

Revista Argentina de

# REUMATOLOGÍA

Sociedad Argentina de Reumatología

## Artículo original

### Debut con actividad leve del lupus eritematoso sistémico y su evolución

#### *Systemic lupus erythematosus debut with mild activity and its evolution*

Jessica Luciana Tomas, Constanza Arguissain, Yamila Tolcachier, Julieta Morbiducci, Anastasia Secco

#### RESUMEN

Sección de Reumatología, Hospital  
Bernardino Rivadavia, Ciudad  
Autónoma de Buenos Aires, Argentina

**Objetivos:** evaluar si los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) al momento del diagnóstico con baja actividad de la enfermedad presentaron un curso más benigno de la enfermedad vs. aquellos que tuvieron actividad moderada/severa.

**Materiales y métodos:** estudio observacional, analítico, de cohorte retrospectiva. Se revisaron historias clínicas de pacientes con diagnóstico de LES según criterios del *American College of Rheumatology* (ACR 1982/1997), del *Systemic Lupus International Collaborating Clinics* (SLICC 2012) o del *ACR/European League Against Rheumatism* (EULAR 2019), con un seguimiento mínimo de un año, que acudieron a la Sección de Reumatología del Hospital Rivadavia de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

**Palabras clave:** lupus eritematoso sistémico; actividad de la enfermedad; índice de daño; brote.

**Resultados:** se incluyeron 100 pacientes con diagnóstico de LES, de los cuales el 44% presentaba actividad leve, mientras que el 56% tenía actividad moderada o severa al diagnóstico. Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en la cantidad de brotes a lo largo de la evolución de la enfermedad (mediana del grupo con actividad leve 0 [RIC 0-1] vs. mediana del grupo actividad moderada o severa 1 [RIC 1-2];  $p < 0,01$ ). Se detectó un menor compromiso de órganos durante la evolución de la enfermedad en aquellos con actividad basal leve en comparación con actividad basal moderada/severa, con diferencias estadísticamente significativas en el compromiso renal (15,91% vs. 55,36%;  $p < 0,01$ ).

Revista Argentina de Reumatología  
2022; Vol. 33 (199-204)

**Conclusiones:** los pacientes con actividad basal baja tuvieron un curso más benigno de la enfermedad y una menor cantidad de brotes severos, en comparación con quienes presentaron actividad moderada/severa al inicio de la enfermedad.

## ABSTRACT

**Contacto de la autora:** Jessica Luciana Tomas

E-mail: luciana.tomas91@gmail.com

Fecha de trabajo recibido: 30/08/22

Fecha de trabajo aceptado: 08/12/22

**Conflictos de interés:** los autores declaran que no presentan conflictos de interés.

**Key words:** systemic lupus erythematosus; disease activity; damage index; flare.

**Objectives:** to assess whether patients with systemic lupus erythematosus (SLE) and low disease activity at the time of diagnosis have a more benign course of the disease vs those who have moderate/severe activity at the time of diagnosis.

**Materials and methods:** observational, analytical, retrospective cohort study. Clinical records of patients diagnosed with SLE according to ACR 1982/1997 Criteria, SLICC 2012 or ACR/EULAR 2019, who attended the Rheumatology Section of Rivadavia hospital in CABA, Argentina, were reviewed.

**Results:** a total of 100 patients diagnosed with SLE were included, of which 44% had mild activity, while the remaining 56% had moderate or severe activity at diagnosis. Statistically significant differences were observed between the group that had mild baseline activity vs the group that presented moderate/severe baseline activity, with the first group presenting fewer flares throughout the course of the disease (median of the first group 0 [IQR 0-1] vs median of the second, 1 [IQR 1-2];  $p < 0.01$ ). Less organ involvement was observed throughout the course of the disease in those with mild baseline activity compared with moderate/severe baseline activity, with statistically significant differences in renal involvement (15.91% versus 55.36%;  $p < 0.01$ ).

**Conclusions:** patients with low baseline activity had a more benign disease course, presenting fewer severe flares compared to patients who presented moderate to severe activity at disease onset.

## INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune y crónica, caracterizada por daño multiorgánico, patrón de remisión y brotes, y con un aumento de la mortalidad en comparación con la población general. La mortalidad por LES depende de factores epidemiológicos, sociodemográficos, genéticos y clínicos, entre otros<sup>1</sup>.

El LES es una enfermedad difícil de tratar por sus heterogéneas características. El tratamiento tiene como objetivo controlar la actividad de la enfermedad y prevenir daños. El daño refleja la pérdida acumulada e irreversible de la función de órganos debido a la enfermedad en sí o a su tratamiento. Por lo tanto, los médicos tratantes deben ofrecer a los pacientes las mejores opciones de tratamiento que equilibren el riesgo de los efectos secundarios de la terapia inmunosupresora, con el control eficiente de la enfermedad a fin de evitar el daño orgánico irreversible. Si bien las estrategias de tratamiento y los fármacos actuales para el LES favorecen una disminución de las tasas de mortalidad en general, estas aún son inaceptablemente altas en comparación con la población general<sup>2</sup>, y muchos pacientes tienen una enfermedad activa en curso a pesar del esquema terapéutico instaurado<sup>3</sup>.

La nefritis lúpica y el lupus neuropsiquiátri-

co son las principales manifestaciones asociadas a un aumento de la mortalidad. La infección bacteriana aún es una causa importante de muerte, y la mortalidad cardiovascular es casi el doble en comparación con personas sanas de igual edad y sexo. Características como el retraso en el diagnóstico mayor a un año, la afectación renal, el Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Measure (SLEDAI) elevado y la afectación orgánica grave pueden ser predictores de mortalidad<sup>1</sup>. Los brotes se han asociado con más hospitalizaciones<sup>4</sup> y acumulación de daño<sup>5,6</sup>, incluso con mayores costos<sup>8,9</sup> y una menor calidad de vida vinculada con la salud<sup>10,11</sup>.

Se reconoce que el control de la actividad de la enfermedad para muchos pacientes es subóptimo; solo un pequeño porcentaje logra una remisión a largo plazo que se mantiene con el tratamiento habitual<sup>12-16</sup>.

Si bien existen diversos estudios que evalúan factores de riesgo para brote vs. remisión y otros sobre la persistencia de la actividad de la enfermedad en el tiempo, no se encontró bibliografía específica sobre aquellos pacientes con actividad leve de la enfermedad al momento del diagnóstico y su evolución a lo largo del tiempo. Es por ello que nos propusimos describir la distribución de los niveles de actividad al

momento del diagnóstico del LES, y evaluar si los pacientes con una enfermedad leve al momento del diagnóstico tienen un curso de la enfermedad más benigno y con menor daño acumulado.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional, analítico, de cohorte retrospectiva. Se revisaron las historias clínicas de pacientes con diagnóstico de LES según los criterios del *American College of Rheumatology* (ACR 1982, revisados 1997) o del *Systemic Lupus International Collaborating Clinics* (SLICC 2012) o del *ACR/European League Against Rheumatism* (EULAR 2019), que acudieron a la Sección de Reumatología del Hospital Rivadavia de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

La revisión de historias clínicas se realizó entre agosto y octubre de 2021. Se excluyeron todos los pacientes con otra enfermedad reumática o crónica autoinmune, excepto aquellos con síndrome de Sjögren y síndrome antifosfolípido. La actividad basal se evaluó mediante el índice SLEDAI, el curso de la enfermedad se midió por el *Safety of Estrogen in Lupus Erythematosus National Assessment-Systemic Erythematosus Lupus Disease Activity Index* (SELENA-SLEDAI) flare index y el daño se calculó con el índice de daño SLICC y el SLICC/ACR SDI. Se realizó la búsqueda y lectura de las historias clínicas para la recolección de datos de cada paciente y una vez obtenida toda la información, se volcó en forma codificada en una planilla Excel y luego se transfirió al programa estadístico STATA para su análisis.

Las variables continuas se expresaron como media y desvío estándar (DE) o mediana y rango intercuartílico (RIC), según distribución y tamaño muestral. Las variables categóricas se expresaron como proporciones. Para la comparación de las variables continuas entre grupos se usó la prueba t de Student o de Mann Whitney, según distribución y tamaño muestral. Las variables categóricas se analizaron mediante  $\chi^2$  o test exacto de Fisher, según la tabla esperada de distribución de frecuencias.

Este estudio se realizó de acuerdo con las guías de buena prácticas clínicas (*Good Clinical Practice*, GCP), definidas en la *International Conference on Harmonisation* (ICH) y según los principios éticos establecidos en la Declaración de Helsinki, Ley 3301/09. Los datos personales se mantuvieron anónimos y protegidos según las normas internacionales y nacionales vigentes para garantizar

su confidencialidad acorde a la Ley de Protección de Datos Personales Nº 25326/2000.

## RESULTADOS

Se incluyeron 100 pacientes con diagnóstico de LES. Las características sociodemográficas de la población se detallan en la Tabla 1.

El 93% de los pacientes pertenecía al sexo femenino; la mediana del tiempo de evolución de la enfermedad al momento de la evaluación basal fue de 12 meses (RIC 5-48) y la mediana del tiempo de seguimiento de la enfermedad fue de 3 años (RIC 2-6).

En relación con las manifestaciones clínicas durante la evolución de la enfermedad, se destacó el compromiso cutáneo en el 94% de los pacientes, junto con el compromiso musculoesquelético y el constitucional presentes en el 87 y 85% de los casos respectivamente. El compromiso hematológico se observó en el 48% de los pacientes, el renal en el 38% y el pulmonar en el 26%.

El 80% de los pacientes estudiados presentó alguna vez un brote. De aquellos que tuvieron un brote leve a moderado, el 98% solo lo manifestó una vez durante la evolución de la enfermedad y un 2% en dos ocasiones. En cuanto a los pacientes que registraron brotes severos, el 75% lo tuvo una vez y el 25% restante tres o cuatro veces.

El 44% de los pacientes presentaba actividad basal leve, mientras que el 56% tenía actividad basal moderada o severa. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las características sociodemográficas entre los pacientes con actividad basal leve vs. actividad basal moderada/severa en sexo, edad, tiempo de seguimiento, tiempo de evolución de la enfermedad al diagnóstico, ocupación, ni nivel educativo (Tabla 2).

Para el caso particular de quienes presentaron brotes severos, se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo que tuvo una actividad basal leve vs. el grupo que tuvo actividad basal moderada a severa, presentando menor cantidad de brotes el primero de ellos a lo largo de la evolución de la enfermedad (mediana del primer grupo 0 [RIC 0-1] vs. mediana del segundo grupo 1 [RIC 1-2];  $p < 0,01$ ).

A su vez, en la Tabla 3 se muestra la distribución de los compromisos orgánicos. Se observó menor compromiso renal a lo largo de la evolución de la enfermedad cuando la actividad basal fue leve en comparación con la actividad basal

moderada/severa, con diferencias estadísticamente significativas (15,91% vs. 55,36%;  $p < 0,01$ ).

Durante el seguimiento se utilizó tratamiento con inmunosupresores con una frecuencia estadísticamente menor en los pacientes con actividad basal baja vs. aquellos con actividad basal moderada o alta (59,09% vs. 78,57%;  $p = 0,035$ ). Respecto del tratamiento con hidroxicloroquina (HCQ), lo recibió el 84,1% de los pacientes del primer grupo vs. el 80,4% del segundo.

Aquellos pacientes con SLEDAI basal leve presentaron una media de uso de corticoides acumulados de 8.190 mg/dosis total vs. 11.190 mg/dosis total que recibieron los pacientes del grupo con SLEDAI basal moderado/severo, sin

diferencias estadísticamente significativas. El uso de glucocorticoides en los pacientes descendió del 84,09% ( $n = 37$ ) en la primera consulta al 43,18% ( $n = 19$ ) en el último control en pacientes con baja actividad de la enfermedad basal, y del 82,14% ( $n = 46$ ) al 62,5% ( $n = 35$ ) en el grupo de moderada/alta actividad basal.

En relación al índice de daño SLICC, el 68% de los pacientes no presentó daño acumulado por LES. De aquellos que lo manifestaron, el 30% tenía actividad basal leve, con un rango de entre 0 a 3 y una mediana de 0 (RIC 0-0), mientras que el 70% restante tenía actividad basal moderada/severa, con un rango de entre 0 a 5 y una mediana de 0 (RIC 0-1), siendo la más frecuente la osteoporosis.

**Tabla 1:** Características sociodemográficas.

Características	n=100
Sexo femenino, n (%)	93 (93%)
Edad al momento de la evaluación, media ( $\pm$ DE)	32,28 ( $\pm$ 11,87)
Tiempo de evolución de la enfermedad en meses al momento de la evaluación basal, mediana (RIC)	12 (5-48)
Tiempo de seguimiento en años, mediana (RIC)	3 (2-6)
Educación primaria completa o más, n (%)	95 (95%)
Desempleados, n (%)	39 (39%)
Baja actividad basal, n (%)	44 (44%)
Moderada o severa actividad basal, n (%)	56 (56%)

DE: desvío estándar; RIC: rango intercuartílico.

**Tabla 2:** Características sociodemográficas en cada grupo.

Características sociodemográficas	Baja actividad	Moderada o severa actividad
Sexo femenino, n (%)	40 (90,91%)	53 (94,64)
Edad, mediana (RIC)	33,5 (21-45,5)	29 (23-28)
Tiempo de seguimiento en años, mediana (RIC)	4 (2-7,5)	3 (1-6)
Tiempo de evolución de la enfermedad al diagnóstico, mediana (RIC)	12 (5-30)	12 (5,5-72)
Desempleados, n (%)	18 (40,91%)	21 (37,50%)
Educación primaria completa o más, n (%)	41 (93,35%)	55 (98,21%)

RIC: rango intercuartílico.

**Tabla 3:** Distribución de los compromisos orgánicos.

Compromisos orgánicos	Baja actividad n=44	Moderada o severa actividad n=56	Valor p
Hematológicos, n (%)	23 (52,27%)	25 (44,64%)	0,448
Renal, n (%)	7 (15,91%)	31 (55,36%)	0,000
Cutáneo, n (%)	44 (100%)	52 (92,86%)	0,094
Musculoesquelético, n (%)	40 (90,91%)	47 (83,93%)	0,234
Constitucional, n (%)	40 (90,91%)	45 (80,36%)	0,117
Sistema nervioso central, n (%)	5 (11,36%)	10 (17,86%)	0,270
Gastrointestinal, n (%)	1 (2,27%)	1 (1,79%)	0,689
Pulmonar, n (%)	12 (27,27%)	14 (25%)	0,797
Cardíaco, n (%)	4 (9,09%)	5 (8,93%)	0,622

## DISCUSIÓN

La persistencia de la actividad de la enfermedad en el tiempo puede terminar en remisión, sin estar exenta de exacerbaciones y acumulación de daño. Esto sugiere la necesidad de un seguimiento personalizado del paciente y enfoques terapéuticos que apunten a una inmunosupresión eficaz. No se encontró bibliografía específica sobre aquellos pacientes con actividad basal leve de la enfermedad al momento del diagnóstico y su evolución a lo largo del tiempo.

Dentro de la bibliografía relevada, Chambers et al. (2009) publicaron un estudio retrospectivo de revisión de historias clínicas con el objetivo de estudiar la acumulación de daño y la mortalidad en pacientes británicos con LES bajo seguimiento durante más de 10 años<sup>16</sup>. El mismo incluyó 232 pacientes de los cuales el 90% no presentaba daño en el primer año posterior al diagnóstico; sin embargo, para el décimo año, el 50% había acumulado algún tipo de daño.

Nossent et al. (2010) difundieron un estudio prospectivo multicéntrico con el fin de describir el curso temprano de la enfermedad y la acumulación de daño<sup>17</sup>. Describieron una cohorte inicial de 200 pacientes con LES de 14 centros europeos seguidos hasta 5 años: el 42% de los pacientes acumuló algún daño durante el período de observación, y la mayor acumulación ocurrió en los dos primeros años. En nuestro estudio, observamos un bajo porcentaje de pacientes que presentó daño, el cual fue más frecuente en el grupo con actividad basal moderada/severa.

Ugarte-Gil et al. publicaron un estudio prospectivo que tuvo como objetivo determinar los predictores de remisión y estado de baja actividad de la enfermedad (*low disease activity state*, LDAS) en LES<sup>18-19</sup>. La ausencia de afectación mucocutánea, renal y hematológica, el uso de fármacos inmunosupresores y una menor actividad de la enfermedad al inicio de esta, fueron predictivos de remisión en pacientes con LES. En correlación con nuestro estudio, podemos mencionar que aquellos pacientes que presentaron actividad basal leve, tuvieron menos brotes en el tiempo y un curso más benigno de la enfermedad.

En una cohorte española Pego-Reigosa et al.<sup>3</sup> informaron que el 15% de 3.568 pacientes tenía enfermedad activa (según la definición del SLEDAI  $\geq 6$ ) después de una media de 8 años de enfermedad, y más del 50% tomaba prednisona.

Esta alta frecuencia de uso de corticoides sugiere que se requiere inmunosupresión continua y sostenida para mantener un nivel bajo de actividad de la enfermedad<sup>21</sup>. En el caso particular de nuestro estudio, si bien descendió el empleo de glucocorticoides en la última consulta con respecto a la basal, el 43,18% de los pacientes con actividad basal leve continuaba recibiéndolo en su plan terapéutico. Esto apunta a que, a pesar de los avances, aún resulta dificultoso implementar estrategias y tratamientos eficientes para alcanzar una baja actividad sostenida de la enfermedad o la remisión, resultando en una acumulación de daño a lo largo del tiempo.

En cuanto al tratamiento, la HCQ es un fármaco ampliamente utilizado en LES. La terapia con HCQ reduce la actividad, la acumulación de daño orgánico, el riesgo de infecciones y trombosis, mejora el perfil cardiometabólico, contribuye a inducir la remisión de la nefritis lúpica, ahorra el uso de esteroides y aumenta las tasas de supervivencia<sup>22-25</sup>. En esta población se observó un amplio uso de HCQ, que fue similar en ambos grupos.

Según los hallazgos del presente trabajo, resaltamos la importancia de realizar seguimientos periódicos por sus implicancias pronósticas y terapéuticas dado que, si bien los pacientes con actividad inicial severa de la enfermedad tuvieron un mayor número de brotes en el tiempo, también aquellos con actividad leve basal presentaron al menos un caso de brote durante el seguimiento.

Al ser nuestro estudio de cohorte retrospectiva, se presentaron algunas limitaciones como: la ausencia de registros de ciertos datos en las historias clínicas, su característica de ser monocéntrico (lo que dio lugar a sesgo de selección) y que el tiempo de seguimiento fue relativamente corto. Tal como mencionamos al comienzo, no se dispone de bibliografía específica sobre aquellos pacientes con actividad leve de la enfermedad al momento del diagnóstico y su evolución a lo largo del tiempo, por ello parece oportuna la necesidad de continuar investigando acerca de este tópico y consideramos que nuestro trabajo aporta información valiosa para ampliar el conocimiento al respecto.

## CONCLUSIONES

En base a los resultados obtenidos podemos mencionar que los pacientes con LES en baja ac-



tividad de la enfermedad en la consulta basal tuvieron un curso más benigno de la enfermedad, y presentaron una menor cantidad de brotes severos y un menor uso de inmunosupresores en comparación con quienes tuvieron moderada a alta actividad al inicio de la enfermedad.

## BIBLIOGRAFÍA

- Ocampo-Piraquive V, Nieto-Aristizábal I, Cañas CA, Tobón GJ. Mortality in systemic lupus erythematosus: causes, predictors and interventions. *Expert Review of Clinical Immunology* 2018;14(12):1043-1053. doi:10.1080/1744666X.2018.1538789.
- Lateef A, Petri M. Unmet medical needs in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther* 2012;14 Suppl 4:S4.
- Pego-Reigosa JM, Rua-Figueroa I, López-Longo FJ, Galindo-Izquierdo M, Calvo-Alen J, Olive-Marques A, et al; RELESSER Group, from the Spanish Society of Rheumatology Systemic Autoimmune Diseases Study Group (EASSER). Analysis of disease activity and response to treatment in a large Spanish cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2015;24:720-9.
- Edwards CJ, Lian TY, Badsha H, the CL, Arden N, Chng HH. Hospitalization of individuals with systemic lupus erythematosus. Characteristics and predictors of outcome. *Lupus* 2003;12:672-676.
- Bandeira M, Buratti S, Bartoli M, et al. Relationship between damage accrual, disease flares and cumulative drug therapies in juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2006;15:515-520.
- Ugarte-Gil MF, Acevedo-Vásquez E, Alarcón GS, et al. The number of flares patients experience impacts on damage accrual in systemic lupus erythematosus. Data from a multiethnic Latin American cohort. *Ann Rheum Dis* 2015;74:1019-1023.
- Stoll T, Sutcliffe N, Mach J, Klaghofer R, Isenberg DA. Analysis of the relationship between disease activity and damage in patients with systemic lupus erythematosus. A 5-yr prospective study. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43:1039-1044.
- Narayanan S, Wilson K, Ogelsby A, Juneau P, Durden E. Economic burden of systemic lupus erythematosus flares and comorbidities in a commercially insured population in the United States. *J Occup Environ Med* 2013;55:1262-1270.
- Zhu TY, Tam LS, Lee VW, Lee KK, Li EK. The impact of flare on disease costs of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2009;61:1159-1167.
- Zhu TY, Tam LS, Lee VW, Lee KK, Li EK. Relationship between flare and health-related quality of life in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2010; 37:568-573.
- Pollard C, Hartz S, Leage SL, Paget MA, Cook J, Enstone A. Elicitation of health state utilities associated with varying severities of flares in systemic lupus erythematosus. *Health Qual Life Outcomes* 2015;13:66.
- Steiman AJ, Urowitz MB, Ibanez D, Papneja A, Gladman DD. Prolonged clinical remission in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2014;41:1808-16.
- Costedoat-Chalumeau N, Dunogué B, Morel N, Le Guern V, Guettrot-Imbert G. Hydroxychloroquine: a multifaceted treatment in lupus. *Presse Med* 2014;43:167-80.
- Wallace DJ, Gudsoorkar VS, Weisman MH, Venuturupalli SR. New insights into mechanisms of therapeutic effects of antimalarial agents in SLE. *Nat Rev Rheumatol* 2012;8(9):522-33.
- Olsen NJ, Schleich MA, Karp DR. Multifaceted effects of hydroxychloroquine in human disease. *Semin Arthritis Rheum* 2013;43:264-72.
- Chambers SA, Allen E, Rahman A, Isenberg D. Damage and mortality in a group of British patients with systemic lupus erythematosus followed up for over 10 years. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:673-5.
- Nossent J, Kiss E, Rozman B, Pokorny G, Vlachoyiannopoulos P, Olesinska M, et al. Disease activity and damage accrual during the early disease course in a multinational inception cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2010;19:949-56.
- Urowits MB, Gladman DD, Ibáñez D, Fortin PR, Bae SC, Gordon C, et al. Evolution of disease burden over five years in a multicenter inception systemic lupus erythematosus cohort. *Arthritis Care & Research* 2012;64(1):132-137. Doi: 10.1002/acr.20648.
- Ugarte-Gil MF, Wojdyla D, Pons-Estel GJ, Quintana R, Gómez-Puerta JA, Catoggio LJ, et al. Predictors of remission and low disease activity state in systemic lupus erythematosus: data from a multiethnic, multinational latin american cohort. *The Journal of Rheumatology* 2019;46:10. doi:10.3899/jrheum.180433.
- Peschken CA, Wang Y, Abrahamowicz M, Pope J, Silverman E, Sayani A, Iczkowitz S, et al. Persistent disease activity remains a burden for patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2019;46(2):166-175. doi: 10.3899/jrheum.171454.
- Kalia S, Dutz JP. New concepts in antimalarial use and mode of action in dermatology. *Dermatol Ther* 2007;20:160-74.
- Herman SM, Shin MH, Holbrook A, Rosenthal D. The role of antimalarials in the exacerbation of psoriasis: a systematic review. *Am J Clin Dermatol* 2006;7:249-57.
- Stelton CR, Connors DB, Walia SS, Walia HS. Hydroxychloroquine retinopathy: characteristic presentation with review of screening. *Clin Rheumatol* 2013;32:895-8.
- Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Khamashta MA. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann Rheum Dis* 2010;69:20-8.