede ser útil ajustar la dosis del fármaco según los niveles séricos de HCQ en pacientes con daño renal o hepático, ya que, en estos casos, puede ser más difícil calcular la dosis apropiada teniendo en cuenta solo el peso corporal real o ideal⁴. No obstante, no se ha demostrado que la monitorización de los niveles de HCQ sérica sea útil para predecir el riesgo de retinopatía⁴.

La HCQ (Dolquine®) está disponible en comprimidos de 200 o 400 mg. Para no sobrepasar la dosis recomendada, a veces hay que fragmentar los comprimidos o dejar de tomar los comprimidos algunos días de la semana¹³.

Daño renal

La HCQ se elimina por la orina, por lo que el daño renal puede aumentar la concentración sérica del fármaco y aumentar, por tanto, el riesgo de toxicidad.

Melles y Marmor cuantificaron, por primera vez, el riesgo de retinopatía según el grado de insuficiencia renal usando la tasa de filtración glomerular (TFG). Una reducción del 50% en la TFG duplicaba la frecuencia de retinopatía por HCQ²⁰. No obstante, la HCQ tiene un efecto preventivo de la nefropatía lúpica.

Aunque la HCQ es metabolizada, parcialmente, por el hígado, la enfermedad hepática no se ha asociado a un incremento del riesgo de retinopatía²⁰.

Tamoxifeno

El tamoxifeno es un fármaco antiestrogénico empleado en el tratamiento de pacientes seleccionados con cáncer de mama.

Se han descrito efectos secundarios oculares con el uso prolongado y a dosis altas de este fármaco, entre los que se destaca la maculopatía cristalina, alteración rara pero irreversible, caracterizada por depósitos amarillentos múltiples organizados en forma de anillo en la mácula de ambos ojos. Otros efectos secundarios serían: la queratopatía verticillata, la neuritis óptica y el edema macular, reversibles al suspender el tratamiento³⁵.

Este fármaco, administrado junto a la HCQ, multiplica por cuatro el riesgo de retinopatía, siendo considerado, por tanto, desde las guías de la AAO del 2016, un factor de riesgo principal²⁰.

Enfermedad macular

La presencia de maculopatía antes del inicio del tratamiento con antipalúdicos es considerada una contraindicación relativa y las guías de la AAO (2016) la consideran como un factor de riesgo para el desarrollo de retinopatía por HCQ.

La razón de evitar el tratamiento con HCQ en los pacientes con maculopatía previa es por la dificultad que tendríamos en detectar con las pruebas habituales pequeñas alteraciones parafoveales secundarias al fármaco. No existen datos concluyentes que demuestren que la maculopatía previa aumente el riesgo de retinopatía por HCQ.

La existencia de drusas aisladas sin afectación de los fotorreceptores no se considera una contraindicación para iniciar el tratamiento con HCQ (fig. 4).

Figura 4.
Paciente con DMAE
incipiente: drusas aisladas sin
alteración del EPR. No sería
contraindicación para iniciar
tratamiento con HCQ.



Por todo ello, se aconseja realizar un examen oftalmológico inicial, con SD-OCT, autofluorescencia y campo visual durante el primer año de inicio del tratamiento con HCQ³².

Otros factores de riesgo

Dosis acumulada

Las guías de la AAO del 2011 establecieron que una dosis acumulada > 1.000 g de HCQ aumentaba el riesgo de retinopatía³⁴. Desde el estudio de Melles y Marmor en 2014, la dosis acumulada no se incluye como factor de riesgo principal, ya que, para alcanzar esa dosis, el paciente tendría que haber sido tratado durante más de 5 años y con dosis mayores a las recomendadas, ambos considerados en las guías del 2016 como factores de riesgo principales²⁰.

Edad

En las guías revisadas de la AAO del 2016, la edad ha dejado de ser considerada un factor de riesgo independiente, a pesar de estar contemplada en las guías del 2011. El deterioro de la función renal y la maculopatía están asociados al aumento de edad, siendo ambos considerados factores de riesgo principales independientes.

Altas dosis de HCQ en pacientes oncológicos

La HCQ se utiliza a dosis elevadas (800-2.000 mg/día) y en ciclos cortos asociada a otros fármacos en pacientes oncológicos. Estas dosis aumentan el riesgo de retinopatía por HCQ de inicio rápido. Así, hay publicados casos de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico y pacientes con enfermedad crónica de injerto contra huésped que han desarrollado retinopatía por HCQ presintomática precoz después de ser tratados con HCQ a altas dosis (800-1.000 mg/día)^{36,37}.

Genética

La maculopatía en ojo de buey está también asociada a algunas distrofias retinianas hereditarias, como la enfermedad de Stargardt y distrofias de conos y bastones. Es posible que la HCQ pudiera potenciar el efecto de una alteración genética preexistente, explicando en parte, por que aparece toxicidad retiniana en unos pacientes y en otros no, a pesar de llevar la misma dosis y la misma duración de tratamiento⁴.

La maculopatía en ojo de buey está asociada a variantes patogénicas del grupo de genes ABCA4; sin embargo, su relevancia en la toxicidad retiniana por HCQ no ha sido todavía demostrada.

Algunos polimorfismos en el gen del citocromo P450 pueden influir en la concentración sanguínea del fármaco³⁸.

La diferencia de presentación de la retinopatía por HCQ en caucásicos y asiáticos podría tener su explicación en factores genéticos aún desconocidos³².

Raza

Se han observado diferencias en el patrón de retinopatía por HCQ dependiendo de la raza.

Los pacientes europeos presentan un *patrón parafoveal clásico* (2-6 grados desde la fóvea). Sin embargo, los asiáticos presentan en un 50% de los casos un *patrón de retinopatía pericentral o extramacular* (más de 8 grados desde la fóvea) cerca de arcadas y pueden desarrollar una reducción del campo visual periférico. Los pacientes de raza negra e hispanos presentan, de forma predominante, un patrón parafoveal clásico, aunque en estos grupos el patrón pericentral o mixto es ligeramente más frecuente que en la raza caucásica. Se desconoce la causa exacta de esta variación fenotípica entre razas^{39,13}.

Este hallazgo implica que, en pacientes asiáticos, las pruebas a realizar para el despistaje de retinopatía deben incluir un campo visual 24-2 o 30-2, además del 10-2, y una SD-OCT y autofluorescencia que incluya más campo que el analizado en el despistaje de pacientes de raza caucásica.

Pruebas complementarias

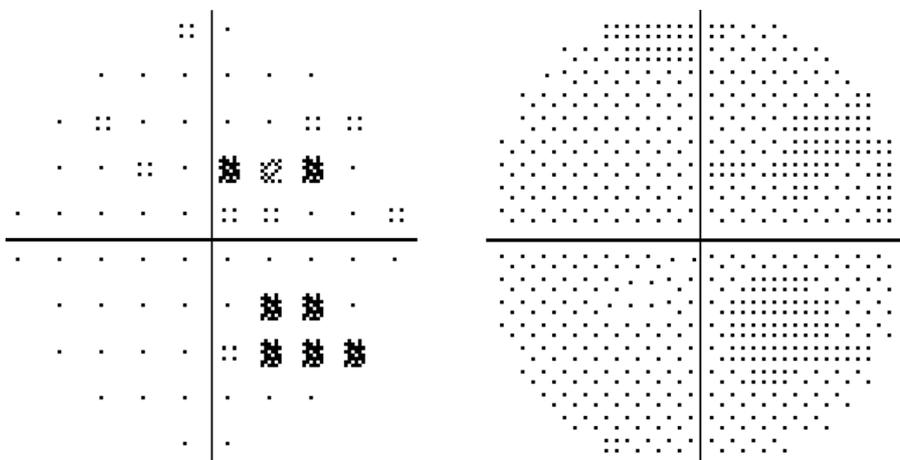
Pruebas de despistaje recomendadas (AAO 2016)

Campo visual 10-2 (CV 10-2)

Sigue siendo la prueba subjetiva más sensible para el diagnóstico de la retinopatía por HCQ⁴. La AAO recomienda realizar un CV 10-2 con la estrategia SITA de estímulo blanco sobre blanco en pacientes no asiáticos³². Sin embargo, la fiabilidad depende del paciente y puede variar de una visita a otra. En estadios precoces puede ser difícil su interpretación, ya que la aparición de puntos aislados de reducción de la sensibilidad pueden no ser significativos de daño por HCQ o representar un daño incipiente³³. En estos casos, sería de utilidad repetir el CV 10-2 para confirmar la reproducibilidad del daño. La presencia en varios campos visuales de puntos de disminución de la sensibilidad o escotomas contiguos, y aquellos localizados en una zona anular entre los 2 y 8 grados del punto de fijación podrían representar una retinopatía por HCQ incipiente⁴⁰ (fig. 5).

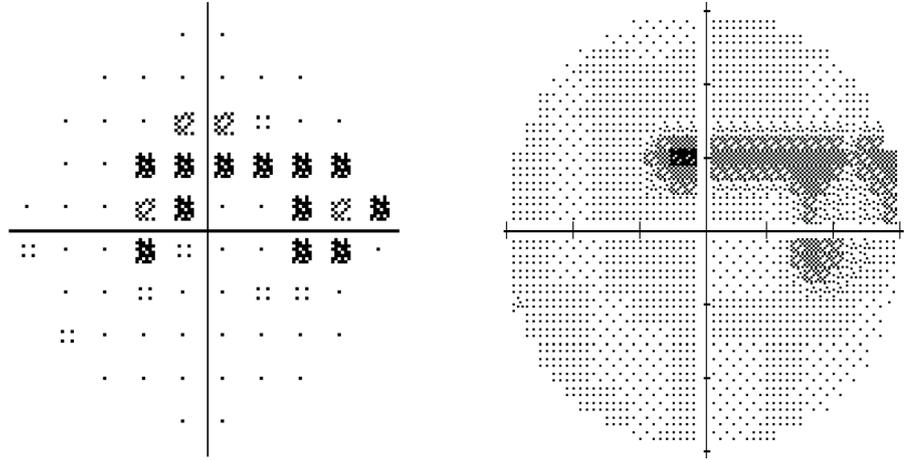
Figura 5.

CV 10-2 de un paciente con sospecha de daño incipiente por HCQ. Sería útil repetir el CV para asegurarnos de la reproductibilidad de la alteración y realizar otras pruebas (ej.: ERG multifocal) para confirmar el daño.



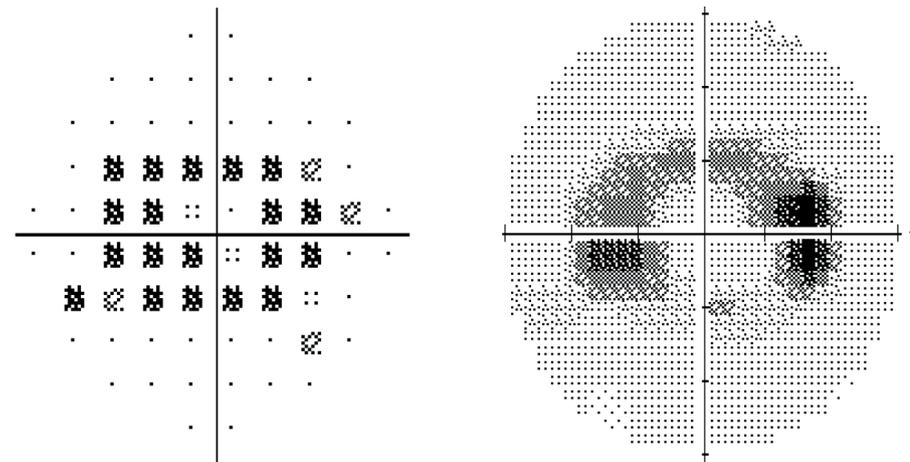
El escotoma parafoveal superonasal es típico de la retinopatía por HCQ, ya que, como hemos dicho anteriormente, la zona inferotemporal a la fóvea se suele afectar en primer lugar (fig. 6). Sin embargo, no es patognomónico³².

Figura 6.
Defecto superior en CV 10-2
en paciente con retinopatía
por HCQ confirmada.



Los pacientes con daño severo mostrarían un campo visual con un escotoma en anillo, en ojo de buey con respecto relativo de la zona foveal (fig. 7).

Figura 7.
CV 10-2 que presenta un
escotoma en anillo típico de
la maculopatía en ojo de buey
asociada a retinopatía
avanzada por HCQ.

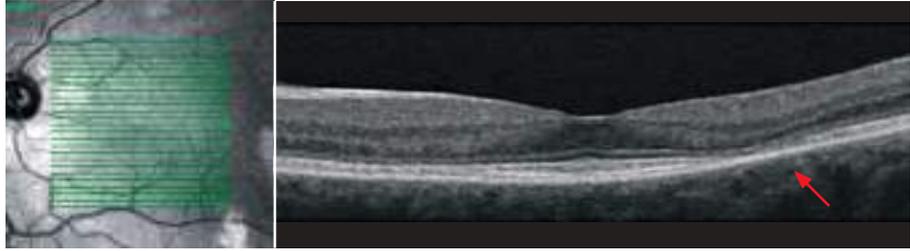


Estudios recientes sugieren que en pacientes asiáticos, además del CV 10-2, habría que realizarles un campo visual 30-2 o 24-2 para descartar afectación extramacular³⁹.

Tomografía de coherencia óptica de dominio espectral (SD-OCT)

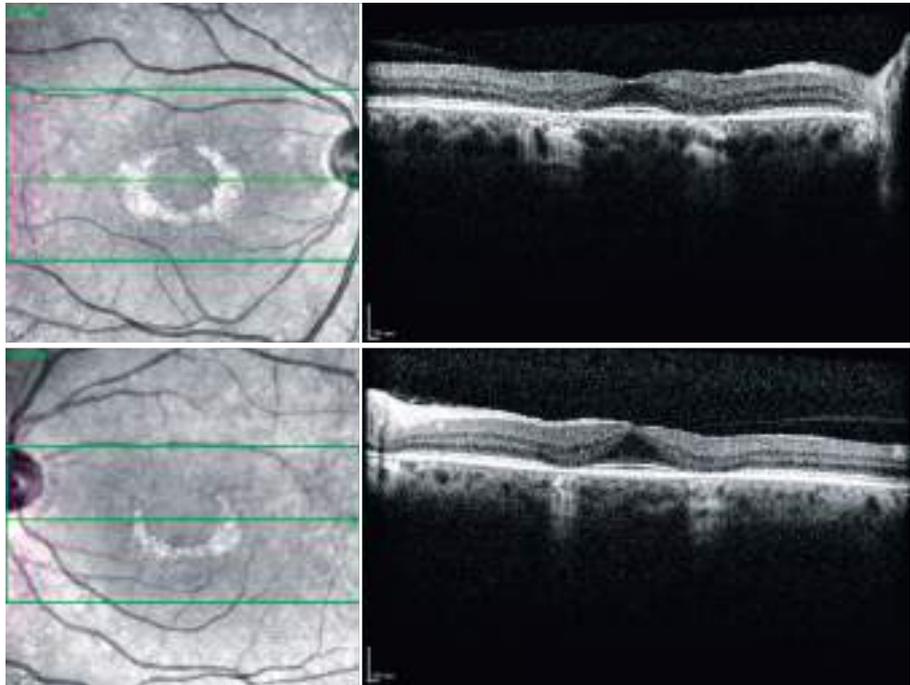
La retinopatía por HCQ afecta a la retina externa, produciendo un adelgazamiento o pérdida de la capa de fotorreceptores, zona nuclear externa y/o zona elipsoidea, y el EPR⁴. Típicamente afecta a la zona parafoveal, empezando el daño en la retina inferior²⁸. La alteración focal de las capas externas de la retina es un hallazgo altamente sugestivo de retinopatía por HCQ (fig. 8).

Figura 8.
Alteración parafoveal focal (flecha roja) de las capas externas de la retina sugestiva de retinopatía por HCQ.



El adelgazamiento de las capas externas parafoveales, con respecto de las capas por debajo de la fóvea, da lugar al *signo “del platillo volante”* o *“del sombrero”* en la SD-OCT⁴¹ (fig. 9).

Figura 9.
Pérdida de las capas externas de la retina parafoveal con respecto de las capas subfoveales en un paciente con retinopatía por CQ avanzada.



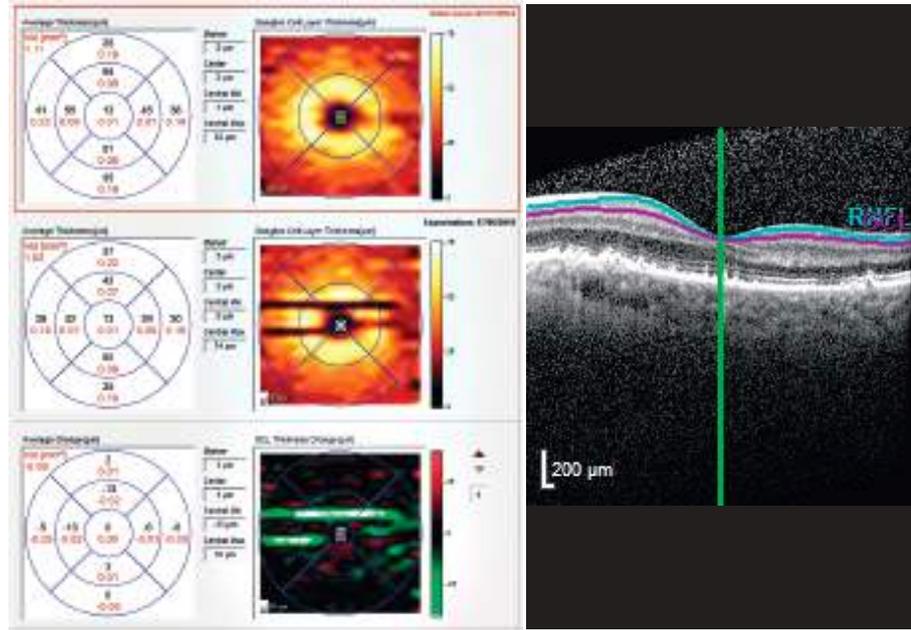
En pacientes asiáticos, como hemos visto anteriormente, el daño precoz puede ser extramacular, cerca de arcadas, por lo que sería útil la realización de una SD-OCT de campo amplio³⁹.

Aunque clásicamente se ha descrito que la retina interna no muestra alteraciones en la retinopatía precoz, estudios recientes han mostrado que el adelgazamiento de la capa de células ganglionares - plexiforme interna puede ser un signo precoz, apareciendo en pacientes con CV normal⁴² (fig. 10).

Se recomienda realizar un CV 10-2 como prueba de despistaje, aunque realicemos una SD-OCT, ya que un 10% de los pacientes con alteraciones por toxicidad por antipalúdicos en el CV no presentan daño apreciable en la SD-OCT⁴². SD-OCT no es tan sensible como el CV o el ERG multifocal, pero es

Figura 10.

Progresión de la pérdida del grosor de la capa de células ganglionares - plexiforme interna en tres años en un paciente con retinopatía por HCQ confirmada.



una prueba muy específica y nos permite dar un diagnóstico definitivo cuando se presenta el patrón típico de adelgazamiento de capas externas retinianas³².

Como hemos dicho anteriormente, el daño inicial aparece en la retina parafoveal, pero según progresa la retinopatía (incluso aunque se haya suspendido el tratamiento) se produciría una pérdida difusa de las capas externas de la retina.

Electrorretinograma (ERG) multifocal

Es considerado en muchos estudios como la prueba de referencia para la detección de la retinopatía por HCQ⁴³.

El ERG multifocal nos aporta una representación topográfica de la actividad electrofisiológica retiniana y detecta variaciones en diferentes zonas de la retina central (20-25° de radio desde el punto de fijación).

Presenta una sensibilidad comparable al CV y nos proporciona una confirmación objetiva de la sospecha de daño campimétrico⁴⁴.

Si la retinopatía es precoz, la amplitud del ERG multifocal puede ser normal y la densidad de respuesta de los anillos también. Sin embargo, comparando las respuestas de los anillos, podríamos encontrar una relativa disminución de la respuesta parafoveal (fig. 11). Un aumento de la ratio R1-R2 (amplitudes del anillo central-paracentral) es altamente sensible y específico de retinopatía incipiente⁴³. Según la retinopatía avanza, la amplitud de la respuesta a nivel macular disminuye, siendo más severa a nivel parafoveal (fig. 12). En los estadios más avanzados, la respuesta de la retina central está tan abolida que es imposible reconocer esta predilección del daño por la zona parafoveal. En estos estadios, el ERG multifocal deja de tener utilidad diagnóstica²⁸.

Figura 11.
 ERG multifocal de un paciente con retinopatía incipiente por HCQ en ojo izquierdo. Observamos una afectación parafoveal (disminución de la amplitud en los anillos 2, 3 y 4) con preservación de la respuesta foveal.

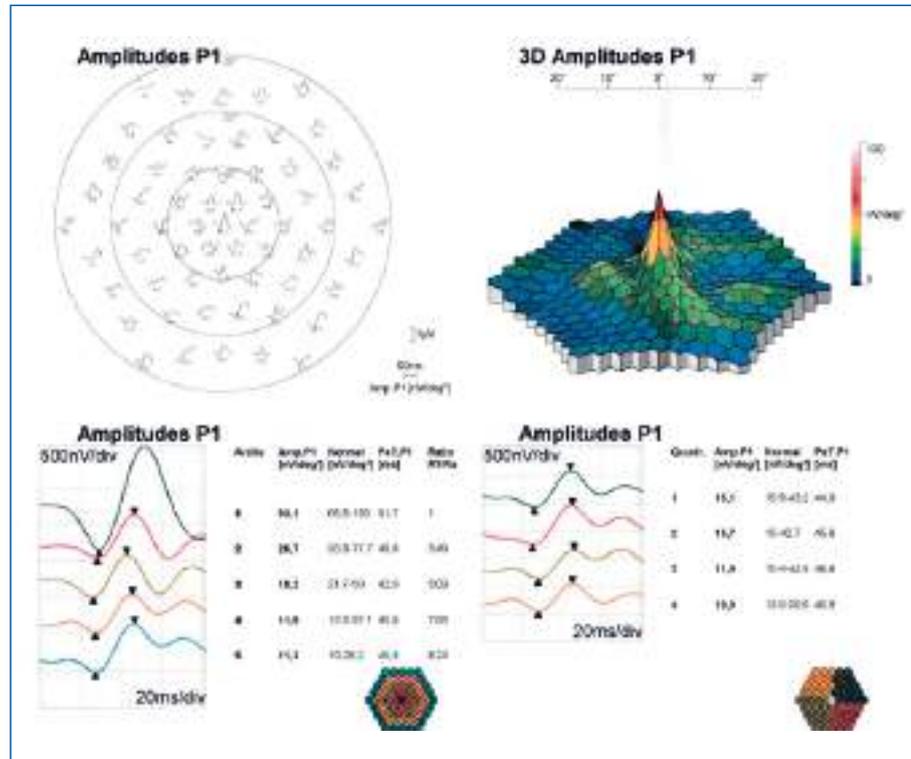
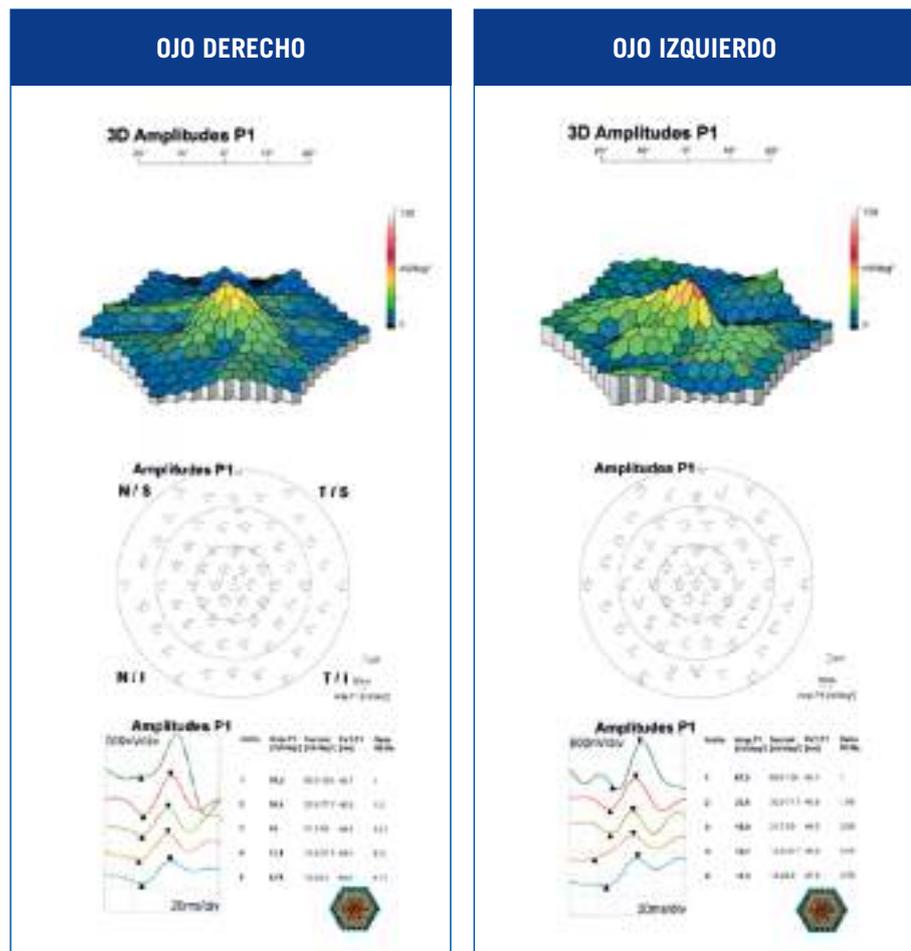


Figura 12.
 ERG multifocal de un paciente con sospecha de retinopatía por HCQ. En el ojo derecho observamos una discreta disminución de las amplitudes de todos los anillos; y en el ojo izquierdo una clara afectación paramacular con disminución de la amplitud de los anillos 3 y 4, y anillos centrales (1 y 2) conservados.



Estudios recientes sugieren que el ERG multifocal es la mejor prueba para detectar retinopatía incipiente, superando a otras pruebas utilizadas en el despistaje, como la SD-OCT, el CV y la autofluorescencia⁴⁵.

Sin embargo, la falta de disponibilidad en muchos centros y la necesidad de personal con experiencia en su interpretación hace que su uso quede reservado a aquellos pacientes con daño sugestivo y reproducible en el campo visual y en los que la SD-OCT y la autofluorescencia no nos permitan demostrar la existencia de retinopatía⁴.

Autofluorescencia (AF)

En las fases precoces de la retinopatía se puede detectar un aumento de la AF parafoveal en las dos longitudes de onda utilizadas habitualmente, que corresponderían a áreas de daño precoz de los fotorreceptores (fig. 13). Básicamente, la AF de onda corta (470-500 nm) permite observar la distribución de la lipofuscina en el fondo de ojo y la AF de onda larga (787 nm) la de la melanina. En estadios más evolucionados, aparecerían zonas de atrofia parafoveal del EPR que se mostrarían como zonas de hipoautofluorescencia, dando lugar a la imagen característica en ojo de buey⁴⁶ (fig. 14).



Figura 13 (izquierda).

AF de dos pacientes con sospecha de retinopatía incipiente por HCQ, confirmada con ERG multifocal.

A: aumento de la hiperautofluorescencia nasal.

B: leve hiperautofluorescencia parafoveal temporal.

Figura 14 (derecha).

Imagen de AF que muestra una hipoautofluorescencia en anillo perifoveal (maculopatía en ojo de buey) típica de una retinopatía por cloroquina avanzada. En esta fase la maculopatía es irreversible.

El aumento de la autofluorescencia puede preceder al daño en el SD-OCT²⁸, por lo que se trata de una prueba objetiva útil en el despistaje de la retinopatía por antipalúdicos.

En los pacientes asiáticos, se debería de realizar una AF de campo amplio para descartar afectación extramacular³⁹.

Pruebas de despistaje no recomendadas

Examen de fondo de ojo / retinografía de color

El fondo de ojo suele ser normal en las fases precoces de toxicidad por HCQ, por lo que no serviría como prueba de despistaje. Sin embargo, se recomienda realizarlo antes o al inicio del tratamiento para descartar signos de maculopatía preexistente que podrían contraindicar el uso del fármaco.

En algunos casos de toxicidad precoz o moderada, pueden aparecer zonas sutiles de alteración pigmentaria parafoveal, reconocibles al analizar de forma conjunta las imágenes de fondo de ojo con la autofluorescencia²⁸.

En la toxicidad severa por HCQ, aparecería una zona ovoidea, en forma de anillo, de pérdida de EPR alrededor de la fovea²⁸ (maculopatía en ojo de buey). Este anillo suele empezar en la zona inferotemporal.

Angiografía fluoresceínica

Puede detectar defectos sutiles del EPR, pero al no ser más sensible que la AF, y tratarse de una prueba invasiva, no se recomienda como prueba de despistaje³⁴. Puede ser útil en el diagnóstico diferencial de otras maculopatías.

Rejilla de Amsler

Las primeras guías de la AAO aconsejaban su uso como alternativa al CV 10-2⁴⁷. Sin embargo, su resultado depende mucho de la habilidad del paciente para detectar cambios sutiles en la sensibilidad paracentral, por lo que no es aconsejable como prueba de despistaje rutinaria³⁴. Puede ser utilizada como una prueba complementaria, sin llegar a sustituir nunca al CV 10-2.

Test de colores

Puede estar alterado en fases precoces de la retinopatía por antipalúdicos. Sin embargo, no es específica de esta patología y puede aparecer en otras enfermedades maculares o del nervio óptico. Aunque por su fácil acceso en las consultas de oftalmología podría usarse como prueba complementaria, no se aconseja como prueba de despistaje rutinaria³⁴.

ERG

Es una prueba electrofisiológica que analiza la función global de toda la retina, por lo que no se altera en la retinopatía por antipalúdicos hasta fases muy avanzadas de la enfermedad³⁴. Por ello, no se recomienda como prueba de despistaje.

Podría tener su utilidad en pacientes asiáticos para evaluar la extensión del daño fuera de la mácula.

TD- OCT (OCT de dominio tiempo)

No tiene la resolución suficiente para detectar cambios precoces, por lo que no es útil como prueba de despistaje³².

Pruebas con posible utilidad en el futuro próximo

Angiografía por OCT (OCTA)

Es una prueba no invasiva basada en la tecnología SD-OCT y *en face* para el análisis de la microvasculatura retiniana y coroidea. Es una prueba de reciente aparición, por lo que su aplicación para el diagnóstico y despistaje de esta patología requiere de más estudios.

El plexo capilar superficial y la zona vascular foveal no se alteran en esta patología. El plexo profundo tampoco muestra alteraciones significativas. En caso de fases avanzadas de la enfermedad (con atrofia del EPR parafoveal), los cortes profundos pueden mostrar áreas de desaparición localizada de la coriocapilar, con la visualización anómala de vasos coroideos por efecto ventana⁴⁸.

Microperimetría

Es una prueba funcional no invasiva que combina la realización de un campo visual macular junto a la visualización simultánea de una retinografía del fondo de ojo. Por tanto, se obtiene una correlación exacta entre la patología retiniana y su alteración funcional⁴⁹. Permite evaluar de forma precisa la sensibilidad macular, el sitio y la estabilidad de la fijación.

En teoría, debería ser más útil y fiable que el CV 10-2, pero en la práctica resulta igualmente complicado de realizar por la fatiga y el tiempo necesario para realizarla³². En un estudio reciente, que pretendía analizar el valor de la perimetría en detectar retinopatía por HCQ precoz en niños con LES juvenil, se observó que no mostraba superioridad respecto al CV 10-2 ni a la SD-OCT⁵⁰.

En algunos estudios se ha detectado una reducción de la sensibilidad macular media en pacientes tratados con HCQ frente a pacientes sanos⁴⁹, incluso presentando ERG multifocal, SD-OCT, AF y CV normales⁵¹.

No obstante, hacen falta más estudios para determinar la sensibilidad y especificidad reales de esta técnica antes de utilizarla de forma generalizada como prueba de despistaje (fig. 15).

Figura 15. Microperimetría en paciente con retinopatía por cloroquina avanzada. Observamos como la disminución de la sensibilidad perifoveal es comparable al CV 10-2 (abajo a la izquierda).

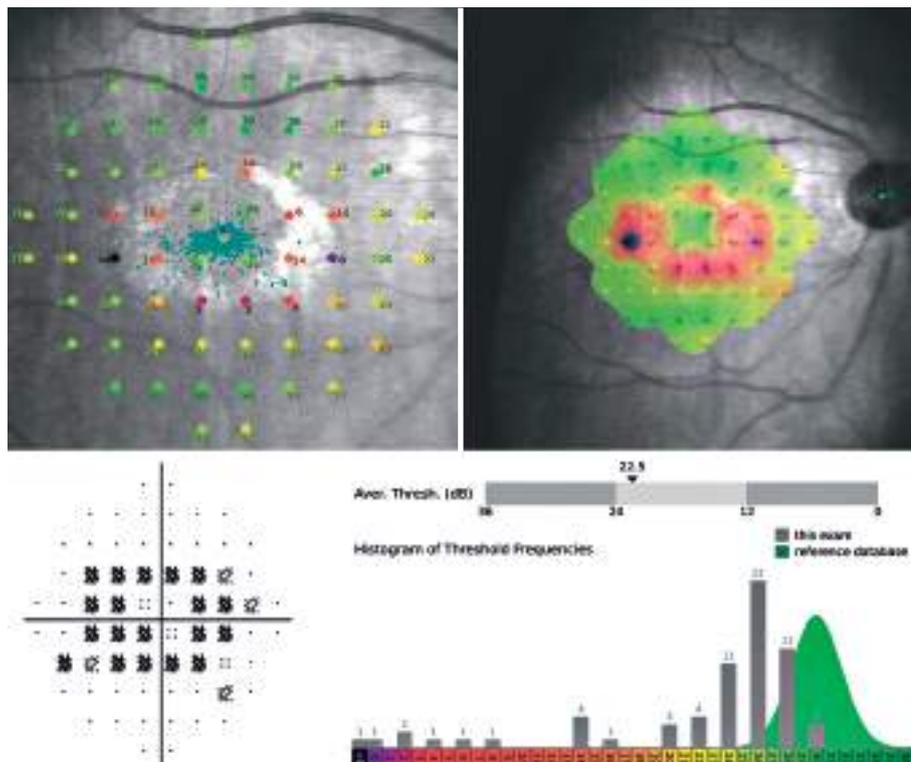


Imagen retiniana por óptica adaptativa

La tecnología de la óptica adaptativa permite, entre otras cosas, la evaluación de la densidad de fotorreceptores y su morfología. Se han identificado, con esta técnica, zonas parcheadas de pérdida de conos, siendo los conos residuales atípicos en pacientes con retinopatía por CQ⁵². Esta alteración estructural se correlaciona con el escotoma identificado en el CV.

Se trata de una técnica prometedora que proporciona una evidencia objetiva de daño estructural en la detección precoz de la retinopatía por HCQ. Sin embargo, con los actuales aparatos, resulta difícil distinguir el daño de un artefacto³².

De momento, su disponibilidad es muy limitada y queda reservada a la investigación, por lo que no es útil como prueba rutinaria de despistaje.

Despistaje de la retinopatía por antipalúdicos

Como hemos visto hasta ahora, la retinopatía por antipalúdicos es irreversible y el daño puede progresar después de suspender el tratamiento, por lo que resulta imprescindible reconocer la retinopatía en fases precoces, antes de producirse el daño en el EPR y que afecte a la agudeza visual. Tanto la CQ como su análogo, la HCQ (el más usado), tienen menos efectos secundarios que los corticoides o los inmunosupresores, alternativas a los antipalúdicos cuando estos están contraindicados. Por ello, es importante diagnosticar correctamente la retinopatía con la ayuda de varias pruebas antes de suspender un tratamiento con pocos efectos secundarios sistémicos y con el que la enfermedad de base pudiera estar controlada.

La Academia Americana de Oftalmología (AAO) ha propuesto desde 2002 diferentes guías para el despistaje de la retinopatía por antipalúdicos. Esta patología es considerada actualmente más frecuente que hace unos años, con una prevalencia global de 7,5%, por lo que estaría justificado el despistaje y monitorización de los pacientes tratados con estos fármacos. Además, la mayor parte de los centros oftalmológicos disponen de las pruebas necesarias para el diagnóstico precoz de la retinopatía.

Según las recomendaciones de la última revisión de la AAO, las pruebas de despistaje recomendadas serían el campo visual y la SD-OCT, reservando el ERG multifocal y la autofluorescencia para confirmar el daño y según su disponibilidad³² (tabla 4).

Tabla 4. Pruebas de despistaje³²

Pruebas de despistaje recomendadas (AAO 2016)

Pruebas primarias (realizar ambas)	- Campo visual 10-2 (24-2 o 30-2 en asiáticos) - SD-OCT
Otras pruebas objetivas (según necesidad)	- ERG multifocal - Autofluorescencia
Nuevas pruebas con posible utilidad en el futuro próximo	- Microperimetría - Imagen retiniana por óptica adaptativa - Angiografía por OCT (OCTA)

Pruebas de despistaje no recomendadas

Examen de fondo de ojo / retinografía de color

OCT de dominio tiempo (TD-OCT)

Angiografía fluoresceínica

ERG

Rejilla de Amsler

Test de colores

Electrooculograma (EOG)

En la tabla 5 diferenciamos entre las pruebas de despistaje subjetivas y objetivas.

Tabla 5. Pruebas de despistaje	
SUBJETIVAS	OBJETIVAS
Recomendadas	
Campo visual 10-2 (24-2 o 30-2 en asiáticos)	SD-OCT ERG multifocal Autofluorescencia
Con posible utilidad en un futuro próximo	
Microperimetría	Imagen retiniana por óptica adaptativa OCTA
No recomendadas	
Rejilla de Amsler Test de colores	Examen de fondo de ojo / retinografía de color OCT de dominio tiempo (TD-OCT) Angiografía fluoresceínica ERG Electrooculograma (EOG)

Primera visita de despistaje

Se recomienda realizar una exploración completa de la situación basal del paciente antes de introducir el fármaco o durante el primer año de tratamiento³².

Es importante realizar una exhaustiva exploración de la retina para descartar la presencia de un daño preexistente en la mácula que pudiera afectar a la interpretación posterior de las pruebas de despistaje. La presencia de alteraciones en el EPR macular (ej.: DMAE avanzada con zonas de atrofia geográfica) contraindicaría el uso de estos fármacos, ya que sería muy difícil discernir si las alteraciones que se producen son por el fármaco o por la progresión de la enfermedad de base. Sin embargo, la presencia de una DMAE incipiente con solo drusas no sería una contraindicación para el tratamiento con antipalúdicos.

También es aconsejable realizar un campo visual y una SD-OCT que nos sirvan como exploraciones basales para compararlas y detectar cambios con las futuras pruebas.

Esta visita es útil también para informar al paciente de la importancia del despistaje y alertar de los posibles síntomas que puedan percibir³². Es además recomendable aconsejar a los médicos internistas / reumatólogos / dermatólogos que han prescrito el fármaco y realizan el seguimiento de la enfermedad de base sobre la dosis adecuada del fármaco y la necesidad de ajustarla según los factores de riesgo asociados.

Visita de despistaje anual

Las guías de la AAO del 2016 recomiendan realizar una visita de despistaje anual a partir de los 5 años de tratamiento en pacientes que toman una dosis adecuada del fármaco y no presentan otros factores principales de riesgo asociado³². Si estos factores de riesgo estuvieran presentes, se deberían realizar visitas más frecuentes. Es importante comprobar en cada visita la dosis de fármaco (según el peso real) que está tomando el paciente, así como cambios en su condición sistémica (enfermedad renal, pérdida de peso o uso de tamoxifeno), que nos harían cambiar la frecuencia de las futuras revisiones oftalmológicas.

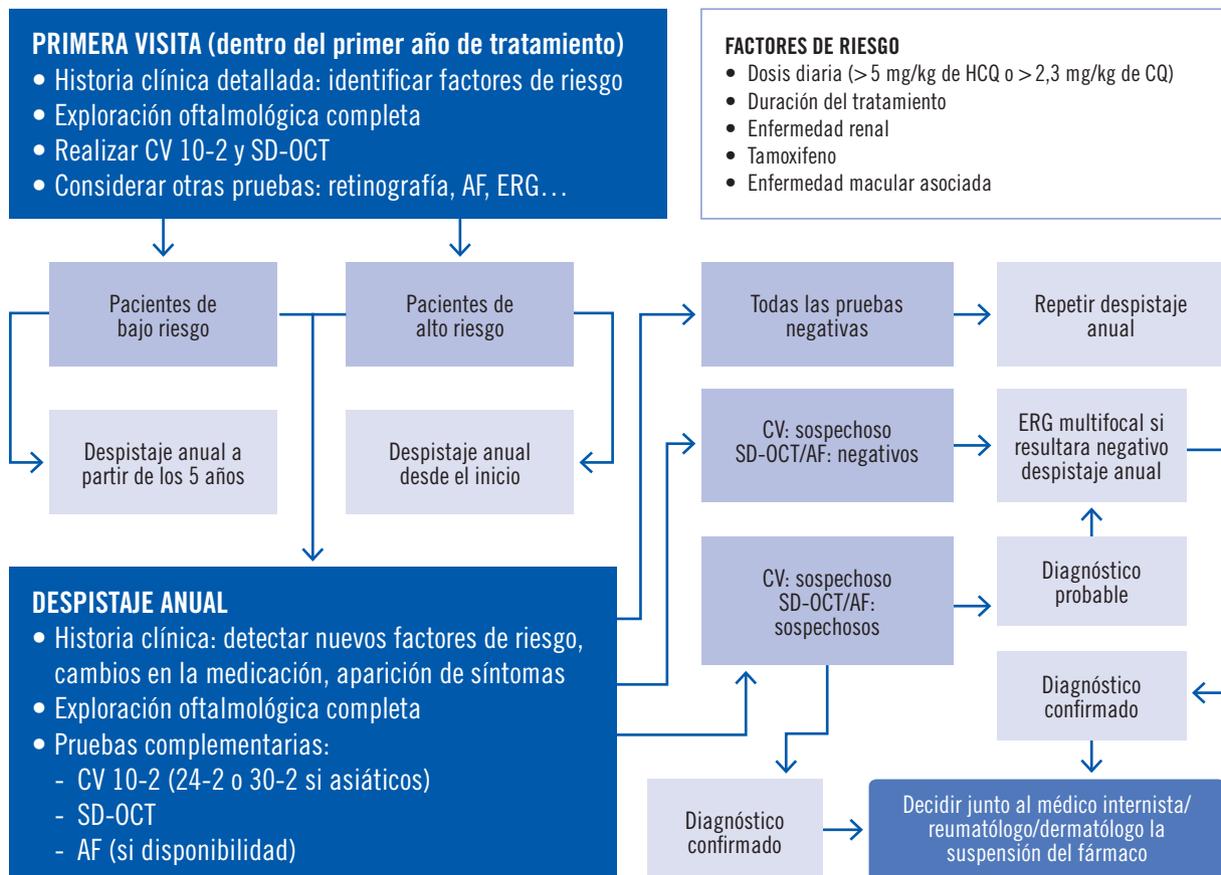
Otros autores consideran que esperar 5 años para iniciar las visitas anuales de despistaje puede ser inadecuado y optan por un despistaje anual desde la visita inicial³³. La razón es que durante 5 años la situación sistémica del paciente puede variar y pueden aparecer factores de riesgo que aumenten el riesgo de retinopatía.

La duración del despistaje es indefinida mientras se está tomando el fármaco.

Protocolo de despistaje

A continuación, proponemos un protocolo de despistaje según las recomendaciones de la AAO, revisadas en 2016 (fig. 16).

Figura 16.
Protocolo de despistaje de antipalúdicos^{4,32} (modificado).



Manejo de los pacientes con sospecha de retinopatía

Actualmente no existe ningún tratamiento efectivo para prevenir, tratar o reducir el riesgo de retinopatía por antipalúdicos, excepto la suspensión definitiva del fármaco. En pacientes con ciertas distrofias maculares o DMAE, se les puede aconsejar evitar la exposición excesiva al sol o tomar suplementos ricos en luteína y zeaxantina. Sin embargo, no se ha demostrado la utilidad de estas recomendaciones para los pacientes con riesgo de retinopatía por antipalúdicos.

Por tanto, el único tratamiento efectivo para detener o evitar la progresión de la toxicidad por estos fármacos es su suspensión definitiva. Sin embargo, sabemos que el daño podría progresar a pesar de suspender el tratamiento, por lo que es imprescindible el despistaje, como hemos visto, para detectar el daño lo más precoz posible.

Si el fármaco se suspende en estadios precoces (antes de que aparezca daño en el EPR), habría progresión durante un año aproximadamente. Sin embargo, si la retinopatía es avanzada y ya hay daño del EPR, la progresión dura mucho más tiempo y afecta de forma difusa a la mácula⁵³. Hay cierta evidencia de que la integridad de la membrana limitante externa (MLE) es un factor de buen pronóstico en la retinopatía por HCQ⁵⁴.

Si tenemos la sospecha de una “posible” toxicidad por HCQ, podemos decidir, siempre en consenso con el médico que ha indicado el tratamiento, suspender la administración del fármaco, si no supone importantes consecuencias para el control de su enfermedad de base, o realizar un seguimiento cada 3-6 meses hasta confirmar el diagnóstico.

Si, por otro lado, el diagnóstico de retinopatía por HCQ es “probable” o está confirmado, deberíamos suspender inmediatamente la administración del fármaco, en consenso con el médico prescriptor, explicándole al paciente el riesgo de seguir tomándolo. Si a pesar de esto, el paciente prefiere seguir tomando el fármaco por miedo a que se descontrola su enfermedad de base, debemos documentar que el paciente asume el riesgo de pérdida permanente de visión y debemos revisarlo más frecuentemente, cada 3 meses³⁴.

A continuación resumimos los signos de sospecha de retinotoxicidad observados en las pruebas de despistaje recomendadas por la AAO que nos plantearían suspender el fármaco.

Alteraciones en el CV

- Escotoma parafoveal superonasal
- Puntos de disminución de la sensibilidad o escotomas contiguos, y aquellos localizados en una zona anular entre los 2 y 8 grados del punto de fijación

Alteraciones en la SD-OCT

- Alteración focal parafoveal de las capas externas de la retina
- Alteración focal extramacular, cerca de arcadas, en asiáticos

ERG multifocal alterado

- Aumento de la ratio R1-R2 (amplitudes del anillo central-paracentral)
- Disminución de amplitud de la respuesta a nivel macular, siendo más severa a nivel parafoveal

Alteraciones en la AF

- Aumento de la autofluorescencia parafoveal
- Zonas de atrofia parafoveal (hipoautofluorescentes) del EPR
- En asiáticos estas alteraciones pueden aparecer extramaculares, cerca de las arcadas.

A no ser que el daño por toxicidad sea avanzado y obvio, las alteraciones del CV (prueba subjetiva) deberían ser confirmadas con al menos una prueba objetiva para confirmar el diagnóstico³².

Una vez suspendido el fármaco, se recomienda realizar una nueva evaluación a los 3 meses y después anualmente hasta que no se objetive progresión³⁴.

Conclusiones

Los antipalúdicos son fármacos muy útiles para el tratamiento de múltiples enfermedades reumatológicas y dermatológicas, entre otras. Actualmente la HCQ es el fármaco de elección por su mejor perfil de seguridad.

La retinopatía es el efecto secundario potencialmente más peligroso, porque si no se diagnostica precozmente puede dar lugar a una pérdida de visión irreversible. Su prevalencia global, anteriormente infraestimada, es de un 7,5% según el estudio epidemiológico más importante realizado hasta la fecha por Melles y colaboradores. Esta prevalencia aumenta por la presencia de algunos factores de riesgo, siendo los más importantes: la dosis diaria de fármaco, la duración del tratamiento, la enfermedad renal, la maculopatía preexistente y el uso concomitante de tamoxifeno.

La retinopatía puede progresar a pesar de suspender el tratamiento, por lo que resulta imprescindible diagnosticarla en etapas precoces antes de producir daño del EPR. Por tanto, es importante realizar un despistaje adecuado. Las recomendaciones de la AAO, revisadas en 2016, aconsejan una primera visita oftalmológica antes o en el primer año de inicio del tratamiento, y después anualmente a partir de los cinco años, siempre y cuando no haya otros factores de riesgo asociados. El CV 10-2, como prueba subjetiva, y la SD-OCT, AF y ERG multifocal son las pruebas complementarias más recomendadas para el despistaje. Sin embargo, en un futuro próximo podrían ser útiles la OCTA, la microperimetría y las imágenes retinianas obtenidas por óptica adaptativa.

En caso de confirmarse la retinopatía es preciso suspender el tratamiento, siempre en consenso con el médico prescriptor, y seguir revisando al paciente hasta que el daño se estabilice.

Bibliografía

1. Wallace DJ. *The history of antimalarials*. Lupus 1996; 5: S2-3.
2. Van Beek MJ, Piette WW. *Antimalarials*. Dermatol Clin 2001; 19: 147-60.
3. Rodriguez Caruncho C, Bielsa Marsol I. *Antimalarials in Dermatology: mechanism of action, indications, and side effects*. Actas Dermo-sifiliográficas 2014; 105 (3): 243-52.
4. Yusuf IH, Sharma S, Luqmani R, Downes SM. *Hydroxychloroquine retinopathy*. Eye 2017; 31: 828-45.
5. *Los antimaláricos en Reumatología*. Sociedad Española de Reumatología. Monografía 30. Disponible en <http://www.ser.es/ArchivosDESCARGABLES/Folletos/30.pdf>.
6. Ducharme J, Farinotti R. *Clinical pharmacokinetics and metabolism of chloroquine. Focus on recent advancements*. Clin Pharmacokinet 1996; 3: 257-74.
7. Krishnna S, White NJ. *Pharmacokinetics of quinine, chloroquine and amodiaquine. Clinical implications*. Clin Pharmacokinet 1996; 30: 263-99.
8. Costedoat-Chalumeau N, Dunogue B, Morel N, Le Guern V, Guettrot-Imbert G. *Hydroxychloroquine: a multifaceted treatment in lupus*. Presse Med 2014; 43: e167- e180.
9. Ancinova V, Pazourekova S, Lucova M, Perecko T, Mihalova D, Bauerova 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: 175-81.
10. Stelton CR, Connors DB, Walia SS, Walia HS. *Hydrochloroquine retinopathy: characteristic presentation with review of screening*. Clin Rheumatol 2013; 32 (6): 895-8.
11. Poklepovic A, Gewirtz DA. *Outcome of early clinical trials of the combination of hydroxychloroquine with chemotherapy in cancer*. Autophagy 2014; 10: 1478-80.
12. Cook KL, Warri A, Soto-Pantoja DR, Clarke PA, Cruz MI, Zwart A, et al. *Hydroxychloroquine inhibits autophagy to potentiate antiestrogen responsiveness in ER+ breast cancer*. Clin Cancer Res 2014; 20: 3222-32.
13. Wiqcek MP, Bobrowska-Snarska D, Lubinski W, et al. *What is new in recommendations on Ophthalmological screening in patients treated with chloroquine and hydroxychloroquine? Update and literature review*. Nigerian Journal of Clinical practice 2017; 20 (8): 919-23.

14. www.vademecum.es/medicamento-dolquine_38390.
15. Leroux M, Desveaux C, Parcevaux M, Julliac B, Gouyon JB, Dallay D, et al. *Impact of hydroxychloroquine on preterm delivery and intrauterine growth restriction in pregnant women with systemic lupus erythematosus: a descriptive cohort study*. *Lupus* 2015; 24: 1384-91.
16. Dosso A, Rungger-Brändle E. *In vivo confocal microscopy in hydroxychloroquine-induced keratopathy*. *Graefes Arch Exp Ophthalmol* 2007; 245: 318-20.
17. Hirst LW, Sanborn G, Green WR, Miller NR, Health WD. *Amidochloroquine ocular changes*. *Arch Ophthalmol* 1982; 100: 1300-4.
18. Mavrikakis I, Sfikakis PP, Mavrikakis E, et al. *The incidence of irreversible retinal toxicity in patients treated with hydroxychloroquine: a reappraisal*. *Ophthalmology* 2003; 110 (7): 1321-6.
19. Levy GD, Munz SJ, Paschal J, Cohen HB, et al. *Incidence of hydroxychloroquine retinopathy in 1207 patients in a large multicenter outpatient practice*. *Arthritis Rheum* 1997; 40 (8): 1482-6.
20. Melles R, Marmor MF. *The risk of toxic retinopathy in patients on long-term hydroxychloroquine therapy*. *JAMA Ophthalmol* 2014; 132 (12): 1453-60.
21. Bernstein HN. *Ophthalmic considerations and testing in patients receiving long-term antimalarial therapy*. *Am J Med* 1983; 75: 25e34.
22. Bernstein HN. *Ocular safety of hydroxychloroquine*. *Ann Ophthalmol* 1991; 23: 292e6.
23. Payen JF, Baker Hubbard III G, Aberg TM, Yan J. *Clinical characteristics of hydroxychloroquine retinopathy*. *BR J Ophthalmol* 2011; 95: 245-50.
24. Kellner S, Weinitz S, Farmand G, Kellner U. *Cystoid macular oedema and epiretinal membrane formation during progression of chloroquine retinopathy after drug cessation*. *Br J Ophthalmol* 2014; 98: 200-6.
25. Ryan SJ, Schachat AP. *Ryan Retina*. 2009. 108: 1646-8.
26. Geamanu A, Popa-Cherecheanu A, Marinescu B, et al. *Retinal toxicity associated with chronic exposure to hydroxychloroquine and its ocular screening*. *Review*. *Journal of Medicine and Life* 2014; 7 (3): 322-6.
27. Rosenthal AR, Kolb H, Bergsma D, Huxsoll D, Hopkins JL. *Chloroquine retinopathy in the rhesus monkey*. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1978; 17: 1158-75.

- 28.** Marmor MF. *Comparison of screening procedures in hydroxychloroquine toxicity.* Arch Ophthalmol 2012; 130: 461-9.
- 29.** Ahn SJ, Ryu SJ, Joung JY, Lee BR. *Choroidal Thinning Associated with Hydroxychloroquine Retinopathy.* Am J Ophthalmol 2017; 183: 56-64.
- 30.** Xu C, Zhu L, et al. *Chloroquine and hydroxychloroquine are novel inhibitors of human organic anion transporting polypeptide 1A2.* J Pharm Sci 2016; 105: 884-90.
- 31.** Khortagen NM, Bastiaans J, et al. *Chloroquine and hydroxychloroquine increase Retinal Pigment Epithelial Layer permeability.* J Biochem Mol Toxicol 2015; 29: 299-304.
- 32.** Marmor MF, Kellner U, Lai TYLyons JS, Mieler WF. *Recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy (2016 Revision).* Ophthalmology 2016; 123: 1386-94.
- 33.** Murray JJ, Lee MS. Re: Marmor, et al. *American Academy of Ophthalmology Statement: Recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy (2016 Revision).* Ophthalmology 2017; 124: e28-e29.
- 34.** Marmor MF, Kellner U, Lai TYLyons JS, Mieler WF. *Revised recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy.* Ophthalmology 2011; 118: 415-22.
- 35.** Nayfield SG, Gorin MB. *Tamoxifen-associated eye disease. A review.* J Clin Oncol 1996; 14: 1018-26.
- 36.** Leung LS, Neal JW, et al. *Rapid onset of retinal toxicity from high-dose hydroxychloroquine given for cancer therapy.* Am J Ophthalmol 2015; 160: 799-850.e1.
- 37.** Navajas EM, Krema H, et al. *Retinal toxicity of high-dose hydroxychloroquine in patients with chronic graft-versus-host disease.* Can J Ophthalmol 2015; 50: 442-50.
- 38.** Lee Y, Vinayagamoorthy N, Han K, et al. *Association of polymorphisms of cytochrome P450 2D6 with hydroxychloroquine levels in patients with systemic lupus erythematosus.* Arthritis Rheumatol 2016; 68: 184-90.
- 39.** Melles RB, Marmor MF. *Pericentral retinopathy and racial differences in hydroxychloroquine toxicity.* Ophthalmology 2015; 122: 110-6.
- 40.** Browning DJ, Lee C. *Scotoma analysis of 10-2 visual field testing with a white target in screening for hydroxychloroquine retinopathy.* Clin Ophthalmol 2015; 9: 943-52.

- 41.** Asensio-Sánchez VM. *SD-OCT como prueba de detección en retinopatía por hidroxiclороquina: el "signo del platillo volante"*. Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología 2015; 90 (7): 338-40.
- 42.** Kan E, Yakar K, et al. *Macular ganglio cell-inner plexiform layer thickness for detection of early retinal toxicity of hidroxycloquina*. Int Ophthalmol 2017 Jul 10. doi: 10.1007/s10792-017-0635-y.
- 43.** Cukras C, Huynh N, et al. *Subjective and objective screening tests for hydroxycloquina toxicity*. Ophthalmology 2015; 122: 356-66.
- 44.** Lai TY, Ngai JW, Chan WM, Lam DS. *Visual field and multifocal electroretinography and their correlations in patients on hydroxycloquina therapy*. Doc Ophthalmol 2006; 112: 177-87.
- 45.** Tsang AC, Ahmadi PS, Virgili G, et al. *Hydroxycloquina and cloquina retinopathy: a systematic review evaluating electroretinogram as a screening test*. Ophthalmology 2015; 122: 1239-51.e4.
- 46.** Kellner U, Kellner S, Weinitz S. *Chloroquina retinopathy: lipofuscin- and melanin-related fundus autofluorescence, optical coherence tomography and multifocal electroretinography*. Doc Ophthalmol 2008; 116: 119-27.
- 47.** Marmor MF, Carr RE, Easterbook M, et al. *Recommendations on screening for cloquina and hydroxycloquina retinopathy*. Ophthalmology 2002; 109: 1377-82.
- 48.** Kam J, Zhang Q, Lin J, et al. *Optical coherence tomography based microangiography findings in hydroxycloquina toxicity*. Quant Imaging Med Surg 2016; 6 (2): 178-83.
- 49.** Martinez-Costa L, Victoria Ibañez M, Murcia-Bello C, et al. *Use of microperimetry to evaluate hydroxycloquina and cloquina retinal toxicity*. Canadian Journal Ophthalmology 2013; 48: 400-5.
- 50.** Youssef MM, El-Fayoumi D, Sidky MK, Hegazy AI, Marzouk H, Eltanamly RM. *Value of Microperimetry in Detecting Early Retinal Toxicity of Hydroxycloquina in Children with Juvenile Systemic Lupus Erythematosus*. Ophthalmologica 2017; 237 (3): 180-4.
- 51.** Molina-Martin A, Pinedo DP, Perez-Cambrodi RJ. *Decreased perifoveal sensitivity detected by microperimetry in patients using hydroxycloquina and without visual field and fundoscopic anomalies*. J Ophthalmol 2015; 2015: 437271.
- 52.** Bae EJ, Kim KR, Tsang SH, et al. *Retinal damage in cloquina maculopathy, revealed by high resolution imaging: a case report utilizing adaptive optics scanning laser ophthalmoscopy*. Korean J Ophthalmol 2014; 28: 100-7.

53. 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.* IOVS 2015; 56 (5): 3415-26.

54. Mititelu M, Wrong BJ, Brenner M, et al. *Progression of hydroxychloroquine toxic effects after drug therapy cessation: new evidence from multimodal imaging.* JAMA Ophthalmol 2013; 131: 1187-97.

NOMBRE DEL MEDICAMENTO: Duokopt 20 mg/ml + 5 mg/ml colirio en solución. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** Cada mililitro contiene 22,25 mg de dorzolamida hidrócloro correspondiente a 20 mg de dorzolamida y 6,83 mg de timolol maleato correspondiente a 5 mg de timolol. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección *Lista de excipientes*. **FORMA FARMACÉUTICA:** Colirio en solución. Solución transparente incolora a ligeramente amarillenta, con un pH entre 5,3 y 5,9, y una osmolaridad de 240-300 mOsmol/kg. **DATOS CLÍNICOS: Indicaciones terapéuticas:** Este medicamento está indicado en el tratamiento de la presión intraocular elevada (PIO) en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o glaucoma pseudoexfoliativo cuando la monoterapia con un betabloqueante tóxico no es suficiente. **Posología y forma de administración:** Posología: La dosis es una gota de Duokopt dos veces al día en el saco conjuntival del ojo u ojos afectados. **Este medicamento es una solución estéril que no contiene conservantes.** Población pediátrica: No se ha establecido la eficacia de la formulación combinada dorzolamida/timolol en pacientes de 0 a 18 años de edad. No se ha establecido la seguridad en niños de edades comprendidas entre los 0 y los 2 años de edad (para información relativa a la seguridad en pacientes pediátricos ≥ 2 y < 6 años). Forma de administración: Si se está utilizando otro medicamento oftálmico tóxico, Duokopt y este otro medicamento deben administrarse al menos con diez minutos de diferencia. Se debe instruir a los pacientes para evitar que la punta del recipiente dispensador entre en contacto con los ojos o con las estructuras que los rodean. También se debe informar a los pacientes de que las soluciones oftálmicas, si no se manipulan adecuadamente, pueden contaminarse con bacterias comunes causantes de infecciones oculares. La utilización de soluciones contaminadas puede dar lugar a trastornos oculares graves y la subsiguiente pérdida de la visión. Se debe informar a los pacientes de las siguientes instrucciones de uso: Antes de utilizar el medicamento por primera vez, deben asegurarse de que el precinto de seguridad está intacto. Después, tienen que arrancar el precinto de seguridad para abrir el frasco. 1. Antes de cada uso, los pacientes deben lavarse bien las manos y sacar el tapón del extremo del frasco. Deben evitar el contacto de los dedos con la punta del frasco. Tienen que presionar hacia abajo varias veces con el frasco boca abajo, a fin de activar el mecanismo de bombeo hasta que aparezca la primera gota. Este proceso solamente es necesario efectuarlo la primera vez de utilización del frasco y no es necesario repetirlo en las siguientes administraciones. 2. Deben colocar el pulgar en la pestaña de la parte superior del frasco y el índice en la base del mismo. A continuación, tienen que colocar el dedo medio en la segunda pestaña de la base del frasco. Han de sostener el frasco boca abajo. 3. Para utilizarlo, deben inclinar la cabeza ligeramente hacia atrás y sostener el frasco gotero en posición vertical sobre su ojo. Con el dedo índice de la otra mano, tienen que tirar del párpado inferior ligeramente hacia abajo. El espacio creado se llama saco conjuntival inferior. Deben evitar el contacto de la punta del frasco con los dedos o los ojos. Para aplicar una gota en el saco conjuntival inferior del (de los) ojo(s) afectado(s), han de presionar brevemente, pero con firmeza, el frasco. Debido a que la dosificación es automática, se libera exactamente una gota en cada bombeo. Si la gota no cae, deben agitar suavemente el frasco con el fin de eliminar la gota restante de la punta. En este caso, tienen que repetir el paso 3. 4. Cuando se hace oclusión nasolacrimal o se cierran los párpados durante dos minutos, se reduce la absorción sistémica. Esto puede dar lugar a una disminución en las reacciones adversas sistémicas y a un aumento en la actividad local. 5. Inmediatamente después de su uso, deben cerrar la punta del frasco con el capuchón. **Contraindicaciones:** Duokopt está contraindicado en pacientes con: Hipersensibilidad a uno o a los dos principios activos, o a alguno de los excipientes incluidos en la sección *Lista de excipientes*; enfermedad reactiva aérea, incluyendo asma bronquial o antecedentes de asma bronquial, o enfermedad obstructiva crónica grave; bradicardia sinusual, síndrome del nodo sinusal enfermo, bloqueo sinuauricular, bloqueo aurículoventricular de segundo o tercer grado no controlado con marcapasos, insuficiencia cardíaca manifiesta, choque cardiogénico; insuficiencia renal grave (CrCl < 30 ml/min) o acidosis hiperclorémica. Estas contraindicaciones están basadas en los principios activos y no son exclusivas de la combinación. **Advertencias y precauciones especiales de empleo:** Efectos sistémicos: Aunque se trate de una aplicación tópica, timolol se absorbe sistémicamente. Debido al componente betaadrenérgico, timolol, pueden ocurrir los mismos tipos de reacciones adversas cardiovasculares, pulmonares y otras, que las que se presentan con los bloqueantes betaadrenérgicos sistémicos. La incidencia de reacciones adversas sistémicas después de la administración oftálmica tóxica es más baja que para la administración sistémica. Para reducir la absorción sistémica, ver sección *Posología y forma de administración*. Reacciones cardiovasculares/respiratorias: **Trastornos cardíacos:** Se debe valorar críticamente en pacientes con enfermedades cardiovasculares (p. ej., cardiopatía coronaria, angina de Prinzmetal e insuficiencia cardíaca) y terapia hipotensora con betabloqueantes, y se debe considerar la terapia con otros ingredientes activos. Se debe vigilar en pacientes con enfermedades cardiovasculares signos de deterioro de estas enfermedades y de reacciones adversas. Debido a su efecto negativo en el tiempo de conducción, los betabloqueantes deben ser dados solamente con precaución a pacientes con bloqueo cardíaco de primer grado. **Trastornos vasculares:** Se debe tratar con precaución a los pacientes con alteración/trastornos circulatorios periféricos graves (p. ej., formas graves de la enfermedad de Raynaud o síndrome de Raynaud). **Trastornos respiratorios:** Se han notificado reacciones respiratorias, incluyendo muerte, debido a broncoespasmos en pacientes con asma después de la administración de algunos betabloqueantes oftálmicos. Duokopt se debe utilizar con precaución en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica leve/moderada (EPOC) y solo si el beneficio potencial supera el riesgo potencial. Insuficiencia hepática: Este medicamento no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática y, por lo tanto, se debe utilizar con precaución en estos pacientes. Insuficiencia renal: No ha sido estudiado el uso de este medicamento en pacientes que sufren insuficiencia renal, por tanto, se debe utilizar con precaución en estos pacientes. Ver sección *Contraindicaciones*. Inmunología e hipersensibilidad: A pesar de ser de aplicación tópica, este medicamento puede ser absorbido sistémicamente. La dorzolamida contiene un grupo sulfonamido, lo cual ocurre también en las sulfonamidas. Por lo tanto, con la administración tópica, se pueden presentar el mismo tipo de reacciones adversas que se presentan con la administración sistémica de sulfamidas, incluyendo reacciones graves, como el síndrome Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. En caso de ocurrir signos de reacciones graves o de hipersensibilidad, debe interrumpirse el uso de este preparado. Con el uso de este medicamento se han observado efectos adversos oculares locales, similares a los observados con colirios de dorzolamida hidrócloro. Si se producen dichas reacciones, se debe considerar la interrupción del tratamiento con Duokopt. **Reacciones anafilácticas:** Durante la administración de betabloqueantes, los pacientes con historia de alergia o antecedentes de reacciones anafilácticas graves a diversos alérgenos pueden ser más reactivos a la exposición repetida a estos alérgenos y pueden no responder a las dosis habituales de adrenalina utilizadas para tratar las reacciones anafilácticas. Tratamiento concomitante: **Efectos adicionales de la inhibición de la anhidrasa carbónica:** La terapia con inhibidores orales de la anhidrasa carbónica ha sido asociada con urolitiasis como consecuencia de alteraciones ácido-base, especialmente en pacientes con antecedentes de cálculo renal. Aunque no se han observado alteraciones del equilibrio ácido-base con la formulación combinada de dorzolamida/timolol con conservantes, se ha notificado urolitiasis con baja frecuencia. Dado que Duokopt contiene un inhibidor tóxico de la anhidrasa carbónica que se absorbe sistémicamente, los pacientes con antecedentes de cálculo renal pueden tener un riesgo mayor de padecer urolitiasis mientras usan este medicamento. **Otros agentes betabloqueantes:** El efecto sobre la presión intraocular o los efectos conocidos de los betabloqueantes sistémicos pueden potenciarse si timolol se administra a pacientes que ya reciben un betabloqueante sistémico. La respuesta de estos pacientes debe ser estrechamente observada. No está recomendado el uso de dos bloqueantes betaadrenérgicos tóxicos (ver sección *Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*). No se recomienda el uso de dorzolamida e inhibidores orales de la anhidrasa carbónica. Retirada del tratamiento: Como con betabloqueantes sistémicos, cuando sea necesario suspender el timolol oftálmico en pacientes con enfermedad cardíaca coronaria, el tratamiento debe ser retirado de forma gradual. Efectos adicionales del bloqueo beta: **Hipoglucemia/diabetes:** Los betabloqueantes deben ser administrados con precaución en pacientes sujetos a hipoglucemia espontánea o a pacientes con diabetes lábil, dado que los betabloqueantes pueden enmascarar los signos y síntomas de la hipoglucemia aguda. Los betabloqueantes pueden, también, enmascarar los signos de hipertiroidismo. Una retirada brusca de la terapia betabloqueante puede dar lugar a un empeoramiento de los síntomas. **Anestesia quirúrgica:** Las preparaciones oftálmicas betabloqueantes pueden bloquear los efectos betaagonista sistémicos, p. ej. de la adrenalina. Se debe informar al anestesiista si el paciente está utilizando timolol. La terapia con betabloqueantes puede agravar los síntomas de miastenia gravis. Efectos oculares: El tratamiento de pacientes con glaucoma agudo de ángulo cerrado requiere intervenciones terapéuticas además de los agentes hipotensores oculares. Este medicamento no ha sido estudiado en pacientes con glaucoma agudo de ángulo cerrado. Se han notificado casos de edema corneal y descompensación corneal irreversible en pacientes con defectos corneales crónicos preexistentes y/o historia de cirugía intraocular mientras usaban dorzolamida. Existe un incremento potencial de desarrollar edema corneal en pacientes con un recuento bajo de células de endotelio. Se deben tomar precauciones al prescribir Duokopt a este grupo de pacientes. **Desprendimiento coroidal:** Se ha notificado desprendimiento coroidal con la administración de tratamientos supresores acuosos (p. ej., timolol, acetazolamida) después de los procedimientos de filtración. **Enfermedades corneales:** Los betabloqueantes oftálmicos pueden inducir sequedad de ojos. Los pacientes con enfermedades corneales deben ser tratados con precaución. Al igual que con el uso de otros fármacos antiangulosos, se ha notificado una disminución en la respuesta a timolol maleato oftálmico después de su uso prolongado en algunos pacientes. No obstante, en ensayos clínicos en los cuales se hizo un seguimiento a 164 pacientes durante al menos tres años, no se observó ninguna diferencia significativa en la presión intraocular media después de la estabilización inicial. Utilización de lentes de contacto: Este medicamento no se ha estudiado en pacientes usuarios de lentes de contacto. Uso en deportistas: Este medicamento contiene timolol, que puede producir un resultado positivo en las pruebas de control de dopaje. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:** No se han realizado estudios específicos de interacción medicamentosa con Duokopt. En un estudio clínico, se utilizó la formulación dorzolamida/timolol conjuntamente con los siguientes tratamientos sistémicos sin que hubiesen evidencias de interacciones adversas: inhibidores de la ECA, bloqueantes de los canales de calcio, diuréticos, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, incluyendo ácido acetilsalicílico, y hormonas (p. ej., estrógenos, insulina, tiroxina). Cuando se administra la solución betabloqueante oftálmica de forma concomitante con bloqueantes de los canales de calcio, medicamentos causantes de depleción de las catecolaminas o agentes bloqueantes betaadrenérgicos, antiarrítmicos (como amiodarona), glucosídeos digitales, parasimpaticomiméticos, guanetidina, narcóticos e inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO), existe la posibilidad de que se produzcan efectos aditivos que resultan en hipotensión y/o marcada bradicardia. Durante el tratamiento combinado con inhibidores del CYP2D6 (p. ej., quinidina, fluoxetina, paroxetina) y timolol, se ha notificado un betabloqueante sistémico potenciado (p. ej., disminución de la frecuencia cardíaca, depresión). Aunque la formulación de dorzolamida/timolol con conservantes por sí sola tiene un efecto escaso o nulo sobre el tamaño de la pupila, ocasionalmente

se ha comunicado midriasis como resultado del uso concomitante de betabloqueantes oftálmicos y adrenalina (epinefrina). Los betabloqueantes pueden aumentar el efecto hipoglucémico de los fármacos antihipertensivos. Los agentes bloqueantes betaadrenérgicos orales pueden exacerbar la hipertensión rebote que puede acompañar a la retirada de la clonidina. **Fertilidad, embarazo y lactancia:** Embarazo: Duokopt no se debe utilizar durante el embarazo. Dorzolamida: No se dispone de datos clínicos adecuados en embarazos expuestos. En conejos, dorzolamida produjo efectos teratogénicos a dosis maternotóxicas (ver sección *Periodo de validez*). Timolol: No existen datos adecuados sobre el uso de timolol en mujeres embarazadas. No se debe utilizar timolol durante el embarazo a menos que sea claramente necesario. Para reducir la absorción sistémica, ver sección *Posología y forma de administración*. Los estudios epidemiológicos no han revelado efectos de malformación, pero muestran un riesgo de retraso en el crecimiento intrauterino cuando se administran betabloqueantes por vía oral. Además, cuando los betabloqueantes han sido administrados hasta el parto se han observado en los neonatos los signos y síntomas de los betabloqueantes (p. ej., bradicardia, hipotensión, dificultad respiratoria e hipoglucemia). Si se administra este medicamento hasta el parto, el neonato debe ser cuidadosamente monitorizado durante los primeros días de vida. Lactancia: Se desconoce si la dorzolamida se excreta en la leche materna. En ratas lactantes a las que se les administraba dorzolamida, se apreció un descenso en la ganancia de peso de la prole. Los betabloqueantes se excretan en la leche materna. Sin embargo, a las dosis terapéuticas de timolol en colirio en solución no es probable que estuvieran presentes, en la leche materna, suficientes cantidades como para producir síntomas clínicos de betabloqueantes en lactantes. Para reducir la absorción sistémica, ver sección *Posología y forma de administración*. No se recomienda la lactancia si se requiere el tratamiento con Duokopt. Fertilidad: Se dispone de datos para cada sustancia activa, pero no en la combinación fija de dorzolamida hidrócloro y timolol maleato. Sin embargo, a las dosis terapéuticas de este medicamento en colirio en solución, no se esperan efectos en la fertilidad. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. La influencia de Duokopt sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante; como en otros medicamentos oftálmicos, la instilación de gotas en el ojo puede causar visión borrosa transitoria. Hasta que esto no se haya resuelto, los pacientes no deben conducir o manejar máquinas. **Reacciones adversas:** En un estudio clínico para la formulación combinada de dorzolamida/timolol sin conservantes, las reacciones adversas observadas fueron coincidentes con las observadas previamente con la formulación combinada de dorzolamida/timolol con conservantes, dorzolamida hidrócloro y/o timolol maleato. En el curso de los ensayos clínicos, 1.035 pacientes fueron tratados con la formulación combinada de dorzolamida/timolol con conservantes. Alrededor del 2,4 % de todos los pacientes interrumpieron el tratamiento con este medicamento debido a reacciones adversas oculares locales, y aproximadamente el 1,2 % de todos los pacientes lo interrumpieron por reacciones adversas locales que sugerían la presencia de alergia o hipersensibilidad (como inflamación del párpado y conjuntivitis). En un estudio comparativo, doble ciego, a dosis repetida, la formulación combinada de dorzolamida/timolol sin conservantes ha demostrado tener un perfil de seguridad similar a la formulación combinada de dorzolamida/timolol con conservantes. El timolol se absorbe en la circulación sistémica. Esto puede causar reacciones adversas similares a las que aparecen con agentes betabloqueantes sistémicos. La incidencia de reacciones adversas sistémicas después de la administración oftálmica tóxica es más baja que para la administración sistémica. Las siguientes reacciones adversas han sido notificadas con la formulación de dorzolamida/timolol sin conservantes o alguno de sus componentes, bien durante ensayos clínicos o durante la experiencia postcomercialización. **Los acontecimientos adversos, según su frecuencia, como se describe a continuación: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) y raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).** Clasificación de órganos del sistema (MedDRA): **Trastornos del sistema inmunológico:** *Formulación combinada de dorzolamida/timolol sin conservantes:* Raras: signos y síntomas de reacciones alérgicas sistémicas, incluyendo angioedema, urticaria, prurito, erupción, anafilaxia. *Formulación de timolol maleato, colirio en solución.* Raras: signos y síntomas de reacciones alérgicas, incluyendo angioedema, urticaria, erupción generalizada y localizada, anafilaxia. Frecuencia no conocida: prurito. **Trastornos del metabolismo y de la nutrición:** *Formulación de timolol maleato, colirio en solución.* Frecuencia no conocida: hipoglucemia. **Trastornos psiquiátricos:** *Formulación de timolol maleato, colirio en solución.* Poco frecuentes: depresión. Raras: insomnio, pesadillas, pérdida de memoria. **Trastornos del sistema nervioso:** *Formulación de dorzolamida hidrócloro, colirio en solución.* Frecuentes: cefalea. Raras: mareos, parestesia. *Formulación de timolol maleato, colirio en solución.* Frecuentes: cefalea. Poco frecuentes: mareos, síncope. Raras: parestesia, aumento en los síntomas y signos de miastenia gravis, disminución de la libido, accidente cerebrovascular, isquemia cerebral. **Trastornos oculares:** *Formulación combinada de dorzolamida/timolol sin conservantes:* Muy frecuentes: ardor y escozor. Frecuentes: inyección conjuntival, visión borrosa, erosión corneal, prurito ocular, lagrimeo. *Formulación de dorzolamida hidrócloro, colirio en solución.* Frecuentes: inflamación del párpado, irritación del párpado. Poco frecuentes: iridociclitis. Raras: irritación con enrojecimiento, dolor, costras en el párpado, miopía transitoria (que se resuelve al suspender el tratamiento), edema corneal, hipotonia ocular, desprendimiento coroidal (después de la cirugía de filtración). Frecuencia no conocida: sensación de cuerpo extraño en el ojo. *Formulación de timolol maleato, colirio en solución.* Frecuentes: signos y síntomas de irritación ocular, incluyendo blefaritis, queratitis, disminución de la sensibilidad corneal y ojos secos. Poco frecuentes: trastornos visuales como cambios refractivos (debido al abandono del tratamiento miótico en algunos casos). Raras: ptosis, diplopia, desprendimiento coroidal después de la cirugía de filtración (ver *Advertencias y precauciones especiales de empleo*). Frecuencia no conocida: picor, lagrimeo, enrojecimiento, visión borrosa, erosión corneal. **Trastornos del oído y del laberinto:** *Formulación de timolol maleato, colirio en solución.* Raras: tinnitus. **Trastornos cardíacos:** *Formulación de timolol maleato, colirio en solución.* Poco frecuentes: bradicardia. Raras: dolor torácico, palpitaciones, edema, arritmia, insuficiencia cardíaca congestiva, parada cardíaca, bloqueo cardíaco. Frecuencia no conocida: bloqueo aórtico/ventricular, insuficiencia cardíaca. **Trastornos vasculares:** *Formulación de timolol maleato, colirio en solución.* Raras: hipotensión, claudicación, fenómeno de Raynaud, manos y pies fríos. **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:** *Formulación combinada de dorzolamida/timolol sin conservantes.* Frecuentes: sinusitis. Raras: respiración entrecortada, insuficiencia respiratoria, rinitis, raramente broncoespasmo. *Formulación de dorzolamida hidrócloro, colirio en solución.* Raras: epistaxis. Frecuencia no conocida: disnea. *Formulación de timolol maleato, colirio en solución.* Poco frecuentes: disnea. Raras: broncoespasmo (predominante en pacientes con enfermedad broncoespástica preexistente), insuficiencia respiratoria, tos. **Trastornos gastrointestinales:** *Formulación combinada de dorzolamida/timolol sin conservantes.* Muy frecuentes: dispepsia. *Formulación de dorzolamida hidrócloro, colirio en solución.* Frecuentes: náuseas. Raras: irritación de garganta, boca seca. *Formulación de timolol maleato, colirio en solución.* Poco frecuentes: náuseas, dispepsia. Raras: diarrea, boca seca. Frecuencia no conocida: disgeusia, dolor abdominal, vómitos. **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** *Formulación combinada de dorzolamida/timolol sin conservantes.* Raras: dermatitis de contacto, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica. *Formulación de dorzolamida hidrócloro, colirio en solución.* Raras: erupción cutánea. *Formulación de timolol maleato, colirio en solución.* Raras: alopecia, erupción psoriasisiforme o exacerbación de psoriasis. Frecuencia no conocida: erupción cutánea. **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** *Formulación de timolol maleato, colirio en solución.* Raras: lumbos espatismos sistémicos. Frecuencia no conocida: migraña. **Trastornos renales y urinarios:** *Formulación combinada de dorzolamida/timolol sin conservantes.* Poco frecuentes: urolitiasis. **Trastornos del aparato reproductor y de la mama:** *Formulación de timolol maleato, colirio en solución.* Raras: enfermedad de Peyronie, disminución de la libido. Frecuencia no conocida: disfunción sexual. **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:** *Formulación de dorzolamida hidrócloro, colirio en solución.* Frecuentes: astenia/fatiga. *Formulación de timolol maleato, colirio en solución.* Poco frecuentes: astenia/fatiga. *Estas reacciones adversas se observaron también con la formulación combinada de dorzolamida/timolol con conservantes durante la experiencia postcomercialización del producto. **Se han observado reacciones adversas adicionales con los betabloqueantes oftálmicos y pueden ocurrir potencialmente con la formulación combinada de dorzolamida/timolol sin conservantes. Notificación de sospechas de reacciones adversas:* Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>. **Sobredosis:** No existen datos disponibles en humanos acerca de la sobredosis por ingestión accidental o deliberada de la formulación combinada de dorzolamida/timolol con o sin conservantes. Síntomas: Existen informes de sobredosis inadvertida con la solución oftálmica de timolol maleato, que causaron efectos sistémicos semejantes a los observados con los agentes bloqueantes betaadrenérgicos sistémicos, tales como mareo, cefalea, respiración entrecortada, bradicardia, broncoespasmo y parada cardíaca. Los signos y síntomas más comunes que se pueden esperar por sobredosis con dorzolamida son desequilibrio electrolítico, desarrollo de un estado acidótico y, posiblemente, efectos sobre el sistema nervioso central. Solo se dispone de información limitada acerca de la sobredosis por ingestión accidental o deliberada de dorzolamida hidrócloro en humanos. Se ha notificado somnolencia con la administración oral. Con la administración tópica se han notificado: náuseas, mareos, cefalea, fatiga, sueños anómalos y disfgia. Tratamiento: El tratamiento debe ser sintomático y de soporte. Se deben monitorizar los niveles séricos de electrolitos (particularmente el potasio) y los niveles de pH sanguíneo. Los estudios han demostrado que el timolol no se dializa fácilmente. **DATOS FARMACÉUTICOS: Lista de excipientes:** Hidroxietilcelulosa, manitol (E421), citrato de sodio (E331), hidróxido de sodio (E524) (para ajustar el pH, agua para preparaciones inyectables. **Incompatibilidades:** No procede. **Periodo de validez:** 2 años. Tras la primera apertura del frasco: 2 meses. **Precauciones especiales de conservación:** No requiere condiciones especiales de conservación. **Naturaleza y contenido del envase:** Frasco multidosis (PEHD) de 5 ml (mínimo con 125 gotas sin conservantes) o 10 ml (mínimo con 250 gotas sin conservantes), con una bomba y un sistema de ayuda a la dispensación y un capuchón protector de seguridad. Tamaños de envase: Caja con 1 frasco de 5 ml. Caja con 1 frasco de 10 ml. Una caja con 3 frascos de 5 ml. Tres cajas con 1 frasco de 5 ml envuelto en una lámina protectora. Una caja con dos frascos de 10 ml. Dos cajas con un frasco de 10 ml envuelto en una lámina protectora. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **Precauciones especiales de eliminación:** Ninguna especial. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN: LABORATOIRES THEA, 12, RUE LOUIS BLERIOT, 63017 CLERMONT-FERRAND CEDEX 2, FRANCIA. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** Agosto 2017. **CONDICIONES DE DISPENSACIÓN:** MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA. Reembolsable por el Sistema Nacional de Salud. **PRESENTACIÓN Y PRECIO:** Frasco de 10 ml. **PVP IVA:** 24,23 €.



ZADITEN[®]

Ketotifeno 0,25 mg/ml • **20 unidosis**



 **Thea**

¿ARDOR, ARENILLA O LAGRIMEO EXCESIVO?

HYABAK®

HIALURONATO SÓDICO 0,15%

ALIVIO DIARIO DE LA SEQUEDAD OCULAR

**3
MESES
DE USO***

tan pequeño como

1 UNIDOSIS

tan grande como

150 UNIDOSIS



- 300 GOTAS **SIN CONSERVANTES**
- COMPATIBLE CON LENTILLAS
- **ÁCIDO HIALURÓNICO:** HIDRATA Y LUBRIFICA



Producto sanitario. Posibilidad infrecuente de irritación ocular leve.
Cumple con la legislación vigente de productos sanitarios.
*Puede utilizarse hasta 3 meses tras la apertura del envase.

Thea

UN NUEVO AMANECER EN LA NUTRICIÓN OCULAR

REUTILUT[®]

Nueva fórmula con trans-resveratrol
y vitamina D



 **Thea** innovación en salud ocular

