

Prevención de nefritis lúpica en pacientes con lupus eritematoso sistémico que reciben tratamiento con hidroxiclороquina

Prevention of lupus nephritis in patients with systemic lupus erythematosus receiving treatment with hydroxychloroquine

<https://doi.org/10.47606/ACVEN/MV0189>

Bryan Andrés Orellana Tapia^{1*}

<https://orcid.org/0000-0001-5742-9471>

orellana_28@outlook.com

Adriana Pamela Cordero Neira²

<https://orcid.org/0000-0002-0165-1978>

drianapcn97@yahoo.com

Otto Vicente Campaña Zúñiga³

<https://orcid.org/0000-0002-2268-4955>

1997otto@gmail.com

Recibido: 1/11/2022

Aceptado: 30/01/2023

RESUMEN

Introducción: El lupus es una patología sistémica autoinmune crónica, la nefritis lúpica es el resultado de la afectación renal del lupus eritematoso sistémico y es la principal causa de falla renal en este grupo de pacientes. La Hidroxiclороquina es un fármaco antipalúdico con eficacia en varias patologías como coagulopatías, diabetes mellitus, patologías de carácter infeccioso, neoplasias, así como en enfermedades autoinmunes como artritis reumatoide, síndrome de Sjogren y Lupus eritematoso sistémico. La nefritis lúpica es una de las consecuencias más graves del LES, y la HCQ ayuda a la recuperación de la tasa de filtración glomerular y además de la reducción del riesgo de progreso a una enfermedad renal terminal. **Objetivo:** Analizar la prevención de nefritis lúpica en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico que reciben tratamiento con Hidroxiclороquina. **Materiales y métodos:** Se realizó una búsqueda en Scielo, PubMed y ScienceDirect con palabras clave que constan en el descriptor de Ciencias de Salud (DeCS) y en Medical Subject Heading (MeSH), se utilizó artículos que cumplan con los criterios de inclusión, y después se procedió a buscar la revista en la cual fueron publicados en Scimago. **Conclusiones:** Se indica la administración de hidroxiclороquina en pacientes con LES, así como en pacientes con nefritis lúpica ya que disminuye el riesgo de progreso hacia una enfermedad renal terminal, así como recupera la tasa de filtración glomerular. Este fármaco tiene una actividad inmunomoduladora y antiinflamatoria, y ayuda a la prevención de desarrollar una nefritis lúpica en pacientes con LES.

Palabras clave: Hidroxiclороquina, nefritis lúpica, lupus eritematoso sistémico, riñón.

1. Universidad de la Rioja-España / EXE Universidad a distancia. México
 2. Centro de Salud de San Pedro. Ministerio de Salud Pública (MPS)- Ecuador.
 3. Universidad Católica de Cuenca (UCACUE)-Ecuador
- * Autor de correspondencia: orellana_28@outlook.com

SUMMARY

Introduction: Lupus is a chronic autoimmune systemic pathology; lupus nephritis is the result of renal involvement of systemic lupus erythematosus and is the main cause of renal failure in this group of patients. Hydroxychloroquine is an antimalarial drug with efficacy in several pathologies such as coagulopathies, diabetes mellitus, infectious pathologies, neoplasms, as well as autoimmune diseases such as rheumatoid arthritis, Sjogren's syndrome and systemic lupus erythematosus. Lupus nephritis is one of the most serious consequences of SLE, and HCQ helps to recover the glomerular filtration rate and also reduces the risk of progression to end-stage renal disease. **Objective:** To analyze the prevention of lupus nephritis in patients with Systemic Lupus Erythematosus receiving treatment with Hydroxychloroquine. **Materials and methods:** A search were carried out in Scielo, PubMed and ScienceDirect with keywords that appear in the Health Sciences descriptor (DeCS) and in Medical Subject Heading (MeSH), articles that met the inclusion criteria were used, and then proceeded to search for the journal in which they were published in Scimago. **Conclusions:** The administration of hydroxychloroquine is indicated in patients with SLE, as well as in patients with lupus nephritis, since it decreases the risk of progress towards end-stage renal disease, as well as recovers the glomerular filtration rate. This drug has immunomodulatory and anti-inflammatory activity, and helps prevent the development of lupus nephritis in patients with SLE.

Keywords: Hydroxychloroquine, lupus nephritis, systemic lupus erythematosus, kidney

INTRODUCCION

El lupus es una enfermedad sistémica autoinmune crónica, la nefritis lúpica es el resultado de la afectación renal del lupus eritematoso sistémico y es la principal causa de falla renal en este grupo de pacientes (1). Esta entidad se presenta en el 30-60% de pacientes con lupus, en varones es de carácter agresivo por lo tanto son más propensos a desarrollar falla renal, otros factores de riesgo son la edad joven y la descendencia no europea. El factor predictivo de mortalidad más importante en pacientes con lupus es la afectación renal, esto se basa en que el del 5-25% pacientes con nefritis lúpica fallecerán por causa renal a los 5 años de la instauración de la enfermedad (2).

El método diagnóstico de elección para la nefritis lúpica es la biopsia renal, además permite clasificarla de una manera acertada mediante hallazgos histológicos que influirán en el abordaje terapéutico (2). A lo anterior se suman los hallazgos en orina que incluyen proteinuria >500mg en 24 horas, la presencia de cilindros celulares y acantocitos (3)

Es fundamental retrasar la historia natural de la enfermedad y prevenir la afectación renal del lupus, por lo tanto, se ha demostrado que la hidroxiclороquina tiene un efecto inmunomodulador y antiinflamatorio, entre otros a nivel sistémico, que hacen frente a la progresión hacia una nefritis lúpica (4)(5).

La inactivación de los receptores Toll-like presentes en la superficie de las endosomas y la inhibición de la autofagia al alterar la vía endosoma-lisosomal son los mecanismos con los cuales actúa la cloroquina e hidroxiclороquina (6). Se conoce que los efectos de los fármacos mencionados anteriormente se benefician de la presión arterial menor a 130/80, a los 12 meses de tratamiento los pacientes con estas características presentan remisión completa (7).

Se ha descrito un efecto adverso aún en estudio conocido como fosfolipidosis inducida por hidroxiclороquina/cloroquina, la cual ocasiona un depósito de metabolitos fosfolipídicos que se observan en la biopsia como cuerpos mieloides o cebra, hallazgo clásico de la enfermedad de Fabry, la misma que si al diagnóstico diferencial queda excluida se debe suspender el tratamiento con hidroxiclороquina para evitar el incremento de pH intravesicular y disfunción enzimática lisosomal que tendrán impacto multisistémico manifestándose como retinopatía, miopatía y cardiomiopatía (6). Está comprobada la efectividad de la triple terapia a base de tacrolimus + prednisona + micofenolato, la cual puede ser una opción en caso de que esté contraindicada la hidroxiclороquina (8).

En relación a la terapia indicada, la biopsia renal debe repetirse si no existe respuesta adecuada frente al tratamiento instaurado, lo que se conoce como nefritis lúpica refractaria. Además, otra situación en la que es recomendable repetir la biopsia se da cuando el cociente proteína/creatinina en orina es $>0,5\text{g/g}$ en un paciente que se encuentra en reciente remisión (9). El objetivo de este trabajo investigativo es analizar el tratamiento con hidroxiclороquina para la prevención de nefritis lúpica en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda en Scielo, PubMed y ScienceDirect. Los términos clave para realizar la misma fueron buscados en el Descriptor de Ciencias de Salud (DeCS), y estos fueron: “Hidroxiclороquina”, “nefritis lúpica”, “lupus eritematoso sistémico” y “riñón”. Luego se procedió a buscar estos términos en Medical Subject Heading (MeSH) con el fin de ampliar la búsqueda de información dando como resultado: “Hydroxychloroquine”, “Lupus Nephritis”, “Lupus Erythematosus, Systemic” y “Kidney”. Se incluyó a artículos desde enero del 2015 hasta agosto del 2022 en inglés y español, así como se excluyó información sin aval científico como páginas de internet y blogs. Después de procedió a

buscar en Scimago las revistas de los artículos que fueron seleccionados con el fin de obtener una revisión bibliográfica de calidad.

RESULTADOS

Lupus eritematoso sistémico

Es una enfermedad sistémica autoinmune, su curso es crónico caracterizado por periodos de exacerbaciones seguidas de remisiones además de presentar una elevada morbimortalidad. Clínicamente se manifiesta de una manera muy variada, sin embargo, la presencia artritis en pacientes jóvenes, rash fotosensible, citopenias y glomerulonefritis son hallazgos sugerentes de esta enfermedad (10)(11). Es fundamental reconocer que el sexo femenino es 10:1 más propenso de desarrollar esta enfermedad con respecto al sexo masculino (12).

Se conoce que existen factores genéticos, factores ambientales y alteraciones de la inmunidad adaptativa e innata que influyen en el desarrollo del lupus eritematoso sistémico (13). Zucchi y cols (11) mencionan la asociación de lupus con la deficiencia de complemento C1q.

Nefritis lúpica

Es la denominación utilizada para indicar la afectación renal que ocurre en pacientes diagnosticados con lupus eritematoso sistémico, afecta al 30-60% de los mismos (1). Es ocasionada por la formación y depósito de inmunocomplejos en el glomérulo. La nefritis lúpica es la causa más común de injuria renal en pacientes con lupus, aparece con mayor frecuencia en pacientes jóvenes, entre los 6 a 36 meses posterior a la instauración de la enfermedad o en otros casos puede aparecer como diagnóstico inicial. Es importante resaltar que a pesar de que el sexo femenino es el más afectado con lupus, la evolución hacia una falla renal es mayor en varones, en este grupo la nefritis tiene un curso de carácter agresivo (2).

Los factores de riesgo para el desarrollo de nefritis lúpica son el sexo masculino, edad joven y descendencia no europea. Una vez diagnosticada la nefritis lúpica, del 5-25% de pacientes desarrollaran muerte por causa renal, por otra parte se conoce que del 10-30% van a requerir terapia de reemplazo renal, en especial aquellos que tienen nefritis lúpica proliferativa (2).

El diagnóstico de nefritis lúpica se considera un reto ya que no existen manifestaciones tempranas de daño renal. En la mayoría de las veces se sospecha de esta entidad gracias a un exhaustivo análisis de orina realizado mediante tiras reactivas y evaluación del sedimento urinario, además necesariamente se debe analizar los valores de creatinina sérica. La presencia de proteínas en el uroanálisis es indicativa de nefritis, sin embargo, no se debe definir el diagnóstico sin antes descartar un resultado falso negativo por baja concentración urinaria, o un resultado falso positivo a causa de una concentración urinaria elevada. La evaluación microscópica puede detectar acantocitos y/o cilindros hemáticos que son hallazgos específicos de sangrado glomerular secundario a nefritis (2).

Para confirmar el diagnóstico de nefritis lúpica y establecer una clasificación certera de la misma el método de oro es la biopsia renal, esta está indicada cuando la excreción de proteínas en la orina supera los 500 mg/dl o en el caso de que exista una proteinuria asociada a una disminución de la tasa de filtración glomerular que no sea consecuencia de otra causa evidente (2).

Hidroxiclороquina

Es un fármaco antimalárico que ha demostrado eficacia en diversas patologías como coagulopatías, diabetes mellitus, patologías de carácter infeccioso, neoplasias, así como en enfermedades autoinmunes como artritis reumatoide, síndrome de Sjogren y Lupus eritematoso sistémico. Es un fármaco lisosomotrópico y lipofílico, características por las cuales puede atravesar de forma fácil las membranas celulares, una vez ya en el citoplasma se va a acumular en los lisosomas. Los lisosomas van a mantener los gradientes de pH utilizando la actividad de ATPasa tipo V de bombeo de protones que va a utilizar energía metabólica en forma de ATP con el fin de bombear protones a la luz del lisosoma. Pueden aumentar los lisosomas su pH a 6 (niveles normales entre 4,7-4,8) por las concentraciones altas de hidroxiclороquina alcalinizante, entonces la alcalización provocada por el medicamento va a dar como resultado que se dé una expansión y vacuolización de lisosomas, así como la inhibición de las funciones como liberación de enzimas, señalización celular, reciclaje de receptores y el metabolismo energético. Los factores antes nombrados podrían interferir en la función de las células inmunocompetentes, entonces la hidroxiclороquina puede ayudar a una regulación de la respuesta inmune contra los péptidos autoantigénicos, esta es una propiedad que puede ayudar en el tratamiento del Lupus eritematoso sistémico (LES) (3).

Los antipalúdicos ayudan a que el LES este en remisión, así como para disminuir los brotes y el curso de la patología. Los estudios de cohorte realizados dan resultados positivos sobre el efecto de la hidroxiclороquina en pacientes con nefritis lúpica o afectación renal (14).

Antón y cols (15) describieron un caso en el cual el paciente presento trombocitopenia de manera recurrente que fue inducida por este fármaco en ausencia de actividad de Lupus eritematoso sistémico, es una reacción adversa rara con pocos casos descritos en la literatura, sin embargo, los autores recomiendan que no se debe de suspender este fármaco así el paciente presente estadios avanzados de nefritis.

La hidroxiclороquina se utilizó como tratamiento en pacientes diagnosticados con COVID-19, ya que en estudios in vitro se disminuyó el pH endosomal en la glicosilación de receptores ECA2, los mismos que son útiles para que el virus pueda entrar a la célula. Sin embargo, ya no se recomienda el uso de este fármaco ya que podría prolongar el QT porque bloquea los canales de potasio hERG/Kv 11.1 (16,17).

Hidroxiclороquina en LES y nefritis lúpica

En pacientes con LES los profesionales de la salud concuerdan en indicar hidroxiclороquina de manera independiente a todos los pacientes con excepción de aquellos con contraindicaciones absolutas (18), ya que es considerado como un fármaco modificado de la enfermedad, capaz de evitar exacerbaciones de la enfermedad, reducir las dosis de los glucocorticoides y mejorar la supervivencia a largo plazo, convirtiéndose en uno de los fármacos fundamentales dentro del tratamiento. (19)(20)

La nefritis lúpica (NL) es considerada como una de las consecuencias más graves del LES e involucra múltiples tipos de células, mecanismo inmunes y vías de señalización para ocasionar la lesión renal (21), y para esta la HCQ tiene una mayor relevancia, ya que en múltiples estudios se ha evidenciado la recuperación de la tasa de filtración glomerular (TFG) y además de la reducción del riesgo de progreso a una enfermedad renal terminal (22). La dosis considerada como optima dependerá del estado del paciente, pero en general se considera que no debe sobrepasar los 5mg/kg por día y que debe ir acompañado de un seguimiento oftalmológico por el riesgo de retinopatía que se puede llegar a presentar hasta en el 20% de los pacientes. (14)(15) Si bien previamente se consideraba necesaria la reducción de la dosis de HCQ en pacientes con Insuficiencia Renal Crónica,

dentro de las pautas actuales brindadas por la FDA se indica que esta no es necesaria. (19)(22).

Efecto renoprotector de la hidroxicloquina en pacientes con LES

El mecanismo de acción de la hidroxicloloroquina aún es desconocida y continua en constante investigación, sin embargo, se ha identificado claramente que interfiere con la actividad lisosómica inhibiendo la función de los linfocitos (19), y liberación de las citocinas, además de los efectos a nivel de los receptores de tipo Toll, células dendríticas, células B, y presentadoras de antígeno, dando como resultado la actividad inmunomoduladora y antiinflamatoria que posee y lo cual se asume a los efectos beneficiosos a nivel del LES y la prevención del progreso a Nefritis Lúpica (3)(4).

Además del beneficio a nivel renal también se ha asociado con múltiples beneficios como reducir el perfil lipídico, la resistencia a la insulina, reducir el riesgo cardiovascular, efectos antitrombóticos y reducir las manifestaciones articulares y cutáneas debido a su unión fuerte con la melanina (19)(24).

En un estudio realizado con el fin de evaluar si existía relación entre la concentración plasmática de los niveles de HCQ y el comportamiento de la Nefritis Lúpica, tras 7 meses de haber iniciado el tratamiento en 82 pacientes se obtuvo que además de la importancia del uso de la HCQ es necesaria la monitorización constante de los niveles de este a nivel del plasma ya que aquellos pacientes en los cuales se mantuvo los niveles adecuados el riesgo de exacerbación fue reducido, mientras que aquellos en los cuales se detectaron niveles inadecuados del también se presentó un mayor riesgo y mayores manifestación del incremento de la actividad de la enfermedad. (24) Concluyendo que las concentraciones de HCQ bajas son predictivas de exacerbaciones posteriores por el riesgo incrementado (23).

En otro estudio similar con 90 pacientes con diagnóstico de Nefritis Lúpica y una reducción de TFG donde 29 fueron tratados con HCQ y 61 sin ella, se evidenció que de aquellos tratados con HCQ, el 65,5% tuvieron una mayor tasa de recuperación de la función renal en un periodo de 6 meses vs el 44.3% de los que no recibieron Tratamiento (25).

A comparar la HCQ en monoterapia con otros fármacos utilizados frecuentemente como son prednisolona e inmunosupresores, se ha encontrado que la HCQ como monoterapia redujo la actividad, riesgo de exacerbaciones y ninguna hospitalización de manera

significativa, siendo más eficiente que el uso de corticoides en monoterapia y aún más comparándolos con el efecto de la prednisolona en monoterapia. (22) Además de estos efectos también es capaz de retrasar la aparición de insuficiencia renal en pacientes sin daños renal, disminuir el daño renal, y retrasar la aparición de una enfermedad renal crónica en pacientes con nefritis lúpica (4).

CONCLUSIONES

La hidroxicloroquina se debería de administrar a pacientes con diagnóstico de LES, con excepción de aquellos que tienen contraindicaciones, ya que es un fármaco que ayuda a disminuir las exacerbaciones de la enfermedad, y aumentar la supervivencia a largo plazo. Este fármaco es de vital importancia en el tratamiento de nefritis lúpica, ya que ayuda a disminuir el riesgo de progreso de enfermedad renal, así como ayuda a recuperar la tasa de filtración glomerular. El mecanismo por el cual actúa la hidroxicloroquina aún no se conoce con exactitud, sin embargo, posee una actividad antiinflamatoria e inmunomoduladora por lo que da un resultado beneficioso en pacientes con LES, así como de su prevención para desarrollar una nefritis lúpica, de esta manera retrasando la aparición de una insuficiencia renal o disminuyendo el daño renal existente.

Es necesario realizar más investigaciones sobre el mecanismo de acción de la hidroxicloroquina para poder identificar de manera objetiva como actúa en la prevención de la aparición de nefritis lúpica en pacientes con LES.

BIBLIOGRAFÍA

1. Aragón CC, Tafúr RA, Suárez-Avellaneda A, Martínez MDT, Salas A de las, Tobón GJ. Urinary biomarkers in lupus nephritis. *Journal of Translational Autoimmunity*. 1 de enero de 2020;3:100042.
2. Parikh SV, Almaani S, Brodsky S, Rovin BH. Update on Lupus Nephritis. *American Journal of Kidney Diseases*. 2020;76(2):265–81.
3. Yu C, Li P, Dang X, Zhang X, Mao Y, Chen X. Lupus nephritis: new progress in diagnosis and treatment. *Journal of Autoimmunity*. 1 de octubre de 2022;132:102871.
4. Ponticelli C, Moroni G. Hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus (SLE). *Expert Opinion on Drug Safety*. 2017;16(3):411–9.
5. dos Reis Neto ET, Kakehasi AM, de Medeiros Pinheiro M, Ferreira GA, Marques CDL, da Mota LMH, et al. Revisiting hydroxychloroquine and chloroquine for patients with chronic immunity-mediated inflammatory rheumatic diseases. *Advances in Rheumatology*. 9 de junio de 2020;60(1):32.

6. Manabe S, Mochizuki T, Sato M, Kataoka H, Taneda S, Honda K, et al. Lupus Nephritis and Hydroxychloroquine-Associated Zebra Bodies: Not Just in Fabry Disease. *Kidney Medicine*. 1 de mayo de 2021;3(3):442–6.
7. Villa P, Márquez-Hernández JD, Duque V, Muñoz-Grajales C, Pinto-Peñaranda LF, Mesa-Navas MA, et al. Hydroxychloroquine use and blood pressure below 130/80 are associated with remission in lupus nephritis: A cohort study. *Revista Colombiana de Reumatología*. 1 de noviembre de 2021;28:109–15.
8. Yap DYH, Li PH, Tang C, So BYF, Kwan LPY, Chan GCW, et al. Long-Term Results of Triple Immunosuppression With Tacrolimus Added to Mycophenolate and Corticosteroids in the Treatment of Lupus Nephritis. *Kidney International Reports*. 1 de marzo de 2022;7(3):516–25.
9. Bobot M, Jourde-Chiche N. Lupus nephritis: Is it necessary to systematically repeat kidney biopsy? *La Revue de Médecine Interne*. 1 de enero de 2023;44(1):1–4.
10. Narváez J. Revisión: lupus eritematoso sistémico 2020. *Med Clínica [Internet]*. 2020; Disponible en: [10.1016/j.medcli.2020.05.009](https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.05.009)
11. Zucchi D, Elefante E, Calabresi E, Signorini V, Bortoluzzi A, Tani C. One year in review 2019: systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37(5):715-22.
12. Kokosi M, Lams B, Agarwal S. Systemic Lupus Erythematosus and Antiphospholipid Antibody Syndrome. *Clin Chest Med*. 2019;40(3):519-29.
13. Song K, Liu L, Zhang X, Chen X. An update on genetic susceptibility in lupus nephritis. *Clin Immunol*. 2020;210:108272.
14. Kuhn A, Bonsmann G, Anders H-J, Herzer P, Tenbrock K, Schneider M. The Diagnosis and Treatment of Systemic Lupus Erythematosus. *Dtsch Aerzteblatt Online [Internet]*. 2015 [citado 10 de agosto de 2020]; Disponible en: <https://www.aerzteblatt.de/10.3238/arztebl.2015.0423>
15. Antón Vázquez V, Pascual L, Corominas H, Giménez Torrecilla I. Trombocitopenia recurrente inducida por hidroxiclороquina en ausencia de actividad del lupus eritematoso sistémico. *Reumatol Clínica*. 2017;13(5):294-6.
16. Mora G. COVID-19 y arritmias: relación y riesgo. *Rev Colomb Cardiol [Internet]*. 2020 [citado 13 de julio de 2020]; Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0120563320300930>
17. Mayayo-Vicente S, Rodríguez Salvanés F, Gallego-Arenas A, Sánchez-Gómez L, Ruiz-López M, Sierra García B, et al. Tratamiento farmacológico en tiempos de incertidumbre: uso de la hidroxiclороquina/clороquina en el tratamiento covid-19. *Med Fam SEMERGEN [Internet]*. 2020 [citado 13 de julio de 2020]; Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1138359320302240>
18. Hanaoka H, Iida H, Kiyokawa T, Takakuwa Y, Kawahata K. Glucocorticoid, immunosuppressant, hydroxychloroquine monotherapy, or no therapy for maintenance treatment in systemic lupus erythematosus without major organ manifestations. *Clin Rheumatol*. 2019;38(10):2785-91.
19. Schrezenmeier E, Dörner T. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(3):155-66.

20. Gordon C, Amisshah-Arthur M-B, Gayed M, Brown S, Bruce IN, D’Cruz D, et al. The British Society for Rheumatology guideline for the management of systemic lupus erythematosus in adults: Executive Summary. *Rheumatology*. 2018;57(1):14-8.
21. Maria NI, Davidson A. Protecting the kidney in systemic lupus erythematosus: from diagnosis to therapy. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(5):255-67.
22. Wu C-Y, Tan M, Huang J-Y, Chiou J-Y, Wei JC-C. Hydroxychloroquine is neutral in risk of chronic kidney disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2020 [citado 12 de agosto de 2020]; Disponible en: <https://ard.bmj.com/content/early/2020/05/20/annrheumdis-2020-217728>
23. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Cheema K, Anders H-J, Aringer M, Bajema I, et al. 2019 Update of the Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA–EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(6):713-23.
24. Pedrosa TN, Pasoto SG, Aikawa NE, Yuki EF, Borba EF, Filho JCF, et al. Understanding the dynamics of hydroxychloroquine blood levels in lupus nephritis: Lupus [Internet]. 2020 [citado 12 de agosto de 2020]; Disponible en: https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0961203320912832?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed
25. Lee JS, Oh JS, Kim Y-G, Lee C-K, Yoo B, Hong S. Recovery of renal function in patients with lupus nephritis and reduced renal function: the beneficial effect of hydroxychloroquine: Lupus [Internet]. 2019 [citado 12 de agosto de 2020]; Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0961203319890007>

