



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

FACULTAD DE MEDICINA

Hospital Regional de Alta Especialidad
"Dr. Ignacio Morones Prieto"

Trabajo de investigación para obtener el diploma en la subespecialidad de
Reumatología

**Seguridad de la Hidroxicloroquina en Adultos con Enfermedades Autoinmunes:
Una Revisión Sistemática y Metaanálisis de toxicidad farmacológica**

Rafael Gallegos López

DIRECTOR CLÍNICO

Dr. David Alejandro Herrera Van Oostdam
Subespecialidad en Reumatología y Maestría en Ciencias en Investigación Clínica
Médico Adscrito al servicio de Reumatología y Profesor Titular de la Subespecialidad
en Reumatología

DIRECTOR METODOLÓGICO

Dr. Juan Manuel Shiguetomi Medina
Especialista en Ortopedia Pediátrica y Doctor en Ciencias.

Marzo 2026



Seguridad de la Hidroxicloroquina en Adultos con Enfermedades Autoinmunes: Una Revisión Sistemática y Metaanálisis de Toxicidad farmacológica. © 2026 por Rafael Gallegos López se distribuye bajo Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International. Para ver una copia de esta licencia, visite

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ
FACULTAD DE MEDICINA

Hospital Regional de Alta Especialidad
“Dr. Ignacio Morones Prieto”

Trabajo de investigación para obtener el diploma en la subespecialidad de
Reumatología
**Seguridad de la Hidroxicloroquina en Adultos con Enfermedades Autoinmunes:
Una Revisión Sistemática y Metaanálisis de toxicidad farmacológica**

Rafael Gallegos López

DIRECTOR CLÍNICO

Dr. David Alejandro Herrera Van Oostdam

Subespecialidad en Reumatología y Maestría en Ciencias en Investigación Clínica
ORCID: 0000-0002-7313-8022

DIRECTOR METODOLÓGICO

Dr. Juan Manuel Shiguetomi Medina

Especialista en Ortopedia Pediátrica, Doctor en Ciencias. Profesor-Investigador
No. De CVU del CONACYT: 313177 ORCYD: 0000-0003-4131-09X

SINODALES

Dra. Georgina Aguilera B. Pickens
Presidente

Dr. Carlos Abud Mendoza
Sinodal

Dr. Enrique Cuevas Orta
Sinodal

Dra. Eva Santillán Guerrero
Sinodal suplente

Marzo 2026



Resumen

Introducción. La hidroxicloroquina (HCQ) es un fármaco modificador de la enfermedad indicado en distintas patologías autoinmunes sistémicas, destacando su uso en el lupus eritematoso sistémico y la artritis reumatoide. A pesar de su comprobada eficacia en la reducción de exacerbaciones, la preocupación por la toxicidad retiniana y cardíaca asociada a su uso crónico y acumulado exige la evaluación de su perfil de seguridad clínico y epidemiológico a corto y largo plazo.

Objetivo. Evaluar la asociación entre el uso de hidroxicloroquina y la aparición de toxicidad general, ocular y cardiovascular en adultos con enfermedades autoinmunes sistémicas, comparando su seguridad clínica frente a otros fármacos inmunomoduladores o placebo.

Material y métodos. Se realizó una revisión sistemática y metaanálisis cualitativo de la literatura. La búsqueda de información se efectuó en las bases de datos PubMed, Cochrane, Embase, Ovid, Wiley y BVS. Se incluyeron ensayos clínicos controlados aleatorizados, estudios observacionales y cohortes. La evaluación de la calidad metodológica y la fuerza de la evidencia se llevó a cabo utilizando las herramientas estandarizadas OPMER y GRADE.

Resultados. Se incluyeron 38 estudios en el análisis final. La evidencia demostró que la HCQ exhibe una menor incidencia de eventos adversos serios y una menor tasa de interrupción del tratamiento frente a otros fármacos sintéticos convencionales y terapias biológicas. A nivel cardiovascular, su uso crónico demostró un efecto protector, reduciendo los eventos adversos cardiovasculares mayores en un 14% en comparación con no usuarios, sin incrementar el riesgo de arritmias fatales. A nivel ocular, múltiples cohortes confirmaron que la incidencia de retinopatía es prácticamente nula (0 - 0.8%) durante los primeros 4 a 5 años de tratamiento. Sin embargo, a largo plazo (10-15 años), el riesgo es estrictamente dependiente de la dosis acumulada, aumentando por encima del 21% con dosis superiores a 6 mg/kg/día, y manteniéndose por debajo del 3% con dosis ≤ 5 mg/kg/día. Los estudios demostraron que la reducción de dosis o suspensión empírica de la HCQ incrementa significativamente el riesgo de exacerbación de la enfermedad autoinmune subyacente (HR ajustado 2.26; IC 95%: 1.03-4.97).

Conclusión. La hidroxicloroquina posee un perfil de seguridad favorable, predecible y no inferior en comparación con múltiples terapias convencionales y biológicas. El riesgo de toxicidad orgánica mayor es prevenible, dependiente del tiempo de exposición, de la dosis (umbral de 5 mg/kg/día) y de la función renal. El beneficio de su mantenimiento a largo plazo para prevenir las exacerbaciones inmunológicas parece superar los potenciales riesgos de toxicidad.

Índice

<i>Resumen</i>	5
<i>Lista de Cuadros</i>	8
<i>Lista de Figuras</i>	9
<i>Lista de Abreviaturas y Símbolos</i>	10
<i>Lista de Definiciones</i>	11
<i>Antecedentes</i>	12
Mecanismo de acción e implicaciones fisiopatológicas	12
Eficacia clínica	13
Perfil de seguridad.....	14
Hidroxiclороquina e infección por SARS-CoV2.....	15
Beneficios metabólicos.....	16
Áreas de oportunidad	16
<i>Justificación</i>	17
<i>Objetivos</i>	18
<i>Metodología</i>	19
Pregunta PICO.....	19
Cuadro de Descriptores.....	20
Criterios de selección	22
Estrategias de búsqueda.....	23
Recursos bibliográficos.....	24
Límites.....	25
Extracción de datos	26
<i>Análisis de la información</i>	27
<i>Resultados</i>	28
Selección de estudios.....	28
Características de los estudios incluidos	29
Efectos adversos: HCQ vs placebo	34
Efectos adversos: HCQ vs FARME sintéticos convencionales.....	36

Efectos adversos: Terapias combinadas con HCQ vs. terapia biológica	39
Relación dosis – respuesta y eventos adversos específicos	41
Efectos asociados a la reducción o interrupción de HCQ	47
Eventos adversos graves	48
<i>Discusión</i>	51
<i>Limitaciones</i>	53
<i>Conclusiones</i>	54
<i>Referencias</i>	55
<i>Anexo 1. Cartas de aprobación por parte del Comité de Investigación</i>	60

Lista de Cuadros

	Página
Tabla 1. Pregunta PICO	19
Tabla 2. Cuadro de Descriptores.....	20
Tabla 3. Estrategias de Búsqueda.....	23
Tabla 4. Límites y filtros utilizados.....	25
Tabla 5. Extracción de datos.....	26
Tabla 6. Resumen de la evidencia.....	29
Tabla 7. HCQ vs placebo.....	36
Tabla 8. HCQ vs FARMEsc.....	38
Tabla 9. Terapias combinadas vs. Terapia biológica	40
Tabla 10. Relación entre dosis y eventos adversos.....	42
Tabla 11. Hidroxicloroquina y eventos cardiovasculares.....	45
Tabla 12. Efectos asociados a la reducción o interrupción de HCQ.....	48
Tabla 13. EA graves.....	50

Lista de Figuras

Página

Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA 2020.....	28
--	----

Lista de Abreviaturas y Símbolos

- **ACR:** American College of Rheumatology.
- **AR:** Artritis reumatoide.
- **AZA:** Azatioprina.
- **CFM / CYC:** Ciclofosfamida.
- **CsA:** Ciclosporina A.
- **EA:** Evento adverso.
- **EAS:** Evento adverso serio / grave.
- **ECA:** Ensayo controlado aleatorizado.
- **EULAR:** European League Against Rheumatism.
- **FARMEsc:** Fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos convencionales.
- **GC:** Glucocorticoides.
- **GI:** Gastrointestinal.
- **HCQ:** Hidroxicloroquina.
- **HR:** Hazard ratio (Razón de riesgos).
- **IC:** Intervalo de confianza.
- **IL:** Interleucina.
- **IRR:** Razón de tasa de incidencia (Incidence rate ratio).
- **LES:** Lupus eritematoso sistémico.
- **MACE:** Eventos cardiovasculares mayores (Major adverse cardiovascular events).
- **MTX:** Metotrexato.
- **OCT:** Tomografía de coherencia óptica.
- **OR:** Odds ratio (Razón de momios).
- **QTc:** Intervalo QT corregido.
- **SSZ:** Sulfasalazina.
- **TLR:** Receptores tipo Toll.
- **TNF α :** Factor de necrosis tumoral alfa.

Lista de Definiciones

- **Enfermedades autoinmunes sistémicas:** Conjunto de entidades caracterizadas fisiopatológicamente por una pérdida de la tolerancia inmunológica, lo que conlleva a la activación policlonal de linfocitos y producción de autoanticuerpos, resultando en inflamación y daño orgánico progresivo.
- **Eventos adversos (EA):** Cualquier manifestación clínica desfavorable o no intencionada que se presenta en un paciente al que se le administra un medicamento, sin que necesariamente tenga una relación causal directa y absoluta con este tratamiento. Se consideran manifestaciones de intensidad leve a moderada, transitorias y, a menudo, dependientes de la dosis, tales como alteraciones gastrointestinales (náuseas, vómito, dolor epigástrico, diarrea), cefalea episódica, y reacciones cutáneas leves o dermatosis no complicadas.
- **Evento Adverso Serio o Grave (EAS):** Cualquier manifestación desfavorable que, independientemente de la dosis administrada, pone en peligro la vida del paciente, requiere hospitalización o prolongación de esta, resulta en una discapacidad o incapacidad persistente o significativa, o requiere intervención médica para prevenir estas consecuencias. Entre éstas, se contemplan infecciones oportunistas o graves (neumonía por citomegalovirus - CMV, virus de Epstein-Barr - EBV o meningitis neumocócica), discrasias sanguíneas (agranulocitosis), maculopatía o retinopatía irreversible y la cardiotoxicidad.
- **Exacerbación:** Reactivación o aumento en la actividad inflamatoria de la enfermedad autoinmune de base.
- **Fármacos Modificadores de la Enfermedad Sintéticos Convencionales (FARMEsc):** Grupo de medicamentos inmunomoduladores utilizados como terapia base en reumatología, que incluyen a la hidroxicloroquina, el metotrexato y la sulfasalazina, orientados a reducir la actividad inflamatoria y prevenir el daño estructural o sistémico.
- **Toxicidad cardiovascular:** Complicaciones cardíacas asociadas al uso de hidroxicloroquina, destacando prolongación del intervalo QT, desarrollo de arritmias ventriculares y, excepcionalmente, miocardiopatía.
- **Toxicidad ocular:** Retinopatía o maculopatía dependiente del tiempo de exposición y la dosis.

Antecedentes

Las enfermedades autoinmunes sistémicas, tales como el lupus eritematoso sistémico (LES), la artritis reumatoide (AR) y la enfermedad de Sjögren, afectan entre el 5 % y el 8 % de la población mundial. Se presentan predominantemente en mujeres, y conllevan una alta morbilidad, discapacidad y mortalidad cardiovascular (1). Estas enfermedades comparten mecanismos fisiopatológicos de pérdida de tolerancia inmunológica, con activación policlonal de linfocitos B y T, y subsecuente producción sostenida de autoanticuerpos, resultando en inflamación sistémica y daño orgánico progresivo. Su manejo requiere terapias inmunomoduladoras a largo plazo, por lo que es de suma importancia el equilibrio entre el riesgo y beneficio de estas (2).

En este contexto, la hidroxicloroquina (HCQ), un antimalárico sintético con propiedades inmunomoduladoras, antitrombóticas y metabólicas, ha representado un pilar terapéutico durante más de seis décadas, particularmente, en el manejo de LES. Las últimas recomendaciones de la EULAR / ACR (2019–2020) establecen que la HCQ debe indicarse a todos los pacientes con LES, salvo que exista alguna contraindicación, a dosis ≤ 5 mg/kg/día, dado su efecto en la prevención de exacerbaciones, la reducción del daño acumulado y la mejoría en la supervivencia (3,4).

Mecanismo de acción e implicaciones fisiopatológicas

La hidroxicloroquina (HCQ) es una base débil diprótica, con capacidad de atravesar libremente las membranas celulares lipídicas. Una vez en el citoplasma, el fármaco se concentra de manera selectiva en organelos ácidos, principalmente endosomas, lisosomas y vesículas del aparato de Golgi. En estos compartimentos, la HCQ se ioniza (mediante adquisición de protones), impidiendo su regreso mediante difusión hacia el citosol (fenómeno conocido como "atrapamiento iónico" o "lisosomotropismo"). Esta acumulación masiva provoca una elevación significativa del pH intracelular en dichos organelos, alterando el microambiente necesario para la función de múltiples enzimas dependientes de ácido (5).

La alcalinización endosómica y lisosómica interfiere de forma directa con la vía de procesamiento de antígenos. Al inhibirse la actividad de proteasas ácidas (como las catepsinas), se bloquea la degradación proteolítica de autoantígenos en péptidos más pequeños. En consecuencia, se impide el ensamblaje y carga de estos péptidos antigénicos en las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II (MHC-II). La expresión inadecuada del complejo MHC-II-péptido en la superficie de los macrófagos y otras células presentadoras de antígenos inhibe la sinapsis inmunológica y la subsecuente activación de los linfocitos T CD4+ autorreactivos (5).

Paralelamente, la HCQ modula la inmunidad innata mediante la inhibición de los receptores tipo Toll (TLR) de localización intracelular, específicamente TLR7 y TLR9 (6). Estos receptores, expresados predominantemente en las células dendríticas plasmocitoides y linfocitos B, son responsables de reconocer ácidos nucleicos endógenos (ARN monocatenario y ADN rico en secuencias CpG no metiladas, respectivamente) provenientes de células apoptóticas y complejos inmunes, elementos clásicos en la fisiopatogenia de enfermedades tales como el lupus eritematoso sistémico (LES). Al alterar el pH endosómico, la HCQ impide los cambios conformacionales necesarios para la escisión y activación de los TLR por parte de las proteasas. Con el bloqueo de esta cascada de señalización, se suprime de manera efectiva la transcripción y producción masiva de interferón tipo I, disminuyendo así la "firma de interferón", y de otras citocinas proinflamatorias, tales como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), la interleucina-1 (IL-1) y la interleucina-6 (IL-6) (5, 6).

Medianre estas acciones a nivel celular, la HCQ es capaz de atenuar la respuesta inmunológica desregulada sin causar una inmunosupresión global o citotóxica grave (7). Por ello, se posiciona como piedra angular en el manejo de enfermedades autoinmunes sistémicas, como es el caso del LES, donde su acción sostenida logra disminuir la formación de autoanticuerpos y los niveles de reactantes de fase aguda, previniendo el daño orgánico progresivo y las exacerbaciones clínicas (6, 7).

Además de su acción inmunomoduladora, la HCQ posee efectos pleiotrópicos, a destacar su acción contra el estado proaterogénico y protrombótico inducido por la inflamación crónica sistémica (5). A nivel metabólico, la HCQ reduce la degradación del receptor de insulina y prolonga su vida media en la superficie celular, mejorando significativamente la sensibilidad a la ésta y optimizando así el metabolismo de la glucosa. De igual manera, se ha observado un efecto favorable sobre el perfil lipídico al disminuir los niveles de colesterol total y lipoproteínas de baja densidad (LDL) (5).

A nivel vascular y hematológico, el fármaco disminuye la agregación plaquetaria mediante la inhibición de la liberación de ácido araquidónico. Asimismo, en presencia de anticuerpos antifosfolípidos, la HCQ ha demostrado revertir la disrupción del escudo protector de anexina A5 sobre el endotelio vascular, confiriendo propiedades antitrombóticas directas. Esta sinergia de efectos metabólicos, endoteliales y antiinflamatorios se traduce en una reducción estadísticamente significativa del riesgo de presentar eventos cardiovasculares mayores (MACE), infartos agudos al miocardio y eventos cerebrovasculares (8, 22).

Eficacia clínica

Estudios en pacientes con LES reafirman la eficacia de HCQ en la reducción de la actividad inflamatoria y la prevención de exacerbaciones. El análisis prospectivo del

consorcio SLICC (2021), el cual incluye más de 1 400 pacientes, mostró que la reducción o suspensión de HCQ se asocia con un aumento significativo del riesgo de exacerbaciones (HR 1.56; IC 95% 1.31–1.86), en comparación con su mantenimiento (6). De forma consistente, Jorge et al. (2022) reportan una reducción en la eficacia de HCQ con dosis < 5 mg/kg/día (7).

En cuanto a los efectos cardiovasculares, la cohorte nacional francesa de Grimaldi et al. (2024), la cual incluyó 52 883 pacientes con LES, mostró una reducción del 37 % en eventos cardiovasculares mayores (OR 0.63; IC 95% 0.57–0.69) entre los usuarios de HCQ. Dichos eventos incluyeron infarto agudo al miocardio, eventos cerebrovasculares y eventos trombóticos (8). Estos datos apoyan el probable papel protector de la HCQ frente a complicaciones vasculares que podrían suscitarse durante periodos de actividad de la enfermedad.

Durante el embarazo, en el metaanálisis de Duan et al. (n = 1 132 pacientes) se observó que el uso de HCQ reduce el riesgo de preeclampsia (OR 0.35; IC 95% 0.21–0.59), hipertensión gestacional (OR 0.41; IC 95% 0.19–0.89) y prematuridad (OR 0.55; IC 95% 0.36–0.86), sin impacto sobre otras complicaciones fetales (9).

En la AR, la evidencia sugiere que la HCQ contribuye a mejorar el perfil metabólico y cardiovascular. El estudio D'Andrea et al. (2022) comparó el uso de HCQ y de metotrexato en más de 10 000 adultos mayores con AR. Se reportaron eventos cardiovasculares similares, aunque con mayor incidencia de complicaciones en pacientes con insuficiencia cardíaca ya existente (10). A su vez, la actualización de las recomendaciones EULAR 2022 denotan que la HCQ, como parte de los fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos convencionales (FARMEsc), conserva un perfil de eficacia aceptable y una seguridad cardiovascular favorable (10).

Ahora bien, en el caso de enfermedad de Sjögren (antes llamado síndrome de Sjögren primario), el metaanálisis de Wang et al. mostró que la HCQ tiene un impacto positivo sobre los síntomas orales, la tasa de flujo salival y los marcadores inflamatorios, aunque sin efecto significativo sobre la fatiga ni los síntomas oculares (11). Estos resultados proponen su uso como tratamiento sintomático coadyuvante, aunque no como inmunomodulador de base.

Perfil de seguridad

Si bien se considera un medicamento seguro, el uso prolongado de HCQ puede asociarse a toxicidad principalmente ocular y cardiovascular.

Toxicidad ocular

La retinopatía inducida por HCQ es la complicación más importante. Según la declaración conjunta ACR/AAD/RDS/AAO 2021, el riesgo de esta retinopatía es < 2 % en los primeros 10 años con dosis ≤ 5 mg/kg/día, sin embargo, ésta aumenta significativamente con dosis más altas o tratamientos prolongados (12). Entre los factores de riesgo para esta complicación se encuentra la edad avanzada, enfermedad renal crónica, el uso concomitante de ciertos medicamentos tales como el tamoxifeno, LES como enfermedad subyacente y, de suma importancia al momento de tomar decisiones terapéuticas, una duración del tratamiento mayor a 5 años (13).

El estudio multicéntrico de Liu et al. reportó que padecer LES confiere un riesgo 14 veces mayor de toxicidad ocular frente a otras enfermedades autoinmunes (OR 14.2; IC 95% 1.8–127), incluso tras el ajuste por dosis y comorbilidades (14). Dos Santos et al. (2021) identificaron la edad avanzada al inicio del tratamiento como predictor independiente de maculopatía (OR 1.09; IC 95% 1.02–1.16) (15). Estos hallazgos justifican las recomendaciones de revisión oftalmológica basal y seguimiento anual con tomografía de coherencia óptica (OCT) a partir del quinto año de uso.

Toxicidad cardiovascular

Los antimaláricos, incluyendo la HCQ, se han asociado a prolongación del intervalo QT, arritmias ventriculares y, en casos excepcionales, miocardiopatía. El White Paper del American College of Rheumatology (Desmarais et al., 2021) destaca que, aunque el riesgo absoluto es bajo, el fármaco prolonga el QTc de forma leve pero significativa, especialmente en pacientes con comorbilidades cardiovasculares o uso concomitante de otros fármacos con un efecto similar (15).

La revisión sistemática de Citeroni et al. identificó como principales predictores de toxicidad cardíaca el uso combinado con azitromicina (AZA; 6/7 estudios), dosis acumulada elevada, enfermedad cardiovascular preexistente y QTc basal prolongado (16). Estos resultados son consistentes con el estudio multinacional de Lane et al. en el cual se observó aumento en la mortalidad cardiovascular (HR 1.65; IC 95% 1.12–2.44) en pacientes con uso prolongado de HCQ y antecedente de cardiopatía, aunque sin aumento en los eventos graves a corto plazo (17).

Botelho et al. publicaron un metaanálisis en el cual se incluyeron más de 5 000 pacientes de ensayos clínicos aleatorizados. En éste, se observó que la HCQ no incrementa la frecuencia de eventos adversos graves, aunque sí aumenta los efectos leves gastrointestinales y cutáneos (18).

Hidroxicloroquina e infección por SARS-CoV2

Durante la pandemia de COVID-19, la HCQ fue ampliamente utilizada, generando controversia sobre su eficacia y seguridad. Mendel et al. documentaron desabasto significativo en múltiples regiones, así como un aumento en las exacerbaciones de pacientes con LES por suspensión involuntaria del tratamiento (19).

Metaanálisis contemporáneos, como los de Elavarasi et al. y Das et al., concluyeron que la HCQ no reduce la mortalidad ni la progresión de COVID-19, y que, además, combinación con azitromicina incrementa el riesgo de arritmias y mortalidad (OR 2.84; IC 95% 2.19–3.69) (20,21).

Beneficios metabólicos

Los beneficios tanto cardiovasculares como metabólicos se han demostrado en otras enfermedades autoinmunes. Restivo et al. describen que los pacientes con enfermedades sistémicas inflamatorias presentan un riesgo cardiovascular 1.5 a 2 veces mayor que la población general, y que el empleo sostenido de FARMEsc, incluyendo a la HCQ, contribuye a reducción, mediante una mejoría del metabolismo lipídico y glucémico (22).

Retomando el estudio de Grimaldi, se considera que el uso continuo de HCQ reduce en un 37 % el riesgo de eventos cardiovasculares mayores en pacientes con LES, sin aumento de arritmias ni mortalidad global (8).

Áreas de oportunidad

Ahora bien, los efectos acumulativos dependientes de dosis y duración aún no están objetivamente establecidos, y no se cuenta con información en poblaciones con lesión renal o hepática. Asimismo, la influencia de factores farmacogenéticos (polimorfismos en CYP2D6 y KCNH2) con posible asociación con la toxicidad cardíaca requieren de validación clínica.

Los estudios disponibles son heterogéneos, por lo que no se encuentra con un umbral objetivo de riesgo, o se centran en un solo tipo de toxicidad. Al momento, no se han identificado metaanálisis recientes que aborden conjuntamente la seguridad comparativa de HCQ frente a otros inmunomoduladores.

Justificación

La hidroxicloroquina continúa siendo un fármaco de primera línea en el tratamiento de enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico (LES). Esto último debido a su efecto inmunomodulador, su bajo costo y su eficacia en la reducción de exacerbaciones y complicaciones cardiovasculares. No obstante, la toxicidad asociada a su uso prolongado impulsa la necesidad de valorar su seguridad en los adultos con enfermedades autoinmunes.

Las comparaciones directas con otros inmunomoduladores, como es el caso de metotrexato, leflunomida y FARME biológicos, son escasas y heterogéneas. Asimismo, los efectos acumulativos dependientes de dosis y duración aún no están objetivamente establecidos, y no se cuenta con información en poblaciones con lesión renal o hepática. Por otro lado, la influencia de factores farmacogenéticos (polimorfismos en CYP2D6 y KCNH2) con posible asociación con la toxicidad cardíaca requieren de validación clínica.

Ahora bien, no se encuentra disponible una evaluación comparativa integral del riesgo de toxicidad retiniana ni cardiovascular en pacientes con diferentes enfermedades autoinmunes sistémicas.

El presente metaanálisis busca evaluar la asociación entre el uso de hidroxicloroquina y los desenlaces adversos (toxicidad ocular y cardiovascular) en adultos con enfermedades autoinmunes sistémicas, comparando su perfil de seguridad con otros inmunomoduladores y considerando factores clínicos y genéticos modificadores del riesgo.

Los resultados obtenidos podrían permitir cuantificar el riesgo acumulado de efectos adversos mayores, identificar posibles predictores de toxicidad en subgrupos de pacientes, optimizar las estrategias de monitorización y contribuir a la prescripción racional y segura de este medicamento.

Objetivos

Objetivo general

- Evaluar la asociación entre el uso de hidroxicloroquina (HCQ) y la aparición de toxicidad ocular y cardiovascular en adultos con enfermedades autoinmunes sistémicas, en comparación con otros inmunomoduladores o la ausencia de tratamiento.

Objetivos específicos

- Cuantificar la incidencia y el riesgo relativo de retinopatía inducida por HCQ, estratificando por dosis diaria, dosis acumulada y duración del tratamiento.
- Determinar la magnitud del riesgo cardiovascular asociado a HCQ, (MACE, arritmias, prolongación del QT).
- Identificar factores clínicos y farmacológicos asociados a mayor toxicidad ocular o cardiovascular.
- Comparar la seguridad de HCQ frente a otros inmunomoduladores convencionales o biológicos.
- Analizar la relación dosis respuesta y duración efecto de HCQ sobre la aparición de toxicidad.

Metodología

El presente estudio se estructuró bajo el diseño metodológico de una revisión sistemática y metaanálisis. Este enfoque permite identificar, evaluar y sintetizar de manera reproducible la evidencia científica disponible en torno a un problema clínico específico, minimizando los sesgos propios de las revisiones narrativas. Dada la amplia utilización de la hidroxiquina en la práctica de la Reumatología y la variabilidad en los reportes sobre su toxicidad a largo plazo, resulta de importancia consolidar los datos provenientes de ensayos clínicos y estudios observacionales de alta calidad.

Pregunta PICO

Para garantizar la precisión de la búsqueda bibliográfica y la pertinencia clínica de los resultados, la directriz de esta revisión se estructuró bajo el marco analítico “PICO”:

Tabla 1. Pregunta PICO

Paciente	Intervención	Comparación	Resultado
Pacientes adultos con antecedente de enfermedad autoinmune.	Tratamiento con hidroxiquina.	Adultos con enfermedades autoinmunes en tratamiento diferente a hidroxiquina o sin tratamiento.	Seguridad y desenlaces adversos.

Como estos componentes, se implementa la siguiente inquietud:

En pacientes adultos con enfermedades autoinmune (P), ¿el tratamiento con hidroxiquina (I), en comparación con otros tratamientos inmunomoduladores o la ausencia de este (C), se asocia con un mayor riesgo de desenlaces adversos (O)?

Cuadro de Descriptores

Para garantizar una recuperación exhaustiva y precisa de la información, se estructuró un cuadro de descriptores. Esta matriz metodológica permitió identificar, normalizar y correlacionar los conceptos clave de la pregunta de investigación. Se emplearon términos MeSH (Medical Subject Headings) para la literatura en inglés y DeCS (Descriptores en Ciencias de la Salud) para la literatura en español.

Tabla 2. Cuadro de Descriptores

TÉRMINO	MESH	SINÓNIMOS	DECS	SINÓNIMOS
Enfermedades autoinmunes	Autoimmune Diseases	Disease, Autoimmune Diseases, Autoimmune Autoimmune Disease	Enfermedades autoinmunes	Enfermedad autoinmune
Hidroxicloroquina	Hydroxychloroquine	Hydroxychloroquin Oxychloroquine Oxychlorochin Plaquenil Hydroxychloroquine Sulfate Hydroxychloroquine Sulfate (1:1) Salt	Hidroxicloroquina	Oxicloroquina
Seguridad	Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions	Drug Related Side Effects and Adverse Reactions Side Effects of Drugs Drug-Related Side Effects and Adverse Reaction Drug Related Side Effects and Adverse Reaction Adverse Drug Reaction Adverse Drug Reactions Drug Reaction, Adverse	Efectos Colaterales y Reacciones Adversas Relacionados con Medicamentos	Efectos Secundarios y Reacciones Adversas Relacionados con el medicamento Evento Adverso Reacciones Adversas y Efectos Colaterales Relacionados con

Drug Reactions, Adverse	Medicamento
Reactions, Adverse Drug	s
Adverse Drug Event	Toxicidad del
Adverse Drug Events	Medicamento
Drug Event, Adverse	
Drug Events, Adverse	
Drug Side Effects	
Drug Side Effect	
Effects, Drug Side	
Side Effect, Drug	
Side Effects, Drug	
Drug Toxicity	
Toxicity, Drug	
Drug Toxicities	
Toxicities, Drug	

Crterios de seleccin

Inclusin:

- Estudios de cohorte, ensayos clnicos aleatorizados controlados, estudios de casos y controles y metaanlisis previos, que evalen el uso de HCQ en cualquier dosis o duracin y lo comparen con otros inmunomoduladores (metotrexato, azatioprina, biolgicos) o ausencia de HCQ en adultos con enfermedades autoinmunes sistmicas.
- Desenlaces medidos en los trabajos a considerar: toxicidad asociada a Hidroxicloroquina.
- Idiomas: ingls o espaol.

Exclusin

- Estudios en animales o in vitro.
- Revisiones, editoriales o cartas.
- Series de casos o reportes de caso sin comparar frmacos.
- Estudios en poblacin pediatrica o en el embarazo.
- Artculos duplicados o con datos insuficientes.

Eliminacin

- Falta de acceso al texto completo.
- Datos inconsistentes o que carezcan de claridad.

Estrategias de búsqueda

Con base en los descriptores previamente definidos, se diseñaron las estrategias de búsqueda sistemática. Este proceso consistió en el uso de operadores booleanos (tales como AND para intersección y OR para unión).

Tabla 3. Estrategias de búsqueda

	ESPAÑOL	INGLÉS
BÁSICA	Enfermedades autoinmunes AND Hidroxicloroquina AND Efectos Colaterales y Reacciones Adversas Relacionados con Medicamentos	Autoimmune Diseases AND Hydroxychloroquine AND Drug- Related Side Effects and Adverse Reactions
AVANZADA	(Enfermedades autoinmunes OR Enfermedad autoinmune) AND (Hidroxicloroquina OR Oxicloroquina) AND (Efectos Colaterales y Reacciones Adversas Relacionados con Medicamentos OR Efectos Secundarios y Reacciones Adversas Relacionados con el Medicamento OR Evento Adverso OR Reacciones Adversas y Efectos Colaterales Relacionados con Medicamentos OR Toxicidad del Medicamento)	(Autoimmune Diseases OR Disease, Autoimmune OR Diseases, Autoimmune OR Autoimmune Disease) AND (Hydroxychloroquine OR Hydroxychlorochin OR Oxychloroquine OR Oxychlorochin OR Plaquenil OR Hydroxychloroquine Sulfate OR Hydroxychloroquine Sulfate Salt) AND (Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions Drug Related Side Effects and Adverse Reactions OR Side Effects of Drugs OR Drug- Related Side Effects and Adverse Reaction OR Drug Related Side Effects and Adverse Reaction OR Adverse Drug Reaction OR Adverse Drug Reactions OR Drug Reaction, Adverse OR Drug Reactions, Adverse OR Reactions, Adverse Drug OR Adverse Drug Event OR Adverse Drug Events OR Drug Event, Adverse OR Drug Events, Adverse OR Drug Side Effects OR Drug Side Effect OR

Effects, Drug Side OR Side Effect, Drug OR Side Effects, Drug OR Drug Toxicity OR Toxicity, Drug OR Drug Toxicities OR Toxicities, Drug)

Recursos bibliográficos

Se utilizó la Biblioteca Digital CREATIVA para acceder a bases de datos bibliográficos y metabuscadores de acceso libre:

- **PubMed:** Motor de búsqueda de acceso libre de la National Library of Medicine (NLM). Se limitó la búsqueda al periodo de 1990 a 2025. Se aplicaron filtros para literatura en inglés y español, en población humana adulta (mayores de 19 años), y se restringió a ensayos clínicos, ensayos clínicos aleatorizados, revisiones sistemáticas y metaanálisis disponibles a texto completo.
- **Ovid:** Plataforma de búsqueda de literatura médica y científica. Se limitó la búsqueda al periodo de 1990 a 2025. Los filtros se ajustaron para recuperar estudios en humanos adultos (mayores de 19 años), en idiomas inglés o español, abarcando ensayos clínicos, estudios de cohortes, estudios de casos y controles, y metaanálisis previos.
- **Wiley Online Library:** Base de datos multidisciplinaria con fuerte componente en ciencias de la salud. La búsqueda abarcó de 1990 a 2025, filtrando específicamente por artículos de revistas ("Journals") dentro del área de ciencias médicas ("Medical Sciences").
- **Cochrane (Cochrane Library):** Colección líder en medicina basada en evidencia. Se realizó una búsqueda abarcando desde enero de 1990 hasta noviembre de 2025.
- **Academic Search Ultimate:** Base de datos académica multidisciplinaria. En esta plataforma no se establecieron límites de año. Se filtró para recuperar únicamente publicaciones académicas en inglés y español, enfocadas en población adulta (mayores de 19 años), y disponibles a texto completo.
- **BVS (Biblioteca Virtual en Salud):** Plataforma de información científica en salud de América Latina y el Caribe. Para esta estrategia de búsqueda en particular, no se obtuvieron resultados (0 registros).

Límites

Con la intención de acotar el volumen de resultados y asegurar que las referencias recuperadas cumpliera estrictamente con los criterios de elegibilidad preestablecidos, se aplicaron límites y filtros automatizados en los motores de búsqueda. Estas restricciones metodológicas predefinidas incluyeron el rango temporal de publicación (1990 a 2025), el idioma (inglés y español), las características de la población (adultos mayores de 19 años) y el rigor del diseño del estudio (ensayos clínicos aleatorizados, cohortes y metaanálisis).

Tabla 4. Límites y filtros utilizados

Recurso	Límites	Filtros
PubMed	1990 a 2025	<ul style="list-style-type: none">● Idioma: Inglés, español● Población: humanos, adultos (+ 19 años)● Tipo de estudio: ensayos clínicos aleatorizados, ensayo clínico, revisiones sistemáticas, metaanálisis● Disponible: texto completo
BVS	No aplica	No aplica
Academic Search Ultimate	Todos los años	<ul style="list-style-type: none">● Publicaciones: Publicaciones académicas + revistas● Idioma: Inglés, español● Población: adultos (+ 19 años)● Disponible: texto completo
Wiley Online Library	1990 a 2025	<ul style="list-style-type: none">● Journal + Medical Sciences
Cochrane	Enero 1990 y noviembre 2025	<ul style="list-style-type: none">● Inglés
Ovid	1990 a 2025	<ul style="list-style-type: none">● Población: humanos, adultos (+ 19 años)● Tipos de estudio: ensayos clínicos, cohortes, estudios de casos y controles, y metaanálisis previos.● Idiomas: inglés o español.

Extracción de datos

Para el manejo y sistematización de la información obtenida, se protocolizó el proceso de extracción de datos. Todos los artículos que superaron las fases de cribado fueron analizados detalladamente utilizando una matriz de extracción estructurada.

Tabla 5. Extracción de datos

FUENTE DE INFORMACIÓN	RESULTADOS	LÍMITES	FILTROS	TOTAL (Cribado)	Texto Completo	INCLUIDOS (Final)
PubMed	764	715	78	78	67	
BVS	0	0	0	0	0	
Academic Search Ultimate	58	58	3	3	3	
Wiley Online Library	246	236	4	4	4	34
Cochrane	82	77	58	48	38	
Ovid	497	11	9	9	9	
TOTAL GLOBAL	1647	1097	152	142	121	

Análisis de la información

Se realizó una “matriz de extracción de datos”. Ésta consiste en una plantilla o formulario estructurado, en el cual se recopila información de manera uniforme y sistemática de los estudios seleccionados. En cada fila se incluye un estudio individual y en las columnas se ponen las variables de interés (autor, año, diseño del estudio, características de la población, metodología y desenlaces). Garantiza que el proceso de selección de estudios sea consistente, objetivo y eficiente.

Para la evaluación de la calidad de los artículos se utilizaron los instrumentos de valuación GRADE y OPMER, y se realizará un concentrado de datos representativos.

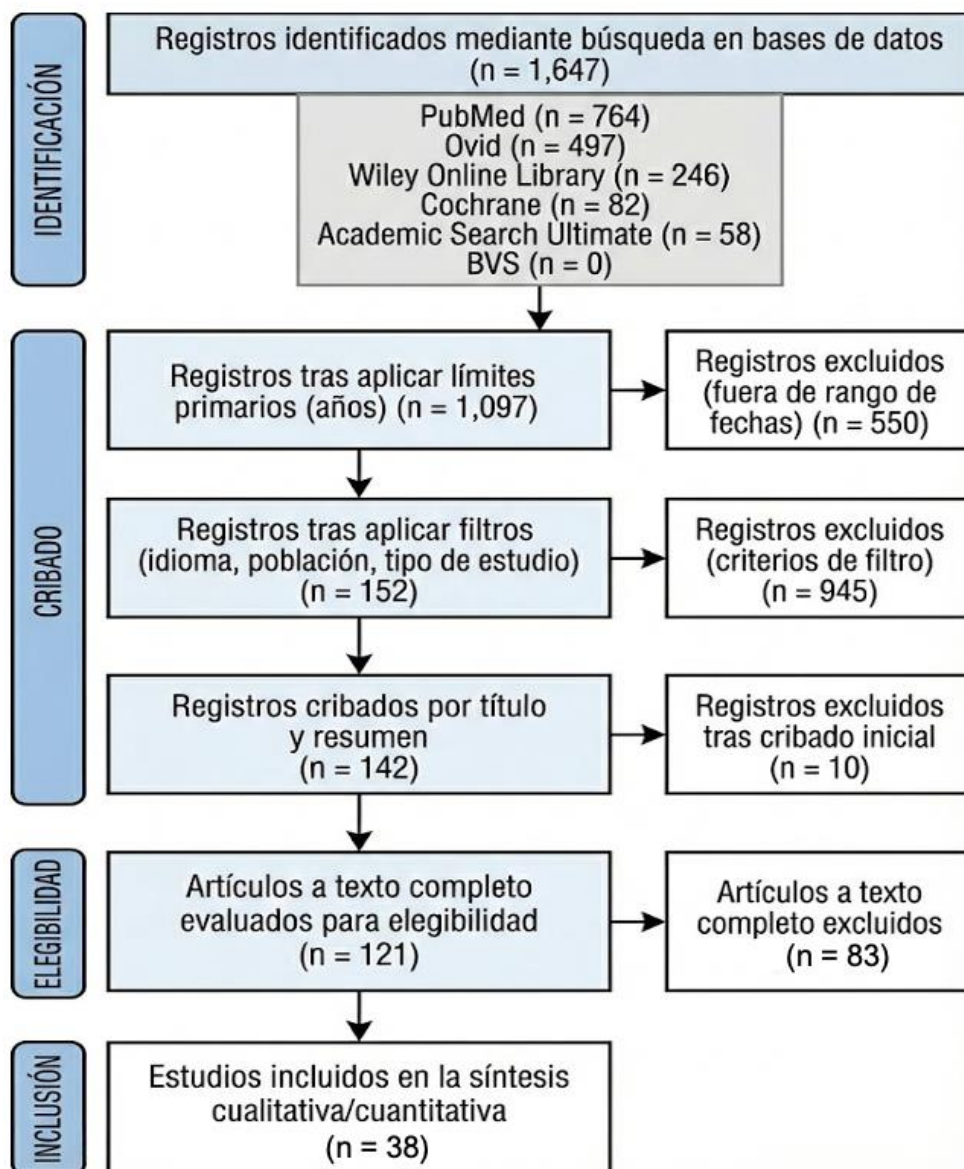
- GRADE: instrumento para evaluar la calidad y fuerza de la evidencia y las recomendaciones respectivamente, tanto en guías clínicas como en revisiones sistemáticas. Considera cinco dominios: el riesgo de sesgo, la inconsistencia, la indirectitud, la imprecisión y el sesgo de publicación (23).
- OPMER: esta herramienta ayuda a evaluar la validez tanto interna como externa de los estudios a considerar. Evalúa la claridez y consistencia del objetivo, la población (cálculo de muestra, método para selección de pacientes), la descripción de la metodología, la congruencia en la selección de pruebas para análisis estadístico y la presentación de resultados y conclusiones (24).

Resultados

Selección de estudios

La búsqueda inicial identificó 1,647 estudios a través de las bases de datos consultadas. Tras aplicar límites temporales, filtros metodológicos y el escrutinio de títulos y resúmenes, se seleccionaron 121 artículos para su evaluación a texto completo. Finalmente, 83 de ellos fueron excluidos por no cumplir los criterios preestablecidos, considerando una muestra final de 38 estudios incluidos para la síntesis de esta revisión (Figura 1).

Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA 2020



Características de los estudios incluidos

Se incluyeron 38 estudios que evaluaron los efectos de la hidroxicloroquina (HCQ) en distintas enfermedades autoinmunes. La mayoría de estos trabajos corresponden a ensayos controlados aleatorizados (ECA), complementados con estudios de cohorte de base poblacional con seguimiento a largo plazo (hasta 15 años). La patología más frecuentemente abordada fue la artritis reumatoide (22 estudios), seguida del lupus eritematoso sistémico (10 estudios), enfermedad de Sjögren (2 estudios), nefritis lúpica (2 estudios), vasculitis asociada a ANCA (1 estudio) y nefropatía membranosa (1 estudio). Las dosis de HCQ utilizadas a lo largo de los estudios primarios rondaron predominantemente entre 200 y 400 mg/día, o fueron estrictamente ajustadas por peso corporal (hasta 6.5 - 7 mg/kg/día) (*Tabla 6.*).

Tabla 6. Resumen de la evidencia

Estudio	Objetivo	Patología de estudio	Diseño y Tamaño (N)	Intervención vs. Control	Resultados Clave y Seguridad	Calidad OPMER/GRAD E
O'Dell, J.R. et	Comparar seguridad de terapia triple vs etanercept.	Artritis reumatoide	Ensayo Clínico Aleatorizado (Doble Ciego). N = 353	Terapia Triple (con HCQ) vs. Etanercept + MTX	Terapia triple tuvo más eventos gastrointestinales; Etanercept tuvo más infecciones. Eficacia clínica comparable.	OPMER: 19/20 (Alta)
Hua, L. et al.	Investigar seguridad de añadir corticoides a terapia base.	Artritis reumatoide	Ensayo Clínico Aleatorizado (Doble Ciego). N = 80	HCQ + MTX + Prednisona vs. Placebo	Añadir prednisona mejoró respuesta sin aumentar significativamente eventos adversos hepáticos o gastrointestinales.	OPMER: 19/20 (Alta)
Gottenberg, J.E. et al.	Evaluar eficacia y seguridad en Sjögren.	Enfermedad de Sjögren	Ensayo Clínico Aleatorizado (Doble Ciego). N = 120	Hidroxicloroquina (400 mg) vs. Placebo	Sin eficacia en síntomas a 24 semanas. Bien tolerado; sin diferencia en eventos adversos graves vs placebo.	OPMER: 19/20 (Alta)
Dias, J.I.M. et al.	Comparar riesgo de brotes al reducir dosis.	Lupus eritematoso sistémico	Estudio Observacional Prospectivo. N = 85	Reducción (50%) o Suspensión vs. Mantenimiento	Reducir dosis aumentó riesgo de brotes (HR 2.26). Destaca balance entre riesgo ocular y sistémico.	OPMER: 14/20 (Moderada)
Quach, L.T. et al.	Analizar perfil de seguridad (infecciones vs GI).	Artritis reumatoide	Análisis Secundario de ECA (RACAT). N = 353	Terapia Triple (con HCQ) vs. Etanercept	HCQ asociada a más eventos GI leves (RR 1.33). Etanercept asociado a más infecciones (RR 1.34).	OPMER: 18/20 (Alta)

Learoyd, A.E. et al.	Determinar efecto ahorrador de esteroides.	Vasculitis asociada a ANCA	Protocolo de Ensayo Clínico. N = 76	Hidroxicloroquina vs. Placebo	Protocolo en curso. Diseñado para evaluar reducción de toxicidad por esteroides.	GRADE: Alta (Potencial)
The HERA Study Group	Determinar eficacia y toxicidad en AR temprana	Artritis reumatoide	Ensayo Clínico Aleatorizado (Doble Ciego). N = 119	Hidroxicloroquina vs. Placebo	Superior al placebo en eficacia. No se observó toxicidad retiniana durante el año de estudio.	OPMER: 18/20 (Alta)
Shao, Q. et al.	Comparar seguridad de medicina herbal vs HCQ.	Enfermedad de Sjögren	Ensayo Clínico Aleatorizado. N = 70	HCQ + Herbal vs. HCQ sola	La combinación mejoró síntomas de sequedad y fatiga más que la HCQ sola.	OPMER: 16/20 (Alta)
Ma, J. et al.	Comparar seguridad de terapia combinada.	Artritis reumatoide	Ensayo Clínico Aleatorizado N = 60	MTX + Hidroxicloroquina vs. MTX monoterapia	La combinación redujo actividad de la enfermedad sin aumentar significativamente los efectos adversos.	OPMER: 16/20 (Alta)
Furst, D.E. et al.	Evaluar seguridad de dosis de carga.	Artritis reumatoide	Ensayo Clínico Aleatorizado (Doble Ciego). N = 212.	Dosis Carga (800-1200 mg) vs. Estándar	Dosis de carga aceleró respuesta sin inducir toxicidad severa inmediata ni intolerancia GI mayor.	OPMER: 18/20 (Alta)
Hetland, M.L. et al. <i>BMJ</i>	Comparar biológicos vs convencional.	Artritis reumatoide	Ensayo Clínico Aleatorizado (Fase IV). N = 812	Convencional (con HCQ) vs. Biológicos	Biológicos superiores en daño radiológico, pero terapia convencional es segura y viable.	OPMER: 16/20 (Alta)
Nuver-Zwart, I. et al.	Comparar tolerancia gastrointestinal.	Artritis reumatoide	Ensayo Clínico Aleatorizado (Doble Ciego). N = 60	Hidroxicloroquina vs. Sulfasalazina	HCQ tuvo mejor tolerancia gastrointestinal que sulfasalazina, aunque inicio de acción más lento.	OPMER: 18/20 (Alta)
Bertsias, G.K. et al.	Guía de manejo y seguridad.	Nefritis lúpica	Guía de Práctica Clínica. N = N/A	Hidroxicloroquina (Recomendada)	Recomendación fuerte para nefritis lúpica por prevenir daño y mortalidad con perfil seguro.	GRADE: Mod/Fuerte
Chopra, A. et al.	Comparar medicina tradicional vs HCQ.	Artritis reumatoide	Ensayo Clínico Aleatorizado N = 121	Hidroxicloroquina vs. Ayurveda	Tratamiento ayurvédico comparable a HCQ en mejora sintomática y perfil de seguridad.	OPMER: 16/20 (Alta)

Salaffi, F. et al.	Evaluar seguridad de combinaciones.	Artritis reumatoide	Ensayo Clínico Aleatorizado N = 24.	Ciclosporina + HCQ vs. Ciclosporina + MTX	La combinación fue efectiva en pacientes refractarios con toxicidad manejable.	OPMER: 16/20 (Alta)
An, Y. et al.	Evaluar seguridad de tratamiento combinado.	Nefritis lúpica	Ensayo Clínico Aleatorizado N = 191	Combinación (con HCQ) vs. Estándar	Tratamiento combinado mejoró tasas de remisión sin aumentar toxicidad severa.	OPMER: 18/20 (Alta)
Clark, P. et al.	Confirmar perfil de seguridad y eficacia.	Artritis reumatoide	Ensayo Clínico Aleatorizado (Doble Ciego). N = 126 (121 completaron el estudio)	Hidroxicloroquina vs. Placebo	Se confirmó superioridad clínica sobre placebo con baja toxicidad.	OPMER: 18/20 (Alta)
van Vollenhoven, R.F. et al.	Comparar seguridad a 1 año.	Artritis reumatoide	Ensayo Clínico Aleatorizado N = 487	HCQ + Sulfasalazina vs. Infliximab	Infliximab superior en respuesta, pero terapia triple convencional es alternativa segura.	OPMER: 16/20 (Alta)
Möttönen, T. et al.	Comparar seguridad de terapia combinada.	Artritis reumatoide	Ensayo Clínico Aleatorizado N = 195	Combinación (con HCQ) vs. Monoterapia	Terapia combinada superior en inducir remisión sin toxicidad inaceptable.	OPMER: 16/20 (Alta)
Faarvang, K. et al.	Evaluar seguridad de la combinación.	Artritis reumatoide	Ensayo Clínico Aleatorizado (Doble Ciego). N = 62	HCQ + Sulfasalazina vs. Monoterapia	Tendencia a mayor eficacia con la combinación; perfil de seguridad mantenido.	OPMER: 18/20 (Alta)
You, Y. et al.	Comparar seguridad en nefritis lúpica reciente.	Lupus eritematoso sistémico	Ensayo Clínico Aleatorizado N = 130	Micofenolato vs. Estándar (HCQ/Esteroides)	Micofenolato mostró eficacia comparable a terapia estándar con perfil de seguridad aceptable.	OPMER: 16/20 (Alta)
Akdemir, G. et al.	Evaluar seguridad a largo plazo.	Artritis temprana / Artritis reumatoide	Ensayo Clínico Aleatorizado N = 610	Inducción intensiva (con HCQ) vs. Monoterapia	Inducción temprana intensiva facilitó remisión libre de drogas a largo plazo de forma segura.	OPMER: 16/20 (Alta)
de Jong, P.H. et al.	Comparar estrategias iniciales.	Artritis reumatoide	Ensayo Clínico Aleatorizado N = 281	Terapia Triple (con HCQ) vs. Monoterapia	Terapia triple fue más efectiva y segura comparada con estrategias biológicas iniciales.	OPMER: 16/20 (Alta)
Mei, M. et al.	Evaluar seguridad en nefropatía membranosa.	Nefropatía membranosa	Ensayo Clínico Aleatorizado (Abierto). N = 110	Hidroxicloroquina vs. Cuidado Estándar	Redujo proteinuria con menos efectos adversos metabólicos que regímenes de esteroides.	OPMER: 15/20 (Mod/Alta)

Kim, W.U. et al.)	Evaluar seguridad tras switch.	Artritis reumatoide	Estudio Observacional. N = 34	Cambio CsA a Hidroxicloroquina	El cambio a HCQ mantuvo eficacia y redujo significativamente la toxicidad renal e hipertensión.	OPMER: 14/20 (Moderada)
Pavelka, K. et al.	Comparar seguridad de dosis.	Artritis reumatoide	Ensayo Clínico Aleatorizado (Doble Ciego). N = 54	Dosis A vs. Dosis B	Evaluación de relación dosis-respuesta y seguridad. Dosis estándar bien tolerada.	OPMER: 18/20 (Alta)
van der Kooij, S.M. et al.	Evaluar seguridad tras fallo a MTX.	Artritis reumatoide	Ensayo Clínico Aleatorizado N = 244	Terapia Triple (con HCQ) vs. Otros	Terapia triple mostró eficacia limitada pero perfil de seguridad conocido tras fallo a MTX.	OPMER: 16/20 (Alta)
O'Dell, J.R. et al.	Comparar seguridad de monoterapia vs combinada.	Artritis reumatoide	Ensayo Clínico Aleatorizado (Doble Ciego). N = 102	Terapia Triple vs. Monoterapia	Terapia triple superior en eficacia sin aumentar toxicidad respecto a monoterapia.	OPMER: 18/20 (Alta)
van Jaarsveld, C.H. et al.	Comparar estrategia agresiva vs HCQ.	Artritis reumatoide	Ensayo Clínico Aleatorizado N = 313	HCQ (Convencional) vs. Agresivo	Estrategia agresiva no mostró superioridad inicial; validó perfil seguro de HCQ.	OPMER: 16/20 (Alta)
Haar, D. et al.	Comparar seguridad frente a Dapsona.	Artritis reumatoide	Ensayo Clínico Aleatorizado (Doble Ciego). N = 80	Hidroxicloroquina vs. Dapsona	Hidroxicloroquina significativamente mejor tolerada que Dapsona (menos anemia/efectos adversos).	OPMER: 18/20 (Alta)
van Vollenhoven, R.F. et al.	Comparar seguridad a 2 años.	Artritis reumatoide	Ensayo Clínico Aleatorizado N = 487	HCQ + Sulfasalazina vs. Infliximab	Diferencias en daño radiológico se mantuvieron, pero opción convencional sigue siendo segura y viable.	OPMER: 16/20 (Alta)
Fei, Y. et al. - 2023)	Evaluar riesgo de recaída al retirar esteroides.	Lupus eritematoso sistémico	Ensayo Clínico Aleatorizado (No Inferioridad). N = 333.	Retiro Esteroides (Mantiene HCQ) vs. Mantenimiento	HCQ clave para mantener remisión. No hubo señales de seguridad nuevas al retirar esteroides.	OPMER: 16/20 (Alta)
Melles RB, et al.	Caracterizar el riesgo a largo plazo de retinopatía por HCQ y evaluar el impacto de la dosis diaria.	Lupus eritematoso sistémico.	Estudio de Cohorte Retrospectivo. N = 3,325	Dosis HCQ >6 mg/kg/día vs. 5-6 mg/kg/día vs. ≤5 mg/kg/día	La incidencia a 15 años es altamente dosis-dependiente: 21.6% para >6 mg/kg, frente a solo 2.7% para ≤5 mg/kg. La mayoría de los casos detectados fueron leves.	OPMER: 18/20 (Alta)

Jorge AM, et al.	Evaluar la asociación HCQ y el riesgo de eventos CV.	Lupus eritematoso sistémico	Estudio de Cohorte. N = >10,000	Uso actual de HCQ vs. Uso remoto / No uso	El uso continuo de HCQ se asoció con una reducción del riesgo de eventos cardiovasculares mayores (OR ajustado 0.86), respaldando un efecto cardioprotector vs. al riesgo aterotrombótico.	OPMER: 17/20 (Alta)
Mancuso S, et al.	Comparar la prevalencia de prolongación del QTc inducida por HCQ entre poblaciones.	Lupus eritematoso sistémico	Estudio de Casos y Controles. N = 108	Pacientes con LES en HCQ crónica vs. Pacientes sin patología autoinmune (COVID-19)	Los pacientes con LES con uso crónico de HCQ no mostraron susceptibilidad a la prolongación del QTc ni arritmias fatales.	OPMER: 16/20 (Alta)
Eby et al.	Estimar las tasas de incidencia acumulada y evaluar los factores de riesgo para la retinopatía por HCQ .	Lupus eritematosos sistémico.	Estudio de Cohorte (Rochester Epidemiology Project). N = 634	Dosis ≥5 mg/kg vs. Dosis <5 mg/kg	Incidencia acumulada del 0% a los 5 años, incrementando a 3.9% a los 10 años. Dosis ≥5 mg/kg aumenta el riesgo 3.59 veces.	OPMER: 18/20 (Alta)
Hanly JG, et a	Evaluar la toxicidad retiniana relacionada con la HCQ en una cohorte multinacional de inicio de pt con LES.	Lupus eritematoso sistémico	Estudio de Cohorte Prospectiva. N = 1,460	Evaluación temporal (duración acumulada en años)	La incidencia global fue baja (0.8%). No se detectaron casos de retinopatía en los primeros 4 años de uso. El riesgo aumentó con el tiempo acumulado y en pacientes de mayor edad al diagnóstico.	OPMER: 19/20 (Alta)
Lenfant, T. C, et al.	Identificar factores de riesgo de retinopatía confirmada	Lupus eritematosos sistémico	Estudio de Casos y Controles. N = 570	Pacientes con retinopatía por HCQ vs. Controles sin toxicidad	En el análisis multivariado, la duración, la dosis acumulada y la alteración en la TFG se confirmaron como los principales predictores independientes de toxicidad.	OPMER: 16/20 (Alta)

AR: Artritis reumatoide; HCQ: hidroxicloroquina; EA: efectos adversos; LES: Lupus eritematosos sistémico,

Efectos adversos: HCQ vs placebo

Cuatro estudios compararon HCQ con placebo (*Tabla 7*). En estos se observó que la HCQ no se asocia a mayor riesgo de EA en comparación con placebo.

El estudio *HERA* (1995), ECA multicéntrico, doble ciego y controlado por placebo a 36 semanas, se diseñó para determinar la eficacia y toxicidad en 119 pacientes con artritis reumatoide temprana. Utilizó la técnica de "doble observador"; el reumatólogo evaluador de la eficacia desconocía los datos de tolerabilidad y eventos adversos manejados por el investigador central, blindando el estudio contra sesgos de medición en la evaluación articular. Se incluyeron pacientes con AR de menos de 2 años desde el inicio de la sintomatología poliarticular y vírgenes absolutos al tratamiento con medicamentos de segunda línea (FARMEs). Se excluyeron pacientes con alteraciones oftalmológicas basales que pudieran enmascarar o incrementar el riesgo de retinopatía asociada a antimaláricos. La edad media fue de 53 años y el 76% fueron mujeres. La evolución promedio de la enfermedad en el grupo de HCQ fue de 8.8 meses. No obstante, mostraban una carga inflamatoria elevada: índice de dolor de 6.5/10, un conteo de articulaciones dolorosas de 25.3 basales y rigidez matutina media de 143 minutos. Se implementó una estrategia de inducción gradual, prescribiendo la mitad de la dosis permitida (hasta un tope de 400 mg/día o 7 mg/kg/día) durante las primeras dos semanas para maximizar la tolerancia gástrica. Esta dosificación fue segura y efectiva: de la cohorte total, solo dos pacientes bajo HCQ abandonaron el ensayo por efectos adversos (uno por mareo, otro por dolor abdominal) y no existieron interrupciones vinculadas a alteraciones maculares en las 36 semanas de seguimiento.

En el estudio de Clark et al. se observó que los efectos secundarios fueron menores y transitorios, sin ameritar interrupción de HCQ. Éste fue un ECA, doble ciego, con grupos pareados, con seguimiento a 24 semanas (6 meses), controlado por placebo. Se incluyeron pacientes adultos (>18 años) con AR de reciente inicio (≤ 5 años desde el diagnóstico) que tuvieran al menos 5 articulaciones inflamadas activas, y que presentaran falla terapéutica previa con al menos dos AINEs o salicilatos. Se excluyeron pacientes con clase funcional NYHA IV, historia de uso previo de FARME, agentes citotóxicos o esteroides. La media de duración de la enfermedad fue de 30 meses en el grupo con HCQ, frente a 27.9 meses en el grupo placebo. El 80% de clase funcional I y el 68% tenían un grado estructural temprano (0 a 1 erosiones radiográficas), con factor reumatoide positivo presente únicamente en el 48% de la muestra. La frecuencia global de eventos adversos fue del 43% con HCQ frente al 46% con placebo. Aunque la cefalea tuvo una incidencia significativamente mayor en el grupo de intervención ($p=0.004$), las manifestaciones predominantes fueron náuseas y dolor epigástrico, presentes en el 30.2% de los pacientes. No hubo indicios de toxicidad oftalmológica en estos primeros 6 meses con dosis estándar.

Ahora bien, el estudio de Gottenberg et al. (2014), (ECA doble ciego, multicéntrico y controlado por placebo), integró a 120 pacientes con Síndrome de Sjögren primario (SSp) que presentaran sequedad ocular y oral medible, además de dolor y fatiga crónica. Se descartaron casos con manifestaciones sistémicas. Se estratificó en una fase inicial de eficacia a 24 semanas, seguida de una fase de extensión hasta la semana 48 donde la totalidad de los pacientes (incluidos los del brazo placebo) transicionaron a recibir hidroxiclороquina (400 mg/día) para evaluar desenlaces secundarios de seguridad y tolerancia a un año. El estudio falló en alcanzar el desenlace primario de eficacia clínica (la HCQ no mejoró significativamente los síntomas glandulares ni la fatiga respecto al placebo en 24 semanas), sin embargo, la tasa de Eventos Adversos Serios (EAS) fue equivalente o incluso menor que el grupo control (2 EAS en la rama de HCQ frente a 3 EAS en placebo durante las primeras 24 semanas).

En el contexto de nefropatía membranosa, el ensayo clínico exploratorio, aleatorizado, abierto y controlado de Mei et al. (2024) demostró que la HCQ posee un perfil de seguridad favorable, generando menos efectos adversos de índole metabólica que los regímenes convencionales con esteroides. Con un seguimiento de 6 meses, en este estudio los pacientes fueron asignados aleatoriamente (1:1) a un grupo control que recibió terapia de soporte óptima (incluyendo la dosis máxima tolerada de inhibidores del sistema renina-angiotensina) o a un grupo de intervención que recibió la terapia de soporte más HCQ. La dosificación de HCQ fue ajustada al peso: 400 mg/día para pacientes de 50 kg o más, y 300 mg/día para aquellos con menos de 50 kg. Se incluyeron sujetos de 18 a 65 años vírgenes a tratamiento, con nefropatía membranosa comprobada por biopsia, positiva para el receptor PLA2R tisular e IgG4. La cohorte consistió en 110 pacientes con características equilibradas entre ambos grupos. Al sexto mes, el grupo de HCQ logró una reducción de la proteinuria significativamente mayor frente al control (-50.2% vs. -28.2%; $p=0.0034$). Los títulos de anticuerpos PLA2R presentaron mayor descenso en el brazo de HCQ (-50.0% vs. -25.0%; $p=0.0092$), con incremento significativamente mayor de los niveles de albúmina sérica ($p=0.0001$). Además, la adición de HCQ disminuyó la proporción de pacientes que progresaron hacia un estado de "riesgo moderado-alto" (4 frente a 10 pacientes en el control; sin diferencia estadísticamente significativa). La HCQ exhibió un perfil de seguridad favorable; sin registro de reacciones adversas graves en el ensayo. Los efectos secundarios más comunes en el brazo de intervención fueron leves, destacando prurito, náusea, disfunción hepática leve y palpitations, los cuales cedieron con manejo sintomático. Únicamente un paciente del grupo de HCQ fue retirado ante sospecha de toxicidad retiniana.

Tabla 7. HCQ vs placebo

Estudio	Enfermedad	EA con HCQ (%)	EA con placebo (%)	Eventos específicos
Estudio HERA,	AR temprana	25/60 (42%)	19/60 (32%)	Sin diferencias significativas.
Clark, P. et al.,	AR	28/65 (43%)	28/61 (46%)	Cefalea más frecuente con HCQ (p=0.004)
Gottenberg et al.,	Enfermedad de Sjögren	2 EAS (0-24 sem)	3 EAS (0-24 sem)	Sin diferencias significativas.
Mei et al.,	Nefropatía membranosa	10/50 (20%)	8/45 (18%)	Perfil de seguridad favorable.

AR: Artritis Reumatoide; EA: Efectos Adversos; HCQ: Hidroxicloroquina

Efectos adversos: HCQ vs FARME sintéticos convencionales

Estudios que compararon HCQ o su adición con otros FARMEsc, indican que la HCQ posee un perfil de seguridad favorable.

Nuver-Zwart (1989) realizaron un ECA doble ciego de grupos paralelos y con evaluador único, con un seguimiento de 48 semanas. Se comparó HCQ (a dosis de 400 mg/día durante los primeros 6 meses, con reducción programada a 200 mg/día) frente a SFZ (con dosis de inicio gradual hasta alcanzar 2 g/día). Se incluyeron 60 pacientes (30 por brazo), de 18 a 75 años con diagnóstico de AR clásica o definida (criterios ARA), que fueran estrictamente vírgenes a tratamiento segunda línea. Se requirió enfermedad activa no controlada por AINE (al menos 7 articulaciones dolorosas, 4 inflamadas y VSG mayor a 28 mm/h), que no utilizaran glucocorticoides sistémicos o intraarticulares durante el ensayo y en los tres meses previos. El grupo asignado a HCQ (edad media 53.0 años) presentó una evolución media de la enfermedad de 14.8 meses, con 29 de 30 pacientes (96%) positivos para factor reumatoide. El grupo de sulfasalazina mostró características muy similares, con un 83% de positividad para factor reumatoide. Se documentó diferencia en el inicio de acción de los fármacos: la sulfasalazina indujo respuestas significativas de forma más temprana (mejorías en rigidez, fuerza de prensión y dolor a las 4 semanas), mientras que la HCQ demoró hasta la semana 12 o 16 para alcanzar significancia en diversas escalas clínicas. Sin embargo, para el final del seguimiento a 48 semanas, esta ventaja inicial desapareció, y no existieron diferencias estadísticamente significativas en la actividad de la enfermedad entre ambos esquemas. En congruencia con su inicio más lento, hubo un mayor número de interrupciones por "falta de eficacia" en el brazo de HCQ (9 pacientes frente a 3 con sulfasalazina), aunque la diferencia no alcanzó significancia estadística. En cuanto a tolerabilidad y seguridad, en el grupo de HCQ solo hubo un abandono (por borborigmos), y sus eventos adversos se limitaron a náusea leve y elevaciones transitorias de enzimas hepáticas. No se registró toxicidad retiniana. Por el contrario, la toxicidad fue la causa principal de retiro en el grupo

de sulfasalazina (4 abandonos, 13%), con eventos adversos graves que incluyeron vómito de difícil manejo y un caso grave de agranulocitosis en la octava semana, que requirió hospitalización. Todos los eventos adversos, en ambos brazos, ocurrieron en los primeros 3 meses de terapia y revirtieron completamente tras la suspensión del fármaco.

Ahora bien, el estudio de Faarvang et al. (1993), que también comparó HCQ contra SSZ, diferencias estadísticamente significativas en la incidencia o el perfil de efectos secundarios. Este ECA multicéntrico, doble ciego, estudio tres grupos paralelos con seguimiento a 24 semanas. Se consideraron tres esquemas de tratamiento: monoterapia con hidroxiquina (250 mg/día), monoterapia con sulfasalazina (2 g/día), y la terapia combinada de ambos fármacos a las mismas dosis. Se estudiaron 91 pacientes adultos con diagnóstico de artritis reumatoide activa (caracterizada por inflamación articular, dolor, rigidez matutina y elevación de la VSG). La cohorte inicial consistió en 91 pacientes (aunque solo 62 completaron el estudio) ambulatorios con actividad clínica moderada a severa. Se evaluó mensualmente el conteo de articulaciones inflamadas, el índice de dolor, la rigidez matutina, la valoración global y la VSG. Todas las variables mejoraron significativamente con el tiempo en todos los grupos. Clínicamente, los pacientes tratados con la combinación (HCQ + SSZ) respondieron de forma más rápida que aquellos tratados únicamente con HCQ. Sin embargo, la diferencia no fue estadísticamente significativa.

O'Dell (1996) realizó un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado y de grupos paralelos, con seguimiento a 24 meses. Se asignaron 102 pacientes a tres regímenes de tratamiento: monoterapia con MTX, terapia doble con SFZ + HCQ, o bien, terapia triple MTX + SFZ + HCQ. El desenlace primario fue lograr y mantener mejoría del 50% en los síntomas compuestos a 9 meses, y mantenerla a 2 años. El esquema de terapia triple demostró eficacia superior: el 77% de los pacientes (24 de 31) alcanzó y mantuvo esta respuesta, frente a solo el 33% (12 de 36) en el grupo de MTX en monoterapia ($p < 0.001$) y el 40% (14 de 35) en la terapia doble de SSZ+HCQ ($p = 0.003$). Además, se observó que la terapia triple no produjo más efectos tóxicos respecto a la monoterapia con MTX. Las suspensiones del protocolo por efectos adversos fueron numéricamente menores en la terapia triple (3 retiros: náusea, aumento de peso y un diagnóstico incidental de cáncer cervical) y en la terapia doble (3 retiros: diarrea, exacerbación de Crohn y neumonía), respecto al brazo de monoterapia con MTX, el cual registró 7 retiros por toxicidad medicamentosa (incluyendo mucositis, vértigo, diarrea, y complicaciones graves como neumonía y una sepsis).

Finalmente, en el análisis de Salaffi et al. (1996) la adición de HCQ a ciclosporina A (CsA) presentó un menor riesgo de toxicidad en comparación con la mezcla de ciclosporina A y metotrexato. Este ensayo clínico prospectivo, abierto y de grupos paralelos con seguimiento de 6 meses evaluó a pacientes a los que se les añadió CsA a su régimen

basal. La dosis inicial de CsA fue de 2.5 mg/kg/día, con incrementos graduales según la tolerancia renal. La dosis de HCQ se mantuvo en 400 mg/día. Se incluyeron pacientes con AR activa que no habían tenido respuesta a MTX intramuscular o a HCQ oral durante al menos 6 meses. De los 28 pacientes que iniciaron, 24 completaron el estudio (12 en el grupo de HCQ+CsA y 12 en MTX+CsA). En ambos grupos, las variables clínicas estudiadas mejoraron significativamente a 6 meses, y se logró una reducción significativa en la dosis de prednisona. Al evaluar la eficacia global mediante el índice CASI, se identificaron 15 pacientes respondedores (9 en el grupo MTX+CsA y 6 en el grupo HCQ+CsA). Los autores concluyeron que la combinación MTX+CsA parecía ser ligeramente más eficaz, pero a expensas de mayor toxicidad. El número total de eventos adversos fue mayor en el grupo de MTX+CsA (33 eventos) que en el de HCQ+CsA (20 eventos). La nefrotoxicidad y las alteraciones gastrointestinales fueron las más frecuentes. Cinco pacientes en el esquema de HCQ+CsA presentaron incremento transitorio > 30% en la creatinina sérica, reversible al reducir la dosis de CsA. Las anormalidades en las pruebas de función hepática fueron significativamente menores al combinar CsA con HCQ (solo 1 paciente con 3 episodios) frente a la combinación con MTX (5 pacientes con 11 episodios). No se encontró evidencia de retinopatía por el uso de HCQ al final del estudio.

Estos estudios se resumen en la *Tabla 8*.

Tabla 8. HCQ vs FARMEsc

Estudio	Enfermedad	Comparación	Resultado principal	EA específicos
Nuver-Zwart, I. et al.,	AR	HCQ vs sulfasalazina	HCQ menor riesgo de EA	SSZ: 9/30 (30%) vs HCQ: 7/30 (23%); agranulocitosis solo con SSZ
Faarvang, K. et al.,	AR	HCQ vs SSZ vs combinación	Riesgo similar de EA	Sin diferencias significativas entre grupos
O'Dell et al.	AR	MTX vs. SSZ + HCQ vs. SSZ + HCQ + MTX	Menor riesgo de EA en terapias combinadas vs MTX	MTX monoterapia asociado a mucositis, neumonía, sepsis y diarrea.
Salaffi, F. et al.,	AR	CsA+HCQ vs CsA+MTX	HCQ menor riesgo de EA	83% con al menos un EA; más frecuentes con MTX+CsA

AR: Artritis reumatoide; HCQ: hidroxicloroquina; EA: Eventos adversos; IM: Intramuscular; MTX: metotrexate; CsA: Ciclosporina

Efectos adversos: Terapias combinadas con HCQ vs. terapia biológica

Algunos de los estudios evaluados compararon esquemas combinados, incluyendo HCQ, con terapia biológica.

En el trabajo de O'Dell et al (estudio *RACAT*) se comparó la terapia triple (SFZ + HCQ 400 mg + MTX) respecto a MTX + Etanercept. Fue un ECA doble ciego, de no inferioridad y de grupos paralelos, con seguimiento a 72 semanas (evaluación de desenlace primario a 48 semanas). Utilizó en ambos grupos "placebo" (vía oral o parenteral) para evitar la distinción entre ambos tratamientos. Incluyó 353 pacientes adultos con AR seropositiva o seronegativa, con enfermedad activa definida por DAS28 \geq 4.4 a pesar del uso continuo de MTX a dosis plenas (15-25 mg/semana) durante al menos 12 semanas. Se demostró la no inferioridad de la terapia triple respecto a etanercept en el cambio de DAS28 a 48 semanas, con estabilidad radiográfica comparable. En cuanto a toxicidad grave, no existieron diferencias estadísticamente significativas. No obstante, en el brazo de terapia triple hubo mayor tolerancia gastrointestinal, obligando a reducciones en las dosis utilizadas.

Quach et al. realizaron un estudio secundario a *RACAT*. Se trató de un estudio retrospectivo basado en un análisis secundario preplanificado, con el objetivo de cuantificar y comparar la incidencia de eventos adversos infecciosos y gastrointestinales observados en el estudio previo. Se estratificaron en graves (SAE) y no graves (NAE), y se utilizaron modelos lineales generalizados para calcular razones de tasas de incidencias (IRR). Los hallazgos confirmaron que los pacientes en manejo con etanercept tuvieron 1.56 más probabilidad de eventos adversos no graves (IRR 1.56, IC 95%: 1.11-2.19; $p=0.01$), mientras que la terapia triple se asoció a eventos gastrointestinales no graves (IRR 0.62, IC 95%: 0.4-0.94 para etanercept vs triple).

En el estudio Swefot (van Vollenhoven et al., 2009/2012), la incidencia de EA fue muy similar entre el esquema de HCQ + SFZ y el uso de infliximab. Fue un ensayo clínico multicéntrico (15 unidades de Reumatología en Suecia), aleatorizado, de diseño abierto y grupos pareados, con seguimiento a 24 meses. Todos los pacientes recibieron una "inducción" mediante monoterapia de MTX de hasta 20 mg/semana. Tras 12 semanas, aquellos pacientes que no hubieran alcanzado actividad baja de la enfermedad definida por DAS28 < 3.2, fueron aleatorizados para recibir SFZ (1 g cada 12 horas) + HCQ (400 mg/día) o bien, la adición de infliximab (3 mg/kg). De los 487 pacientes que iniciaron la inducción con MTX, 258 demostraron ser refractarios y entraron a la fase de aleatorización. Al primer año (reporte de 2009), la adición del biológico indujo una mayor proporción de pacientes con "buena respuesta EULAR" frente a la adición de la terapia convencional (39% vs. 25%, $p=0.016$). A los dos años (reporte de 2012), la progresión del daño radiográfico (medido por la puntuación de Sharp modificada por van der Heijde)

fue estadísticamente inferior en el grupo biológico. En términos de seguridad, la incidencia global de SAE y de infecciones graves fue numéricamente menor en la terapia convencional respecto al biológico, aunque sin alcanzar significancia estadística. En el grupo tratado con hidroxicloroquina y sulfasalazina, la intolerancia gastrointestinal fue el motivo principal de queja, sin que se registraran alertas de seguridad, toxicidad cardiovascular grave, ni casos de maculopatía antimalárica en este periodo.

Hetland et al. (Ensayo NORD-STAR, 2020) presentaron un ensayo clínica fase 4, multicéntrico, internacional, aleatorizado, abierto y de grupos paralelos. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir “tratamiento convencional activo” (MTX + PDN o SFZ + HCQ + MTX) o alguna terapia biológica (Certolizumab pegol, abatacept o tocilizumab). Se incluyeron 812 pacientes con AR de menos de 24 meses de diagnóstico, vírgenes a tratamiento con FARME y actividad de la enfermedad moderada a grave. Más del 80% fueron seropositivos. El desenlace primario fue la remisión clínica (CDAI \leq 2.8) a 24 semanas. El tratamiento convencional activo logró dicho objetivo en 32.7% de los pacientes, discretamente menor respecto a la terapia biológica, con el mayor porcentaje en el brazo de abatacept (42.7%). En cuanto a efectos adversos, se reportó una frecuencia global de cualquier EA del 86.3% con el tratamiento convencional, lo cual fue equiparable a certolizumab (82.7%) y menor que tocilizumab (95.1%). Se registraron 13 eventos graves (5.6%) en el grupo convencional, frente a 20 con certolizumab y 10 con abatacept (*Tabla 9*).

Tabla 9. Terapias combinadas vs. terapia biológica

Estudio	Enfermedad	Comparación	Frecuencia de EA	EA específicos
O'Dell, J. et al.	AR	Triple (MTX+SSZ+HCQ) vs etanercept+MTX	Similar frecuencia total	Triple: más GI; Etanercept: más infecciones y cutáneos
Quach, L. et al.	AR	Triple vs etanercept	Diferencias por tipo de EA	Etanercept: IRR infecciones 1.56 (IC 95%: 1.11-2.19)
Van Vollenhoven, R.F, et al.	AR	SSZ+HCQ vs infliximab	Similar	3 EAS totales: enfermedad generalizada, episodio febril
van Vollenhoven, R. F. et al.	AR	SSZ+HCQ vs infliximab	Balanceados	EA acordes con perfiles conocidos de los fármacos
Hetland, M.L. et al.	AR	Tratamiento convencional activo vs biológicos	Similar o mejor	Convencional: 86.3% cualquier EA; Certolizumab: 82.7%; Abatacept: 79.9%; Tocilizumab: 95.1%

HCQ: Hidroxicloroquina; MTX: Metotrexate; SSZ: Sulfasalazina; EA: Evento adverso; EAS: Evento adverso severo o grave; GI: Gastrointestinal; IRR: Razón de tasa de incidencia

Relación dosis – respuesta y eventos adversos específicos

Dos estudios evaluaron la relación entre la dosis de HCQ y la incidencia de eventos adversos.

El primero, realizado Furst et al. (1999), fue un ECA, doble ciego, paralelo, con duración de 24 semanas. Se administró una dosis de inducción de HCQ de 6 semanas, comparando tres dosis (400 mg, 800 mg y 1.2 g/día), seguida de una fase de extensión abierta de 18 semanas, durante la cual todos los participantes recibieron 400 mg/día. Se incluyeron 212 pacientes adultos, con diagnóstico de AR de reciente diagnóstico. Se excluyeron pacientes con uso previo de FARME. Hasta el 42% de los participantes tenía uso de prednisona a dosis bajas (≥ 10 mg/día). El desenlace primario fue la respuesta clínica acorde a los criterios de Paulus, con mejoría del 20%. A las 6 semanas, se observó una tendencia favorable hacia la dosis de carga mayor: respuesta del 47.9% con 400 mg, 57.7% con 800 mg y 63.6% con 1.200 g ($p=0.052$). Sin embargo, a las 24 semanas, las diferencias de eficacia entre los grupos desaparecieron. Ahora bien, hubo suspensión del tratamiento asociado a eventos adversos, los cuales fueron dependientes de dosis (3 pacientes en el grupo de 400 mg, 5 en el de 800 mg, y 6 en el de 1.2 g). La principal causa de retiro fue la toxicidad gastrointestinal (náusea y vómito), la cual fue posiblemente exacerbada por el uso concomitante de naproxeno, el cual se indicó a todos los pacientes previo y durante el estudio. Se registraron anomalías oculares menores en el 8% de la cohorte, pero estas no mostraron relación con la dosis ni evolucionaron a retinopatía por antipalúdicos.

Por otro lado, se encuentra el ECA de Pavelka et al. (1989), igualmente doble ciego, paralelo y con seguimiento a largo plazo (52 semanas). Su objetivo fue comparar la eficacia clínica y perfil de toxicidad de dos dosis de HCQ en AR: 200 mg vs 400 mg al día. Se incluyeron 54 pacientes, de todos sin uso previo de este fármaco. Ambos esquemas fueron efectivos, demostrando una reducción significativa de la actividad de la enfermedad. Al año de seguimiento, los pacientes mostraron mejoría en el dolor (en reposo y en movimiento), descensos en los índices articulares de Lansbury y Ritchie ($p=0.01$), menor fatiga y un aumento en la fuerza de prensión ($p=0.05$). Sin embargo, el grupo que recibió la dosis de 400 mg/día presentó una incidencia de efectos secundarios (predominantemente intolerancia gastrointestinal) tres veces mayor que el grupo con 200 mg/día. No hubo reportes de retinopatía. Ante el riesgo-beneficio observado, los autores sugieren el uso de dosis de 200 mg/día (*Tabla 10*).

Tabla 10. Relación entre dosis y eventos adversos

Estudio	Enfermedad	Dosis comparadas	Hallazgos principales
Furst et al.	AR	400, 800, 1200 mg/día	Discontinuaciones por trastornos GI relacionadas con dosis: 3 (400mg), 5 (800mg), 6 (1200mg); anomalías oculares: 8% sin relación con dosis.
Pavelka, K. et al.	AR	200 vs 400 mg/día	Grupo 400mg: tres veces más efectos secundarios; más trastornos GI con 400mg; retiros: 5 (200mg) vs 8 (400mg).
Melles RB, et al.	LES	>6 vs 5-6 vs ≤5 mg/kg/día	Retinopatía a 15 años dependiente de dosis: incidencia del 21.6% (>6 mg/kg) frente a solo 2.7% (≤5 mg/kg).
Eby N, et al.	LES	≥5 vs <5 mg/kg/día	Dosis ≥5 mg/kg aumenta 3.59 veces el riesgo de retinopatía. Incidencia del 0% a los 5 años, incrementando a 3.9% a los 10 años.
Hanly JG, et al.	LES	Tiempo de exposición	Incidencia global de retinopatía muy baja (0.8%). Cero casos documentados durante los primeros 4 años de tratamiento.
Lenfant, T. C, et al.	LES	Dosis acumulada y función renal	La dosis acumulada y la disminución de la TFG son predictores independientes del desarrollo de retinopatía.

AR: Artritis reumatoide; GI: Gastrointestinal; LES: Lupus eritematoso sistémico; TFG: Tasa de filtración glomerular

Los trastornos gastrointestinales fueron los eventos adversos más frecuentemente reportados con HCQ. Tal como se mencionó anteriormente, en el estudio de Clark et al., las náuseas y el dolor epigástrico se presentaron en 30.2% de los pacientes con HCQ. En el estudio RACAT se observaron más frecuentemente con la terapia triple con HCQ respecto al esquema con etanercept.

En cuanto a la toxicidad ocular, se retoman los hallazgos de Furst et al., quienes reportaron anomalías oculares en 17/212 pacientes (8%), sin relación con la dosis inicial. El estudio *HERA*, comentado en las primeras secciones, no detectó toxicidad ocular durante 36 semanas de seguimiento. Bertsias et al. recomiendan cribado oftalmológico anual para pacientes en tratamiento con HCQ.

Ahora bien, el análisis de la cohorte de Melles et al. (2023) evidenció que el desarrollo de retinopatía por hidroxiclороquina se asocia a la dosis real administrada a lo largo del tiempo. Éste fue un estudio de cohorte retrospectivo y longitudinal, que estudió el riesgo a largo plazo de retinopatía, con análisis de exposición acorde a dosis promedio de HCQ dispensada en farmacia y por kg de peso. Las alteraciones oculares se estudiaron mediante tomografía de coherencia óptica de dominio espectral. Se incluyeron 3325 adultos, con tratamiento continuo con este medicamento por al menos 5 años (2004 a 2020). La mayoría de los pacientes (65.4%) recibieron dosis menores a 5 mg/kg/día,

mientras que 18.6% recibieron dosis superiores a 6 mg/kg/día. Se identificaron 81 pacientes con retinopatía, la mayoría en fases tempranas (56 leves, 17 moderados y 8 graves). El riesgo de desarrollar retinopatía moderada a grave a 15 años fue menor en el grupo de dosis recomendada (1.1% para < 5 mg/kg/día), aumentando a 2.4% para dosis de 5 a 6 mg/kg, y alcanzando un 5.9% para exposiciones > 6 mg/kg/día. Adicionalmente, el análisis multivariado identificó factores predictores independientes que exacerban el riesgo toxicológico: edad mayor a 55 años, presencia de enfermedad renal crónica (etapa 3 o superior) y el uso concomitante de tamoxifeno.

En el estudio de Eby et al. (2023), cohorte observacional y longitudinal de 634 usuarios de HCQ, se evaluó la incidencia acumulada a largo plazo de retinopatía inducida por HCQ, y se calculó el *Hazard Ratio* (HR) correspondiente a una década de seguimiento. Se incluyeron adultos con LES, en manejo con HCQ y que contaban con historial de tamizaje oftalmológico. Se midieron también las proporciones de pacientes expuestos a dosis ≤ 5 mg/kg/día o > 5 mg/kg/día. La tasa de incidencia acumulada hacia el año 5 fue del 0%, incrementando paulatinamente a un 3.9% (IC 95%: 2.0–7.4) tras 10 años de uso ininterrumpido. Este estudio ratificó que el factor de riesgo modificable más importante es la dosis, observando que el consumo de ≥ 5 mg/kg confiere un HR de 3.59 (IC 95%: 1.09–11.84) en comparación con esquemas de menor dosis, con un aumento del 48% en el riesgo por cada 100 gramos de dosis acumulada.

El estudio realizado por Hanly et al. (2022), fue un estudio observacional, prospectivo y longitudinal basado en una cohorte de inicio multinacional (SLICC), con un seguimiento estructurado a 20 años. Se evaluó la incidencia real de toxicidad retiniana asociada a la HCQ a lo largo del tiempo. Se incluyeron 1,460 pacientes con diagnóstico de LES y exposición documentada al fármaco. La cohorte tuvo un marcado predominio femenino (89%) y composición multiétnica (52% de raza caucásica). El desenlace principal evidenció que la toxicidad macular obedece fuertemente a la exposición acumulada, identificando a la edad avanzada al momento del diagnóstico como un factor de riesgo independiente para el daño estructural (HR 1.05; IC 95%: 1.01 - 1.09). Ahora bien, respecto a la seguridad, se confirmó toxicidad retiniana en únicamente 11 pacientes, arrojando una tasa de incidencia de 0.8%. El tiempo acumulado promedio bajo tratamiento en los casos de toxicidad fue de 7.4 años (DE \pm 3.2). No se detectó ni un solo caso de retinopatía en los primeros 4 años posteriores al inicio del antimalárico. Las limitaciones principales de la cohorte derivan de la no estandarización de las técnicas de tamizaje oftalmológico a lo largo de las dos décadas del estudio y el bajo número absoluto de eventos, lo cual restringe el poder estadístico para análisis de subgrupos más finos.

Para finalizar la descripción de los estudios en el ámbito de toxicidad ocular, se comenta el trabajo de Lenfant, et al (2020). Éste fue un estudio retrospectivo multicéntrico de casos y controles con el objetivo de analizar los factores de riesgo asociados a la

retinopatía por HCQ, incluyendo el impacto de los niveles sanguíneos del fármaco, en pacientes con LES. Se incluyeron 23 pacientes con retinopatía confirmada (casos) definida estrictamente por la presencia de anomalías en al menos dos pruebas oftalmológicas (campos visuales automatizados, tomografía de coherencia óptica de dominio espectral, electroretinograma multifocal o autofluorescencia del fondo de ojo), emparejados con 547 pacientes lúpicos controles bajo tratamiento, pero sin toxicidad ocular. Se excluyeron pacientes con uso previo de cloroquina, TFG menor a 60 ml/min o falla hepática. El desenlace principal en el análisis multivariado demostró que los factores independientemente asociados al desarrollo de daño estructural retiniano fueron una mayor dosis acumulada de HCQ ($p=0.012$), una mayor duración ininterrumpida del tratamiento ($p=0.033$), una menor depuración de creatinina basal ($p=0.001$) y el origen geográfico antillano o del África subsahariana, el cual incrementó notablemente el riesgo (OR 8.6; $p<0.001$). Ahora bien, respecto a la monitorización farmacocinética y la seguridad, se observó que las concentraciones sanguíneas del antimalárico no mostraron una asociación estadísticamente significativa con la aparición de la retinopatía, sugiriendo que, si bien los niveles son útiles para medir adherencia, no funcionan como un predictor directo de toxicidad ocular a largo plazo en pacientes adherentes.

En lo que respecta a la toxicidad cardíaca, particularmente la prolongación del intervalo QTc, no se corrobora en la población con enfermedades autoinmunes sistémicas crónicas.

El estudio realizado por Mancuso et al. (2020), fue un estudio de casos y controles con el objetivo de comparar la prevalencia de la prolongación del intervalo QTc entre pacientes con COVID-19 y pacientes con LES tratados HCQ. Se incluyeron 58 pacientes con COVID-19 (divididos en grupos con HCQ, HCQ más azitromicina, y sin ninguno de estos fármacos) y 50 pacientes con LES bajo tratamiento crónico con el antimalárico. El desenlace primario definió la prolongación del QTc como un incremento > 60 ms respecto al basal o un valor absoluto ≥ 500 ms. Los resultados demostraron que la prolongación del QTc ocurrió en el 13.8% de los pacientes con COVID-19, afectando al 17.6% del grupo con terapia combinada (HCQ+AZI) y al 14.3% del grupo control sin fármacos, mientras que ningún paciente con LES (0%) presentó dicha alteración. Ahora bien, respecto a la seguridad, el análisis multivariado identificó que el riesgo en COVID-19 se asoció significativamente con el intervalo QTc basal ($p=0.003$) y niveles elevados de proteína C reactiva (PCR) ($p=0.04$), sugiriendo que el estado inflamatorio sistémico es un factor de riesgo pro-arritmogénico. Las limitaciones del estudio incluyen un tamaño de muestra reducido, su naturaleza unicéntrica y el sesgo potencial derivado de comparar una población en estado agudo y crítico frente a una cohorte ambulatoria crónica.

El estudio realizado por Jorge et al. (2023), fue un estudio de casos y controles anidado dentro de cohortes de inicio poblacionales con el objetivo de evaluar la potencial asociación temporal entre el uso de HCQ y los eventos cardiovasculares (CV) incidentes en pacientes con LES o AR. Se incluyeron 10,268 casos con eventos CV (infarto agudo al miocardio, evento cerebrovascular isquémico o tromboembolismo venoso), los cuales fueron emparejados con 29,969 controles según edad, sexo y enfermedad subyacente. La cohorte analizada presentó un predominio femenino (64%) y una edad media de 74 años. La exposición a HCQ se estratificó en uso actual, reciente, remoto o nulo, utilizando a los usuarios remotos como grupo de referencia para minimizar sesgos. El desenlace primario demostró que el uso actual de HCQ confiere un efecto cardioprotector significativo, asociándose con una reducción del 14% en el riesgo de presentar eventos CV combinados (ORc ajustado 0.86; IC 95%: 0.77-0.97). Ahora bien, al desglosar por eventos específicos, se confirmó una disminución estadísticamente significativa del riesgo para tromboembolismo venoso (ORc 0.74; IC 95%: 0.59-0.94), observándose también tendencias protectoras para el infarto y el evento cerebrovascular. Los usuarios recientes mostraron un riesgo equiparable al de los no usuarios, lo que sugiere una pérdida de estos beneficios pleiotrópicos tras la discontinuación del fármaco. Las limitaciones principales del estudio derivan de su dependencia de bases de datos de salud administrativas, lo cual impide capturar variables clínicas detalladas como el grado de actividad inflamatoria o la gravedad de la enfermedad en tiempo real (*Tabla 11*).

Tabla 11. Hidroxicloroquina y eventos cardiovasculares

Estudio	Enfermedad	Comparación	Hallazgos principales sobre cardiotoxicidad
Jorge AM, et al.	LES y AR	Uso continuo vs Uso remoto / No uso	El uso continuo de HCQ ejerció un efecto cardioprotector, reduciendo en un 14% el riesgo de eventos cardiovasculares mayores (OR 0.86).
Mancuso S, et al.	LES	Usuarios crónicos de HCQ vs Controles (COVID-19)	Los pacientes reumatológicos con uso crónico no mostraron susceptibilidad incrementada a la prolongación del QTc ni arritmias fatales.

AR: Artritis reumatoide; HCQ: hidroxicloroquina; LES: Lupus eritematoso sistémico

Ahora bien, en lo que respecta a manifestaciones cutáneas, se cita el estudio de van Jaarsveld (2000). Si bien este estudio incluyó un brazo con manejo mediante oro intramuscular, actualmente ya no utilizado, resulta de interés la comparación entre el brazo de HCQ y el brazo de otros FARME (SFZ y MTX):

Se trató de fue un ECA, prospectivo y multicéntrico, con diseño abierto pragmático y un seguimiento a dos años. El objetivo fue comparar la eficacia, el tiempo de latencia y la toxicidad de tres estrategias terapéuticas utilizando FARME en pacientes con AR de reciente inicio. Se incluyeron pacientes con duración de la enfermedad menor a un año, excluyendo de manera estricta a aquellos con uso previo de FARME o glucocorticoides.

Los participantes fueron asignados a tres brazos: Estrategia I (FARME "leve" con tiempo de latencia esperado largo: hidroxicloroquina a 400 mg/día o auranofin); Estrategia II (FARME potente con latencia larga: oro intramuscular o D-penicilamina); y Estrategia III (FARME potente con latencia corta: metotrexato o sulfasalazina). El análisis de seguridad demostró que las reacciones mucocutáneas fueron el efecto adverso predominante en la Estrategia II (oro intramuscular o D-penicilamina), acumulando un total de 62 eventos reportados a lo largo del estudio; el exantema fue la manifestación clínica más común con 42 casos, seguido por estomatitis o úlceras orales con 13 casos y alopecia con 7 casos. Por el contrario, en la Estrategia I (la cual incluyó HCQ o auranofin), presentó una incidencia notablemente menor de toxicidad en piel y mucosas, reportándose 17 casos de exantema (siendo el tercer efecto adverso general más común en este brazo, por detrás de las alteraciones gastrointestinales y la anemia), junto con 5 casos de estomatitis, 2 de alopecia y 1 de fotosensibilidad. Finalmente, la Estrategia III (MTX o SFZ) exhibió un perfil intermedio con 32 eventos mucocutáneos en total, caracterizado por una mayor frecuencia de estomatitis o úlceras orales (14 casos), 10 reportes de exantema, 7 de alopecia y 1 caso de fotosensibilidad. Enfocando a la Estrategia I respecto a la III, se observó que la primera (que contiene a la HCQ) presentó una propensión numéricamente mayor a desarrollar exantemas (17 frente a 10 casos). Por el contrario, la Estrategia III exhibió un perfil toxicológico cutáneo diferente, caracterizado por una mayor frecuencia de estomatitis o úlceras orales (14 frente a 5 casos) y una mayor incidencia de alopecia (7 frente a 2 casos). En el texto que se especifica que, al evaluar la toxicidad global que llevó a la discontinuación permanente dentro de la Estrategia I, la hidroxicloroquina fue suspendida en 10 ocasiones, mientras que el auranofin se retiró en 5

Finalmente, respecto a alteraciones hematológicas, se encuentra el estudio de Haar et al. ECA doble ciego de 24 semanas de duración. Tuvo como objetivo comparar la eficacia y toxicidad de la monoterapia con HCQ, la monoterapia con dapsona y la terapia combinada de ambos fármacos en pacientes con AR activa. Se incluyeron 80 pacientes en la cohorte inicial, de los cuales 63 completaron el seguimiento. El desenlace primario de eficacia no mostró una diferencia contundente entre los tres brazos en la mayoría de las variables inflamatorias a las 24 semanas; sin embargo, se destacó que únicamente los pacientes bajo terapia combinada lograron una mejoría estadísticamente significativa en el total de las variables clínicas y de laboratorio evaluadas. Ahora bien, respecto a la seguridad, la terapia combinada demostró ser la peor tolerada. Se documentaron 9 abandonos prematuros en el grupo de combinación, frente a solo 4 en cada uno de los grupos de monoterapia. La toxicidad se debió a un efecto sinérgico deletéreo sobre la serie roja: aunque el uso de dapsona per se causó hemólisis en distintos grados, su administración concomitante con HCQ resultó en caídas medianas significativamente más profundas en los niveles de hemoglobina y haptoglobina sérica que las observadas con la dapsona aislada. De manera crítica, cuatro pacientes en el régimen combinado

desarrollaron anemia hemolítica que exigió el retiro inmediato de los fármacos, mientras que no se registró ni un solo abandono por esta causa en el grupo de monoterapia con dapsona. Las limitaciones principales del ensayo radican en un tamaño de muestra general reducido, lo que disminuye el poder estadístico para confirmar el beneficio clínico de la eficacia, aunado a la elevada tasa de abandonos por intolerancia. No obstante, no se reportó una asociación causal entre HCQ y la anemia.

Efectos asociados a la reducción o interrupción de HCQ

Dos de los estudios revisados reportaron que la reducción o discontinuación de HCQ se asocia con un mayor riesgo de brotes de la enfermedad (*Tabla 6*).

El estudio realizado por Fei et al. (2025), fue un ensayo clínico controlado aleatorizado, multicéntrico, abierto y de tres brazos con diseño de no inferioridad, con un seguimiento de 33 semanas. El objetivo fue explorar la tasa de recaída tras la suspensión de GC con o sin mantenimiento de HCQ en pacientes con LES clínicamente inactivo de forma sostenida. Se incluyeron 333 pacientes con enfermedad inactiva bajo tratamiento de mantenimiento con dosis bajas de GC y HCQ. Los participantes fueron asignados a tres grupos: un grupo libre de fármacos (suspensión de GC y HCQ), un grupo de HCQ (suspensión de GC y mantenimiento de HCQ) y un grupo de mantenimiento dual (continuación de GC y HCQ). El desenlace primario demostró que la interrupción de la HCQ tiene consecuencias clínicas significativas, con aumento en el riesgo de reactivación de la enfermedad. A las 33 semanas, la tasa de recaída fue del 26.1% en el grupo libre de fármacos, fallando en demostrar no inferioridad frente al 4.7% observado en el grupo de mantenimiento dual. Por el contrario, el grupo que mantuvo la HCQ tras suspender los GC logró una tasa de recaída del 11.2%, demostrando no inferioridad frente al mantenimiento dual y evidenciando significativamente menos recaídas que el grupo libre de fármacos ($p=0.006$). Ahora bien, respecto a la gravedad y el tipo de recaídas, el grupo que interrumpió la HCQ (libre de fármacos) presentó una mayor incidencia de recaídas leves o moderadas (23.4%) en comparación con el grupo que la mantuvo (7.8%). Además, las recaídas tras la suspensión de ambos fármacos se caracterizaron predominantemente por lesiones mucocutáneas (9.0%) y nefritis lúpica (6.3%), frente a la leucopenia como evento más frecuente en el grupo de HCQ (5.2%).

Adicionalmente, se cita el estudio realizado por Marques Dias et al. (2025). Éste fue un estudio prospectivo derivado de la cohorte PERFOCTAPS con el objetivo de analizar el riesgo de recaídas en pacientes con LES tras la reducción o suspensión de la dosis de HCQ tras la detección de toxicidad oftalmológica. Se incluyeron 85 pacientes (98% mujeres, con una edad media de 40 años) que habían recibido tratamiento continuo con HCQ por un promedio de 12.9 años. Basado en los hallazgos del tamizaje ocular intensivo, los pacientes fueron divididos en tres grupos: mantenimiento de HCQ (60

pacientes sin alteraciones), reducción de dosis (20 pacientes) y suspensión total (5 pacientes). El desenlace primario demostró que la reducción de la dosis de HCQ se asocia de forma independiente con un incremento estadísticamente significativo en el riesgo de sufrir una recaída de la enfermedad durante los siguientes dos años (HR ajustado 2.26; IC 95%: 1.03 a 4.97). Las recaídas ocurrieron en el 50% de los pacientes sometidos a reducción de dosis y en el 40% de aquellos que suspendieron el fármaco. Aunque el grupo de suspensión mostró una tendencia de riesgo equiparable (HR ajustado 2.13), el hallazgo no alcanzó significancia estadística. Ahora bien, en cuanto a las consecuencias de estas reactivaciones, el impacto clínico fue notable: el 89.7% de los pacientes que presentaron una recaída requirieron intensificación del tratamiento, reflejándose en un aumento de la dosis de prednisona o la prescripción de un nuevo inmunosupresor. Las limitaciones principales del estudio radican en su tamaño de muestra reducido, especialmente en el brazo de discontinuación (n=5), lo que limitó severamente el poder estadístico para dicho análisis.

Tabla 12. Efectos asociados a la reducción o interrupción de HCQ

Estudio	Enfermedad	Intervención	Resultado
Fei,Y et al.	LES	Retiro de GC con/sin HCQ	Tasas de recaída: libre de fármacos 26.1%, solo con HCQ 11.2%, dual 4.7%; HCQ protector vs libre de fármacos (p=0.006)
Marques Dias, JI et al., 2025	LES	Mantenimiento vs reducción vs discontinuación	Exacerbaciones: mantenimiento 28.3%, reducción 50%, discontinuación 40%; HR ajustado reducción 2.26 (IC 95%: 1.03-4.97)

GC: glucocorticoides; HCQ: hidroxicloroquina; HR: Hazard ratio; LES: Lupus eritematosos sistémico

Eventos adversos graves

Los eventos adversos graves fueron menores en los grupos que recibieron HCQ respecto a otros tratamientos (*Tabla 13*). Los eventos considerados como graves fueron particularmente de índole infecciosa, destacando neumonía por EBV y CMV y meningitis neumocócica.

El ensayo JOQUER, descrito en secciones previas, presentó dos fases, un periodo doble ciego de 24 semanas y posteriormente una fase de extensión abierta. Durante la fase controlada inicial, se documentaron únicamente 2 eventos adversos graves en el grupo tratado con HCQ (un caso de litiasis urinaria y uno de cáncer de mama), contrastando con 3 eventos severos en el grupo placebo (una intervención quirúrgica por meningioma, un episodio de lipotimia y una neumonía por CMV/EBV). Ahora bien, en la fase tardía, en la que todos los pacientes se encontraban bajo exposición a la HCQ, el grupo

originalmente asignado al fármaco presentó 3 eventos adversos graves adicionales (sangrado gastrointestinal asociado a diverticulosis, mieloma múltiple y síndrome coronario agudo). En contraparte, los pacientes que cruzaron del placebo a la HCQ experimentaron 4 eventos adversos graves en esta segunda fase, incluyendo neuropatía óptica, pustulosis exantemática aguda, diarrea y un caso de meningitis neumocócica que culminó en el fallecimiento del paciente. Cabe mencionar las limitaciones principales de este ensayo: el periodo de observación relativamente corto (48 semanas en total) para detectar toxicidad acumulativa y las restricciones éticas del diseño, las cuales obligaron a excluir a pacientes con manifestaciones sistémicas graves preexistentes.

El trabajo de O'Dell (RANCAT; 2013), también comentado con anteriormente, comprobó que tanto la terapia triple (MTX + SFZ + HCQ) como el uso de etanercept (+ MTX) mantienen un perfil de riesgo a largo plazo altamente comparable, sin reportarse diferencias estadísticamente significativas en la incidencia global de eventos adversos serios (EAS). La tasa de infecciones serias y eventos adversos con requerimiento de hospitalización exhibió una tendencia clínica desfavorable en el brazo del biológico anti-TNF, evidenciando que la exposición a etanercept se asoció con un número absoluto mayor de discontinuaciones del tratamiento secundarias cuadros infecciosos graves (12 infecciones en total, con una defunción por neumonía). Si bien el grupo de terapia triple tuvo más abandonos totales (11 frente a 6), los retiros estuvieron fuertemente impulsados por la intolerancia a eventos adversos menores (primordialmente efectos gastrointestinales asociados probablemente a la SFZ), y no por eventos que pusieran en riesgo la vida.

En el estudio de Hetland (NORD-STAR; 2020), se incluyeron 812 pacientes asignados a cuatro brazos terapéuticos: un grupo de tratamiento convencional activo (que incluía MTX con GC orales, o la terapia triple con SFZ, HCQ y GC intraarticulares), y tres grupos de terapia biológica donde se combinó el MTX con certolizumab pegol, abatacept o tocilizumab, respectivamente. El análisis de seguridad demostró ligeras variaciones en la toxicidad grave. En cuanto a la incidencia de EAS a lo largo de la fase primaria, se reportaron 13 eventos graves en el brazo de terapia convencional (afectando al 5.6% de los pacientes), frente a 20 eventos graves en el brazo de certolizumab (8.4%), 10 con abatacept (4.9%) y 10 con tocilizumab (4.9%). Las infecciones constituyeron el evento adverso más frecuente de manera transversal, reportándose de forma global en el 47.2% de los pacientes bajo terapia convencional, 46.5% con certolizumab, 48.5% con abatacept y alcanzando un pico estadístico del 58.2% en el grupo expuesto a tocilizumab. Por otro lado, la incidencia de eventos cardiovasculares se mantuvo marginal y sin diferencias significativas. Respecto a las interrupciones definitivas del protocolo (abandonos por eventos adversos, falta de eficacia o preferencia del paciente), el grupo sometido a abatacept demostró la mejor tolerabilidad y adherencia general, registrando únicamente 11 abandonos prematuros; en contraste, los otros tres grupos (incluyendo el

de terapia convencional/terapia triple) experimentaron una tasa de retención menor y muy equiparable entre sí (entre 20 y 23 abandonos en cada brazo). Finalmente, en lo relativo a la mortalidad, fueron mínimas y sin asociación establecida con las intervenciones.

El estudio realizado por An et al. (2019), fue un ensayo clínico multicéntrico y aleatorizado de 24 semanas de duración, con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de un tratamiento inmunomodulador combinado (CIST, por sus siglas en inglés) frente a la terapia convencional con ciclofosfamida para la inducción a la remisión en pacientes con nefritis lúpica activa. Se incluyeron 191 pacientes que fueron aleatorizados a dos brazos: el grupo de terapia combinada (n=95) recibió ciclofosfamida intravenosa junto con un agente inmunomodulador oral (MMF, AZA o LEF) e HCQ; mientras que el grupo control (n=96) recibió únicamente ciclofosfamida intravenosa. Ambos grupos mantuvieron un esquema basal con glucocorticoides. El desenlace primario evaluó la remisión completa a las 24 semanas. La estrategia combinada logró una tasa de remisión completa del 39.5% frente a solo el 20.8% en el grupo control ($p < 0.05$), así como una mayor tasa de respuesta clínica total (87.2% vs. 68.8%; $p < 0.05$). De forma complementaria, el fracaso terapéutico fue menor en el grupo combinado (12.8% frente a 31.2%; $p < 0.001$). Ahora bien, respecto a la tolerabilidad y seguridad, se observó que la adición temprana y simultánea de múltiples fármacos no se asoció a toxicidad grave: la incidencia de EAS fue estadísticamente equiparable en ambos brazos (3.2% en el grupo combinado vs. 4.2% en el grupo de monoterapia). Los EAS incluyeron cuadros infecciosos (infecciones de vía aérea inferior y herpes zóster), toxicidad hematológica (leucopenia y hepatotoxicidad aguda).

Tabla 13. EA graves

Estudio	Enfermedad	Grupo HCQ	Grupo comparador	Diferencia
Gottenberg et al	Enfermedad de Sjögren	2 EA (semanas 0-24), 3 EA (semanas 24-48)	3 EAS (semanas 0-24), 4 EAS (semanas 24-48)	No significativa
O'Dell et al.	AR	Frecuencia similar	Frecuencia similar	Infecciones graves más comunes con etanercept
Hetland et al.	AR	13 EA (5.6%)	Certolizumab 20 (8.4%), Abatacept 10 (4.9%), Tocilizumab 10 (4.9%)	Menor con abatacept
An, Y. et al	NL	CIST: 3.2% (3/95)	CYC: 4.2% (4/96)	Sin diferencia

CIST: Tratamiento inmunosupresor combinado; GC: glucocorticoides; HCQ: hidroxicloroquina; HR: Hazard ratio; LES: Lupus eritematosos sistémico, NL: Nefritis lúpica

Discusión

El presente metaanálisis y revisión sistemática integra la evidencia de 40 estudios con el objetivo de evaluar la seguridad clínica y el riesgo de toxicidad orgánica mayor de la hidroxicloloroquina (HCQ) en pacientes adultos con enfermedades autoinmunes sistémicas. El escrutinio de la literatura sugiere que la HCQ no confiere un incremento en el riesgo absoluto de eventos adversos cuando se compara con placebo u otras terapias inmunomoduladoras.

Al contrastar la HCQ con otros fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos convencionales (FARMEsc), la evidencia demostró menor tasa de toxicidad grave y una reducción significativa en las interrupciones definitivas del tratamiento. Históricamente, comparaciones directas evidenciaron que la HCQ carece de las toxicidades limitantes de fármacos como auranofin (25), sulfasalazina (26) y ciclosporina A (27), los cuales se asocian a discrasias sanguíneas graves y nefrotoxicidad. Si bien los trastornos gastrointestinales (predominantemente náusea y dolor epigástrico) constituyen el evento adverso más frecuente con el uso de HCQ (30.2% de los usuarios), los ensayos clínicos corroboran que estos síntomas son de carácter leve, transitorios y dosis-dependientes (28, 29). Asimismo, en el escenario de la artritis reumatoide refractaria, los esquemas combinados que incluyen HCQ (terapia triple) confirmaron un perfil de seguridad competitivo frente a las terapias biológicas. Aunque la carga de síntomas gastrointestinales puede ser mayor, la probabilidad de desarrollar eventos adversos graves de etiología infecciosa es significativamente menor en comparación con los inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF) (30, 31).

Respecto a las toxicidades de mayor impacto a largo plazo y que generan mayor reticencia en la prescripción, tales como la cardiovascular y la ocular, la evidencia respalda lo ya reconocido en la práctica clínica respecto a las dosis y tiempo de uso. En el ámbito cardiovascular, la prolongación del intervalo QTc y el riesgo arritmogénico no se corrobora en el uso crónico de HCQ. El estudio de Macuso et al. comprobó que los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) bajo terapia sostenida con antimaláricos no presentan una susceptibilidad incrementada a arritmias fatales ni a prolongación patológica del QTc (31).

Los datos poblacionales de Jorge et al. ratifican un efecto cardioprotector, observando que el uso continuo de HCQ se asocia a una reducción del 14% en el riesgo de eventos cardiovasculares mayores (cOR 0.86; IC 95% 0.77–0.97) (32). Este beneficio se atribuye a sus propiedades pleiotrópicas, las cuales combaten activamente el riesgo aterotrombótico inherente a la inflamación sistémica crónica, mejorando el metabolismo lipídico y la sensibilidad a la insulina.

En cuanto a la toxicidad retiniana, las grandes cohortes longitudinales confirman que el daño macular no es un fenómeno idiosincrásico ni impredecible, sino un evento directamente proporcional a la dosis acumulada y a la función renal. Datos prospectivos de la cohorte multinacional SLICC y del *Rochester Epidemiology Project* evidencian que la incidencia de maculopatía es prácticamente nula (0% a 0.8%) durante los primeros 4 a 5 años de tratamiento ininterrumpido (33, 34). No obstante, el riesgo se modifica en el seguimiento a largo plazo (10 a 15 años). En este periodo, el riesgo aumenta en pacientes con dosis superiores a 5 mg/kg/día, alcanzando incidencias de hasta el 21.6%. Por el contrario, se observa un riesgo mínimo (2.7%) en aquellos pacientes que mantienen una dosis ajustada al peso ideal (35). Los análisis multivariados de casos y controles reiteran que, además de la dosis total, la edad avanzada y la alteración en la depuración de creatinina fugen como los principales predictores independientes de esta toxicidad (34).

Finalmente, la literatura reciente advierte que la reducción empírica o la suspensión definitiva de la HCQ puede conllevar un incremento en las exacerbaciones de la enfermedad (HR ajustado 2.26) (36). Aunado a esto, se ha demostrado que el mantenimiento de la dosis de HCQ juega un papel fundamental en la prevención de recaídas durante las fases de retiro de glucocorticoides (38).

La evidencia de este trabajo sugiere los riesgos de toxicidad orgánica a largo plazo, que hoy son predecibles y detectables en fases subclínicas, deben sopesarse con la posibilidad de daño sistémico irreversible causado por la actividad inmunológica descontrolada.

Limitaciones

A pesar del rigor metodológico aplicado en la presente revisión sistemática existen ciertas limitaciones inherentes a la evidencia disponible. En primer lugar, se debe mencionar la heterogeneidad clínica y metodológica de los estudios incluidos. Las poblaciones analizadas abarcan distintas entidades reumatológicas, lo que implica mecanismos fisiopatológicos, esquemas de dosificación y periodos de seguimiento heterogéneos. Esta variabilidad dificulta la generalización de un umbral objetivo de riesgo para todas las enfermedades autoinmunes sistémicas.

En segundo lugar, si bien se ha logrado esclarecer la incidencia a largo plazo de la toxicidad ocular mediante grandes estudios observacionales, la evidencia sobre estos desenlaces (a más de 10 años) proviene de diseños retrospectivos. La falta de ensayos controlados aleatorizados (ECA) de larga duración enfocados primariamente en toxicidad acumulada sigue siendo un área de oportunidad.

Finalmente, existe un vacío de información significativo respecto al comportamiento farmacocinético y la seguridad de la hidroxiclороquina en poblaciones especiales. Específicamente, no se cuenta con datos clínicos que orienten el manejo profiláctico o el ajuste de dosis en pacientes que ya cursan con lesión renal o hepática, escenarios clínicos altamente prevalentes en nuestra práctica diaria.

Conclusiones

La evaluación de estos estudios sugiere que la hidroxiclороquina mantiene un perfil de seguridad altamente favorable y no inferior en comparación con el placebo, destacando una menor incidencia de eventos adversos graves frente a otros FARMEsc (como sulfasalazina, auranofin y ciclosporina).

La toxicidad asociada a la HCQ es predominantemente de naturaleza gastrointestinal (náusea, dispepsia); eventos dependientes de la dosis, de intensidad leve a moderada y, en la gran mayoría de los casos, reversibles, sin obligar a la interrupción del tratamiento. En esquemas de terapia combinada, los regímenes basados en HCQ resultan en una menor incidencia de complicaciones infecciosas grave, contrastando con la terapia biológica. En cuanto a la toxicidad ocular y cardiovascular, si bien el riesgo absoluto de toxicidad orgánica mayor en ensayos clínicos a corto plazo es bajo, el carácter acumulativo de la HCQ exige un estricto apego a las guías de monitorización oftalmológica y cardiovascular, especialmente en pacientes con comorbilidades previas.

Entre los hallazgos a destacar se encuentra la asociación entre la reducción o suspensión de la HCQ con un aumento sustancial en el riesgo de recaídas o exacerbación de la enfermedad. En conjunto, los datos de la presente revisión sugieren que la hidroxiclороquina sigue siendo piedra angular en el mantenimiento de la remisión de enfermedades autoinmunes sistémicas específicas.

Referencias

1. Restivo V, et al. Systematic review and meta-analysis of cardiovascular risk in rheumatological disease. *Autoimmun Rev.* 2022;21(5):102925.
2. Kerschbaumer A, et al. Efficacy of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2022 update of the EULAR recommendations for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2022;81(9):1254-1264.
3. Fanouriakis A, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(6):736-745.
4. Fanouriakis A, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for lupus nephritis management. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(6):713-723.
5. Schrezenmeier E, Dörner T. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology. *Nat Rev Rheumatol.* 2020;16(3):155-166
6. Pareek A, et al. Metabolic and cardiovascular benefits of hydroxychloroquine: exploration in a wider population at high CV risk. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(8):e45.
7. Almeida-Brasil C, et al. Flares after hydroxychloroquine reduction or discontinuation: SLICC inception cohort. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(10):1336-1343.
8. Jorge A, et al. Hydroxychloroquine Dose per Ophthalmology Guidelines and the Risk of SLE Flares. *JAMA.* 2022;328(12):1218-1227.
9. Grimaldi L, et al. Hydroxychloroquine and Cardiovascular Events in Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *JAMA Netw Open.* 2024;7(6):e2432190.
10. Duan J, et al. Hydroxychloroquine prophylaxis for preeclampsia, hypertension and prematurity in pregnant patients with SLE: a meta-analysis. *Lupus.* 2021;30(8):1213-1222.
11. D'Andrea E, et al. Cardiovascular Risks of Hydroxychloroquine vs Methotrexate in Rheumatoid Arthritis. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79(21):2063-2074.
12. Wang X, et al. The Efficiency of Hydroxychloroquine for the Treatment of Primary Sjögren's Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pharmacol.* 2021;12:693796.
13. Rosenbaum J, et al. ACR/AAD/RDS/AAO Joint Statement on Hydroxychloroquine Use With Respect to Retinal Toxicity. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(6):908-912.
14. Liu HY, et al. Risk factors of antimalarial-induced retinopathy in autoimmune conditions. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(Suppl 1):OP0333.
15. Dos-Santos R, et al. Predictors of chloroquine and derivatives treatment involving ocular toxicity: results from a cohort. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(Suppl 1):AB0294.
16. Desmarais J, et al. American College of Rheumatology White Paper on Antimalarial Cardiac Toxicity. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(12):2151-2162.
17. Citeroni N, et al. Predictors of toxicity with hydroxychloroquine and chloroquine use: a systematic review. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(Suppl 1):1178.
18. Lane JCE, et al. Risk of hydroxychloroquine alone and in combination with azithromycin in RA: a multinational study. *Lancet Rheumatol.* 2020;2(11):e698-e711.

19. Botelho MS, et al. Systematic review and meta-analysis of the safety of chloroquine and hydroxychloroquine. *Syst Rev.* 2020;9(1):262.
20. Mendel A, et al. Hydroxychloroquine shortages among patients with systemic lupus erythematosus during COVID-19 pandemic. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(10):1253-1255.
21. Elavarasi A, et al. Chloroquine and Hydroxychloroquine for the Treatment of COVID-19: a Systematic Review and Meta-analysis. *J Gen Intern Med.* 2020;35(11):3308-3314.
22. Das R, et al. Efficacy and Safety of Anti-malarial Drugs in Treatment of COVID-19 Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med.* 2020;7:482.
23. Restivo V, et al. Systematic review and meta-analysis of cardiovascular risk in rheumatological disease. *Autoimmun Rev.* 2022;21(5):102925.
24. Sanabria AJ, Rigau D, Rotaecche R, Selva A, Marzo-Castillejo M, Alonso-Coello P. Sistema GRADE: metodología para la realización de recomendaciones para la práctica clínica. *Aten Primaria.* 2015;47(1):48-55. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0212656714000493>
25. Pierdant Pérez M, Castillo Dimas A, Tirado Aguilar RD. Cómo leer un artículo de investigación en Ciencias de la Salud. San Luis Potosí: Universidad Autónoma de San Luis Potosí; 2022.
26. HERA Study Group. A randomized trial of hydroxychloroquine in early rheumatoid arthritis: the HERA Study. *Am J Med.* 1995;98(2):156-168.
27. Clark P, et al. Hydroxychloroquine compared with placebo in rheumatoid arthritis. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med.* 1993;119(11):1067-1071.
28. Gottenberg JE, et al. Effects of hydroxychloroquine on symptomatic improvement in primary Sjögren syndrome: the JOQUER randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;312(3):249-258.
29. Mei M, et al. A single-center, open label, randomized, controlled study of hydroxychloroquine sulfate in the treatment of low risk PLA2R-associated membranous nephropathy. *Front Med.* 2023;10:112345.
30. Nuver-Zwart I, et al. A double blind comparative study of sulphasalazine and hydroxychloroquine in rheumatoid arthritis: evidence of an earlier effect of sulphasalazine. *Ann Rheum Dis.* 1989;48(5):389-395.
31. van Jaarsveld CH, et al. Aggressive treatment in early rheumatoid arthritis: a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2000;59(6):468-477.
32. Faarvang K, et al. Hydroxychloroquine and sulphasalazine alone and in combination in rheumatoid arthritis: a randomised double blind trial. *Scand J Rheumatol.* 1993;22(5):243-248.
33. Salaffi F, et al. Combination therapy of cyclosporine A with methotrexate or hydroxychloroquine in refractory rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 1996;25(5):286-291.

34. O'Dell JR, et al. Therapies for active rheumatoid arthritis after methotrexate failure. *N Engl J Med.* 2013;369(4):307-318.
35. Quach LT, et al. Rheumatoid arthritis triple therapy compared with etanercept: difference in infectious and gastrointestinal adverse events. *Rheumatology (Oxford).* 2017;56(3):378-383.
36. van Vollenhoven RF, et al. Conventional combination treatment versus biological treatment in methotrexate-refractory early rheumatoid arthritis: 2 year follow-up of the randomised, non-blinded, parallel-group Swefot trial. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(6):918-924.
37. van Vollenhoven RF, et al. Addition of infliximab compared with addition of sulfasalazine and hydroxychloroquine to methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis (Swefot trial): 1-year results of a randomised trial. *Lancet.* 2009;374(9688):459-466.
38. Hetland ML, et al. Active conventional treatment and three different biological treatments in early rheumatoid arthritis: phase IV investigator initiated, randomised, observer blinded clinical trial. *BMJ.* 2020;371:m4328.
39. Furst DE, et al. Dose-loading with hydroxychloroquine improves the rate of response in early, active rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind six-week trial with eighteen-week extension. *Arthritis Rheum.* 1999;42(2):357-365.
40. Pavelka K, et al. Hydroxychloroquine sulphate in the treatment of rheumatoid arthritis: a double blind comparison of two dose regimens. *Ann Rheum Dis.* 1989;48(7):542-546.
41. Melles RB, et al. Hydroxychloroquine Dose and Risk for Incident Retinopathy: A Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2023;176(2):166-173.
42. Eby N, et al. Risk of hydroxychloroquine retinopathy in the community. *Rheumatology (Oxford).* 2021;61(7):2844-2850.
43. Hanly JG, et al. Retinal toxicity in a multinational inception cohort of patients with systemic lupus on hydroxychloroquine. *Ann Rheum Dis.* 2022;82(2):224-230.
44. Lenfant, T. C, et al. Risk factors for hydroxychloroquine retinopathy in systemic lupus erythematosus: a case-control study with hydroxychloroquine blood-level analysis. *Rheumatology (Oxford).* 2020;59(12):3813-3820.
45. Haar D, et al. A double-blind comparative study of hydroxychloroquine and dapsone, alone and in combination, in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 1993;22(3):113-8
46. Fei Y, et al. Evaluation and prediction of relapse risk in stable systemic lupus erythematosus patients after glucocorticoid withdrawal (PRESS): an open-label, multicentre, non-inferiority, randomised controlled study in China. *Ann Rheum Dis.* 2025;82(8):1063-1070.

47. Marques Dias JI, et al. Comparison of flares in 85 patients with SLE who maintained, discontinued or reduced dose of hydroxychloroquine (PERFOCTAPS Study). *Lupus Sci Med.* 2024;11(1):e001434.
48. An, Y, et al. Combined immunosuppressive treatment (CIST) in lupus nephritis: a multicenter, randomized controlled study. *Clin Rheumatol.* 2019;38(1):107-115.
49. Jorge AM, et al. Hydroxychloroquine Use and Cardiovascular Events Among Patients With Systemic Lupus Erythematosus and Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2022;74(6):951-959.
50. Macuso S, et al. Hydroxychloroquine cardiotoxicity: a case-control study comparing patients with COVID-19 and patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol.* 2020;38(6):1185-1191.
51. Akdemir G, et al. Clinical and radiological outcomes of 5-year drug-free remission-steered treatment in patients with early arthritis: IMPROVED study. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(3):337-344.
52. Bertias GK, et al. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(11):1771-1782.
53. Chopra A, et al. Comparable efficacy of standardized Ayurveda formulation and hydroxychloroquine sulfate (HCQS) in the treatment of rheumatoid arthritis (RA): a randomized investigator-blind controlled study. *Clin Rheumatol.* 2012;31(2):259-269.
54. de Jong PH, et al. Randomised comparison of initial triple DMARD therapy with methotrexate monotherapy in combination with low-dose glucocorticoid bridging therapy; 1-year data of the tREACH trial. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(7):1331-1339.
55. Hua L, et al. Efficacy and safety of low-dose glucocorticoids combined with methotrexate and hydroxychloroquine in the treatment of early rheumatoid arthritis. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(9):e19195.
56. Kim WU, et al. Treatment with cyclosporin switching to hydroxychloroquine in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 1999;18(3):243-247
57. Learoyd AE, et al. The HAVEN study-hydroxychloroquine in ANCA vasculitis evaluation: study protocol. *Trials.* 2023;24(1):210.
58. Ma J, et al. Efficacy and safety of methotrexate plus hydroxychloroquine combination therapy vs. methotrexate monotherapy in the treatment of rheumatoid arthritis: A randomized controlled clinical trial. *Int J Rheum Dis.* 2021.
59. Möttönen T, et al. Comparison of combination therapy with single-drug therapy in early rheumatoid arthritis: a randomised trial. FIN-RACo trial group. *Lancet.* 1999;353(9164):1568-1573.
60. O'Dell JR, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate alone, sulfasalazine and hydroxychloroquine, or a combination of all three medications. *N Engl J Med.* 1996;334(20):1287-1291.

61. Shao Q, et al. Comparative analysis of the efficacy and safety of herbal decoction CheReCunJin alone and combined with hydroxychloroquine. *Explore (NY)*. 2021;17(4):345-350.
62. van der Kooij SM, et al. Limited efficacy of conventional DMARDs after initial methotrexate failure in patients with recent onset rheumatoid arthritis treated according to the disease activity score. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(10):1356-1362.
63. You Y, et al. Mycophenolate Mofetil and New-Onset Systemic Lupus Erythematosus: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2023;183(5):432-440.

Anexo 1. Cartas de aprobación por parte del Comité de Investigación



10 de diciembre de 2025

Dr. David Alejandro Herrera Van Oostdam
Investigador principal

Por este medio se le comunica que su protocolo de investigación titulado:

Seguridad de la Hidroxicloroquina en Adultos con Enfermedades Autoinmunes: Una Revisión Sistemática y Metaanálisis de toxicidad farmacológica

fue evaluado por el Comité de Investigación, con Registro en COFEPRIS 17 CI 24 028 093 y fue dictaminado como:

APROBADO

De acuerdo a los estatutos por parte del Comité de Investigación de nuestro hospital, se autoriza la vigencia de ejecución de este protocolo por 365 días naturales a partir de la fecha de emisión de este oficio de dictamen.

Por lo que se dará seguimiento a cada etapa del desarrollo del proyecto de investigación hasta su difusión de los resultados.

Atentamente

M. en C. Anamaría Bravo Ramírez
Presidente del Comité de Investigación
Hospital Regional de Alta Especialidad "Dr. Ignacio Morones Prieto"

c.c.p. Archivo



2025
Año de
La Mujer
Indígena

Venustiano Carranza N° 2395 Zona Universitaria CP. 78290, San Luis Potosí, SLP. Tel: (44) 4210 1300 www.hospitalcentral.gob.mx



10 de diciembre de 2025

ASUNTO: Registro de protocolo de investigación.

DR. DAVID ALEJANDRO HERRERA VAN OOSTDAM
INVESTIGADOR PRINCIPAL
EDIFICIO

Por este medio se le comunica que su protocolo de investigación titulado: **Seguridad de la Hidroxicloroquina en Adultos con Enfermedades Autoinmunes: Una Revisión Sistemática y Metaanálisis de toxicidad farmacológica**, fue evaluado por el Comité de Investigación, con Registro en COFEPRIS 17 CI 24 028 093, así como por el Comité de Ética en Investigación de esta Institución con Registro CONBIOETICA-24-CEI-001-20160427, y fue dictaminado como:

APROBADO

El número de registro es **RS-19-25**, el cual deberá agregar a la documentación subsecuente, que presente a ambos comités.

La vigencia de ejecución de este protocolo es por 1 año a partir de la fecha de emisión de este oficio, de igual forma pido sea tan amable de comunicar a los Comités de Investigación y de Ética en Investigación: la fecha de inicio de su proyecto, la evolución y el informe técnico final.

*Se le recuerda que todos los pacientes que participen en el estudio deben firmar la versión sellada del formato de consentimiento informado. En el caso de revisión de expedientes deberá presentar una copia de este oficio en el archivo clínico de acuerdo con el horario y reglamento de dicho servicio.

ATENTAMENTE
EL SUBDIRECTOR DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD

DR. JUAN MANUEL LÓPEZ QUIJANO

c.c.p. Archivo.

JALS




Validó

Dr. Juan Manuel López Quijano
Subdirector de Educación e
Investigación en Salud