

Artículo Original/ Original Article

COVID-19 en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico

Dora Montiel-Jarolin* , Hugo Figueredo , Magali Jarolin , Luis Sánchez 
Estela Torres , Patricia Sobarzo , Verónica Taboada 

Hospital Nacional. Departamento de Medicina Interna. Itauguá, Paraguay

Cómo referenciar este artículo/
How to reference this article

Montiel-Jarolin D, Figueredo H, Jarolin M, Sánchez L, Torres E, Sobarzo P, Taboada V. COVID-19 en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico. *Rev. cient. cienc. salud* 2021; 3(2):46-53

RESUMEN

Introducción. Algunos estudios han sugerido que la hidroxiclороquina tiene actividad antiviral contra el SARS-CoV-2. Los pacientes con lupus eritematosos sistémico (LES) son tratados con frecuencia con hidroxiclороquina, pero se sabe poco sobre las implicaciones del COVID-19 en estos pacientes. **Objetivo.** Describir las características clínicas de pacientes con LES diagnosticados con COVID-19. **Materiales y Método.** Estudio descriptivo de corte trasverso de pacientes con COVID-19 que consultaron en el Hospital Nacional entre junio 2020- agosto 2021. El diagnóstico de LES fue establecido según los criterios EULAR 2019. La infección por el virus SARS-COV-2 fue confirmada por RT-PCR en el hisopado nasofaríngeo. **Resultados.** De 350 pacientes con LES, 23 (7%) presentaron COVID-19. Los pacientes con COVID-19 tenían edades entre 19 a 58 años (mediana: 38 años), 20 (87%) eran del sexo femenino. Presentaron odinofagia 14 (58%), fiebre 11 (46%), disnea 8 (33%), cefalea 7 (29%), anosmia 4 (17%), ageusia 4 (17%), congestión nasal 4 (17%), diarrea 3 (13%) y otras comorbilidades 14 (60,9%). Recibían hidroxiclороquina 16 (70%), prednisona 7 (30%), micofenolato 7 (30%). La enfermedad fue crítica en 5 (22%) y severa en 2 (9%), admitidos en UTI 5 (22%) y fallecieron 6 (26%). Los pacientes con nefropatía crónica tuvieron mayor riesgo de fallecer (75% vs 15,8%). No hubo diferencia en la mortalidad entre los pacientes que recibían o no hidroxiclороquina (18,8% vs 42,9%). **Conclusión:** La mortalidad fue alta. El uso de hidroxiclороquina no fue un factor protector contra el óbito en estos pacientes.

Palabras Clave: lupus eritematoso sistémico; COVID-19; inmunosupresión

COVID-19 in patients with systemic lupus erythematosus

ABSTRACT

Introduction. Some studies have suggested that hydroxychloroquine has antiviral activity against SARS-CoV-2. Patients with systemic lupus erythematosus (SLE) are frequently treated with hydroxychloroquine, but little is known about the implications of COVID-19 in these patients. **Objective.** To describe the clinical characteristics of SLE patients diagnosed with COVID-19. **Materials and Method.** Cross-sectional descriptive study of patients with COVID-19 who consulted at the *Hospital Nacional* between June 2020 and August 2021. The diagnosis of SLE was established according to the EULAR 2019 criteria. The infection by the SARS-COV-2 virus was confirmed by RT-PCR on the nasopharyngeal swab. **Results.** Of 350 patients with SLE, 23 (7%) had COVID-19. The COVID-19 patients were between 19 to 58 years of age (median: 38 years), 20 (87%) females. They presented odynophagia 14 (58%), fever 11 (46%), dyspnea 8 (33%), headache 7 (29%), anosmia 4 (17%), ageusia 4 (17%), nasal congestion 4 (17%), diarrhea 3 (13%),

Fecha de recepción: julio 2021 Fecha de aceptación: octubre 2021

*Autor correspondiente: Dora Montiel-Jarolin

email: dradoramontiel@hotmail.com



Este es un artículo publicado en acceso abierto bajo una Licencia *Creative Commons*

14 (60.9%) other comorbidities. Sixteen patients (70%) were receiving hydroxychloroquine, prednisone 7 (30%), mycophenolate 7 (30%). The disease was critical in 5 (22%) and severe in 2 (9%), 5 (22%) admitted to the ICU and 6 (26%) died. Patients with chronic kidney disease had a higher risk of dying (75% vs 15.8%). There was no difference in mortality between the patients who received or did not receive hydroxychloroquine (18.8% vs 42.9%). **Conclusion:** Mortality was high. The use of hydroxychloroquine was not a protective factor against death in these patients.

Key words: systemic lupus erythematosus; COVID-19; immunosuppression

INTRODUCCIÓN

Lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune crónica multisistémica. Tanto las infecciones virales como bacterianas son frecuentes en pacientes con LES. El uso de fármacos como los corticoides y los inmunosupresores favorecen la aparición de estas infecciones en estos pacientes⁽¹⁻³⁾.

La mayoría de los pacientes con LES tienen interferón (IFN) de tipo I elevado o una sobreexpresión de genes de IFN de tipo I en las células inmunes circulantes. El aumento de la actividad del IFN en pacientes con LES, podría tener un papel protector contra el desarrollo de formas severas de COVID-19⁽²⁾. Por otro lado, las alteraciones inmunológicas innatas y adaptativas presentes en el LES pueden aumentar la susceptibilidad al COVID-19, conducir a la diseminación viral prolongada o predisponer a una enfermedad más grave⁽¹⁾.

El medicamento antipalúdico hidroxycloquina, que se usa comúnmente en el tratamiento de enfermedades autoinmunes, ha estado en el centro de la atención durante la pandemia. Fue utilizada por primera vez para tratar el lupus cutáneo en 1834 debido a sus propiedades antiinflamatorias, y desde entonces se ha considerado entre los pilares del tratamiento del LES⁽⁴⁾.

El fármaco se incluyó en las estrategias de tratamiento contra el COVID-19 a partir del 1 de julio de 2020 debido a estudios que sugieren que la hidroxycloquina tiene actividad antiviral contra el SARS-CoV-2^(5,6). Sin embargo, la FDA y otros han sugerido que es ineficaz y que, de hecho, conlleva el riesgo de efectos adversos, el más predominante es la cardiotoxicidad⁽⁷⁾. Otros estudios encontraron que la hidroxycloquina no redujo la mortalidad ni mejoró los resultados en pacientes hospitalizados con COVID-19 y no ayudó a prevenir la infección cuando se utilizó como profilaxis posterior a la exposición^(8,9).

El uso de hidroxycloquina ha generado diferentes posiciones en la comunidad médica. Una de ellas es si los pacientes que ha estado usando hidroxycloquina durante algún tiempo, como los pacientes con LES están protegidos contra el SARS-CoV-2⁽¹⁰⁻¹²⁾. Se desconoce si pudiera tener un efecto protector para las formas severas del COVID-19 por ser un inmunomodulador⁽²⁻⁵⁾. El objetivo del estudio es describir las características clínicas de pacientes con LES con COVID-19 que consultaron en el Hospital Nacional en el periodo junio 2020-agosto 2021.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional descriptivo prospectivo de corte trasverso de pacientes con lupus eritematoso sistémico con COVID-19 que consultaron en el Hospital Nacional en el periodo junio 2020- agosto 21. La infección por el virus SARS-COV-2 fue confirmada por hisopado nasofaríngeo RT-PCR. El diagnóstico de LES fue establecido según los criterios EULAR 2019. La clasificación de la enfermedad fue establecida de acuerdo a la clasificación de la OMS⁽¹³⁾.

Se analizaron las siguientes variables edad, sexo, comorbilidad, tratamiento para LES, sintomatología y gravedad de covid-19, admisión en UTI, óbito.

Análisis estadístico. Los datos fueron introducidos en una hoja de cálculo Excel y analizados por Epiinfo v. 7.0 (CDC, Atlanta). Se utilizó estadística descriptiva, las variables cualitativas se presentaron como frecuencia absoluta y relativa porcentual, las variables cuantitativas como media y desvío estándar.

RESULTADOS

De un total de 350 pacientes con LES que consultaron en el periodo junio 2020-agosto 2021, 23 (7%) presentaron COVID-19. Los pacientes con COVID-19 tenían edades entre 19 a 58 años de edad (mediana: 38 años), 20 (87%) del sexo femenino. Presentaron odinofagia 14 (58%), fiebre 11 (46%), disnea 8 (33%), cefalea 7 (29%), anosmia 4 (17%), ageusia 4 (17%), congestión nasal 4 (17%), diarrea 3 (13%). Tenían otras comorbilidades 14 (60,9%). Recibían hidroxycloroquina 16 (70%), prednisona 7 (30%), micofenolato 7 (30%). La enfermedad fue crítica en 5 (22%) y severa en 2 (9%), admitidos en UTI 5 (22%) y fallecieron 6 (26%). Tabla 1

Tabla 1. Características de los pacientes con LES con COVID-19. n= 23

Pacientes con LES	Mediana (IIC)	Frecuencia	%
Sexo			
F		20	87
M		3	13
Comorbilidad			
		14	60,9
Nefritis lúpica		8	35
Nefropatía crónica		4	17
HTA-obesidad		3	36
EPOC- tabaquismo		1	13
DM-obesidad		1	13
Obesidad		1	50
Sintomatología			
Odinofagia		14	58
Fiebre		11	46
Disnea		8	33
Cefalea		7	29
Anosmia		4	17
Ageusia		4	17
Congestión nasal		4	17
Diarrea		3	13
Hospitalizados			
		10	43,4
UTI		5	22
Sala		5	22
Tratamiento LES			
Hidroxycloroquina		16	70
Prednisona		7	30
Micofenolato		2	28,5
Azatioprina		2	28,5
Metotrexate		2	28,5
Ciclofosfamida		1	14,2
Gravedad de COVID-19			
Asintomático		2	9
Leve		12	52
Moderado		3	13
Severo		2	9
Critico		5	22
Óbito			
		6	26

*UTI unidad de cuidados intensivos, IIC: intervalo intercuartílico

En la Tabla 2 se comparan las características de los fallecidos y vivos. Tres de los cuatro (75%) que tenían nefropatía crónica fallecieron en comparación de 3 (15,8%)

de 19 que no lo tenían, la diferencia fue significativa. De los 7 que no recibieron hidroxiclороquina, tres (42,9%) fallecieron en comparación a cuatro (18,8%) de 16 que, si recibieron, la diferencia no fue significativa. Tabla 2

Tabla 2. Características de los pacientes fallecidos con LES con COVID-19

Características	Total	Fallecidos (n=6)	Vivos (n=17)	Valor p
Sexo				
M	3	2 (66,7%)	1 (33,4%)	0,155
F	20	4 (20,0%)	16 (80,0%)	
Edad (mediana, IIC) años	38 (39)	43,5 (26)	35 (26)	0,052
Comorbilidad				1,0
Si	14	4 (28,6%)	10 (71,4%)	
No	9	2 (22,2%)	7 (77,8%)	
Nefropatía crónica				0,040
Si	4	3 (75%)		
No	19	3 (15,8%)		
Hidroxiclороquina				0,318
No	7	3 (42,9%)	4 (57,1%)	
Si	16	3 (18,8%)	13 (81,3%)	
Inmunosupresores				1,0
Si	7	2 (28,6%)	5 (71,4%)	
No	16	4 (25%)	12 (75%)	

Prueba exacta de Fisher, IIC: intervalo intercuartílico

DISCUSIÓN

En este estudio se describen las características clínicas de pacientes con LES que adquirieron COVID-19 que consultaron en el Hospital Nacional entre junio 2020 agosto 2021. Desde los inicios de pandemia se consideró que los pacientes con LES por el uso de glucocorticoides e inmunosupresores sistémicos y el daño orgánico subyacente por LES podrían ser más susceptibles para contraer COVID-19⁽¹²⁾. Las alteraciones funcionales en el sistema inmunológico debidas a factores intrínsecos y el uso de terapias inmunosupresoras contribuyen al riesgo de infección en pacientes con LES⁽¹²⁾. Sin embargo, los primeros estudios publicados sobre LES y COVID-19 indicaron que los pacientes con enfermedades autoinmunes tenían una tasa de infección por SARS-CoV-2 similar en comparación con la población general⁽¹⁴⁻¹⁶⁾.

La mayoría de los pacientes con LES son tratados con hidroxiclороquina, los principales mecanismos de acción de hidroxiclороquina en el sistema inmunológico incluyen la interferencia con la acidificación lisosomal y la inhibición de la quimiotaxis, fagocitosis y presentación de antígenos. También inhibe varias citocinas inflamatorias como Il-1, IFN α y TNF e interfiere con las vías de señalización del receptor tipo Toll⁽¹⁷⁾. El mecanismo de acción de la hidroxiclороquina contra el SARSCoV-2 no se comprende claramente, pero se ha descubierto que cambia el pH de las endosomas y se cree que previene la entrada, el transporte y los episodios posteriores a la entrada del virus⁽¹⁸⁾.

La prevalencia de infección por el SARSCoV-2 en los pacientes con LES este estudio fue de 7%. La mayoría (70%) de los pacientes que adquirieron la infección estaba bajo tratamiento con hidroxiclороquina. Según este hallazgo los pacientes que ha estado usando hidroxiclороquina durante algún tiempo, no están protegidos contra el SARS-CoV-2 como también fuera mostrado por otros trabajos⁽¹⁹⁻²¹⁾. Un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, en 821 participantes encontró que la incidencia de COVID-19 no difirió significativamente entre los que tomaron hidroxiclороquina dentro de los 4 días posteriores a la exposición y los que recibieron placebo⁽¹⁹⁾. En Francia, un estudio que recopiló datos de 17 pacientes con LES que habían estado tomando hidroxiclороquina durante una mediana de duración de 7,5

años encontró que el 76% de pacientes desarrollaron COVID-19⁽²⁰⁾. Otro estudio, realizado por la Alianza Global de Reumatología, en 110 pacientes con enfermedad reumática, mostró que el 17% de los pacientes que desarrollaron COVID-19 también tenían LES⁽²¹⁾.

En nuestro estudio cinco de los pacientes que tuvieron COVID-19 crítico necesitaron su internación en la unidad de cuidados intensivos, y fallecieron. En la serie de casos publicado por Zurita et al.⁽²²⁾ en Ecuador, en una serie de casos, ninguno de los cinco pacientes desarrolló complicaciones graves de COVID-19. Los autores concluyeron que podía deberse a la administración temprana de hidroxiclороquina en combinación con azitromicina. Million et al.⁽²³⁾ informaron hallazgos similares en un estudio de 1061 pacientes con COVID-19 que recibieron administración temprana de hidroxiclороquina + azitromicina: solo 4,4% de su población tuvo un resultado clínico desfavorable. En el estudio publicado por Fernández et al.⁽²⁴⁾ de los 41 pacientes lúpicos con COVID-19 confirmado por RT-PCR, 24 pacientes con LES requirieron hospitalización. En ese estudio no se observó que ningún factor específico del LES, como el uso de inmunosupresores, aumentara las probabilidades de hospitalización. Sin embargo, hubo una mayor proporción de pacientes con corticoides en los hospitalizados (54,2%) en comparación con el grupo ambulatorio (29,4%), aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa. La raza no blanca, tener una o más comorbilidades y el índice de masa corporal aumentado fueron identificados como predictores independientes de hospitalización en los pacientes con LES y COVID-19, similar a la población general⁽²⁴⁾.

Todos los fallecidos en esta serie presentaron neumonía por COVID-19 con insuficiencia respiratoria aguda. Tres de los cuatro (75%) que tenían nefropatía crónica fallecieron en comparación de 3 (15,8%) de 19 que no lo tenían, la diferencia fue significativa. Se desconoce si la enfermedad renal crónica (ERC), es un factor de riesgo para la infección por COVID-19 y las hospitalizaciones asociadas. Los datos de mortalidad sobre esta población de pacientes siguen siendo escasos, se reportó una tasa de mortalidad del 30% en una cohorte de 20 pacientes en hemodiálisis con COVID-19⁽²⁵⁾. En el estudio publicado por Yamada et al.⁽²⁶⁾, los pacientes con COVID-19 y enfermedad renal crónica tuvieron una alta mortalidad⁽²⁵⁾.

De los 7 que no recibieron hidroxiclороquina, tres (42,9%) fallecieron en comparación a cuatro (18,8%) de 16 que, si recibieron, la diferencia no fue significativa. En el estudio publicado por Chen et al, de 101 pacientes con LES con una edad media de 42 años, 51% recibían hidroxiclороquina, solo dos pacientes presentaron COVID-19 y fueron internados. Se informó una baja prevalencia de COVID-19 confirmado en pacientes con nefritis lúpica durante el pico de Wuhan⁽²⁷⁾.

Cabe mencionar que la FDA emitió una declaración contra la hidroxiclороquina y la cloroquina para el uso de COVID-19 fuera del entorno hospitalario debido a preocupaciones de seguridad, especialmente relacionadas con problemas cardíacos. Esto no incluyó los usos aprobados por la FDA para la malaria y las enfermedades autoinmunes⁽²⁸⁾.

Los pacientes con lupus son susceptibles a las infecciones debido a las respuestas inmunes alteradas relacionadas a la enfermedad, también porque son tratados con esteroides, inmunosupresores y fármacos inmunomoduladores, el daño de órgano producido por la enfermedad, son factores que conducen a un estado inmunológico comprometido y a un mayor riesgo de infecciones⁽²⁹⁾ como el COVID-19. El uso de hidroxiclороquina no ha demostrado ser un factor protector contra el COVID-19 en estos pacientes⁽¹⁹⁾.

Este estudio tiene varias limitaciones, es retrospectivo, unicéntrico, con muestra pequeña y período corto que podría limitar resultados más concluyentes. También se debe considerar un posible sesgo de selección para los casos más graves.

Conflictos de interés: los autores declaran no tener conflictos de interés.

Contribución de los autores: Montiel D, Figueredo H, Jarolin M, Sánchez L, Torres E, Sobarzo P, Taboada V. tuvieron participación similar en: Participación en la idea y en el diseño de la investigación, recolección de los datos, procesamiento estadístico, análisis y discusión de los resultados, redacción del borrador del trabajo y aprobación de la versión final.

Financiación: Financiación propia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fernández-Ruiz R, Paredes JL, Niewold TB. COVID-19 en pacientes con lupus eritematoso sistémico: lecciones aprendidas de la enfermedad inflamatoria. *Transl Res.* 2021; 232:13-36. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2020.12.007>
2. Horby P, Mafham M, Linsell L. Efecto de la hidroxiclороquina en pacientes hospitalizados con covid-19. *N Engl J Med.* 2020. Doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022926>
3. Thanou A, Sawalha AH. SARS-CoV-2 and Systemic Lupus Erythematosus. *Curr Rheumatol Rep.* 2021;23(8). Doi: <https://doi.org/10.1007/s11926-020-00973-w>
4. Chang AY, Piette EW, Foering KP, Tenhave TR, Okawa J, Werth V. Response to antimalarial agents in cutaneous lupus erythematosus: A prospective analysis. *Arch Dermatol,* 2011; 147(11):1261-67. Doi: <https://doi.org/10.1001/archdermatol.2011.191>
5. Liu J, Cao R, Xu M, Wang X, Zhand H, Li Y et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discov.* 2020; 6(16). Doi: <https://doi.org/10.1038/s41421-020-0156-0>
6. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P et al. In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis,* 2020; 71(15): 732-39. Doi: [10.1093/cid/ciaa237](https://doi.org/10.1093/cid/ciaa237)
7. Food and Drug Administration: FDA cautions against use of hydroxychloroquine or chloroquine for COVID-19 outside of the hospital setting or a clinical trial due to risk of heart rhythm problems; 2020. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-cautions-against-use-hydroxychloroquine-or-chloroquine-covid-19-outside-hospital-setting-or>
8. Mahase E. Covid-19: Hydroxychloroquine was ineffective as postexposure prophylaxis, study finds. *Br Med J,* 2020; 369: m2242. Doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m2242>
9. Torjesen I. Covid-19: Hydroxychloroquine does not benefit hospitalised patients, UK trial finds. *Br Med J,* 2020; 369: m2263. Doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m2263>
10. Patri A, Fabbrocini G. Hydroxychloroquine and ivermectin: A synergistic combination for COVID-19 chemoprophylaxis and treatment?. *J Am Acad Dermatol,* 2020; 82(6): e221. Doi: [10.1016/j.jaad.2020.04.017](https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.04.017)
11. Joob B, Wiwanitkit V. SLE, hydroxychloroquine and no SLE patients with COVID-19: A comment. *Ann Rheum Dis,* 2020; 79(6): e61. Doi: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217506>
12. Sawalha AH: Patients with lupus are not protected from COVID-19. *Ann Rheum Dis.* 2020, 80(2). Doi: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217656>

13. Sawalha AH. Los pacientes con lupus no están protegidos contra COVID-19. *Ann Rheum Dis.* 2020; 80(2). Doi: [10.1136/annrheumdis-2020-217656](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217656)
14. Favalli EG, Gerosa M, Murgo A, Caporali R. ¿Los pacientes con lupus eritematoso sistémico tienen un mayor riesgo de COVID-19? *Ann Rheum Dis.* 2020; 80(2). Doi: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217787>
15. Wallace B, Lavadora L, Marder W, Kahlenberg JM. Pacientes con lupus con COVID-19: experiencia de la Universidad de Michigan. *Ann Rheum Dis.* 2020; 80(3). Doi: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217794>
16. Gartshteyn Y, Askanase AD, Schmidt NM, Bernstein EJ, Khalili L, Drolet R, et al. COVID-19 y lupus eritematoso sistémico: una serie de casos. *Lancet Rheumatol.* 2020; 2(8): e452 – e4e4. Doi: [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30161-2](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30161-2)
17. Ben-Zvi I, Kivity S, Langevitz P, Shoenfeld Y. Hydroxychloroquine: From malaria to autoimmunity. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2012; 42(2): 145–53. Doi: [10.1007/s12016-010-8243-x](https://doi.org/10.1007/s12016-010-8243-x)
18. Singh AK, Singh A, Shaikh A, Singh R, Mirsa A. Chloroquine and hydroxychloroquine in the treatment of COVID-19 with or without diabetes: A systematic search and a narrative review with a special reference to India and other developing countries. *Diabetes Metab Syndr.* 2020; 14(3): 241–46. Doi: [10.1016/j.dsx.2020.03.011](https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.03.011)
19. Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala A, Pastick K, Lofgren S, Okafor E et al. A randomized trial of hydroxychloroquine as postexposure prophylaxis for Covid-19. *N Engl J Med.* 2020; 383(6): 517–25. Doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2016638>
20. Mathian A, Mahevas M, Rohmer J, Roumier M, Cohen-Aubart F, Amador-Borrero B, et al. Clinical course of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in a series of 17 patients with systemic lupus erythematosus under long-term treatment with hydroxychloroquine. *Ann Rheum Dis.* 2020; 79(6): 837–39. Doi: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217566>
21. Gianfrancesco MA, Hyrich KL, Gossec L, Strangfeld A, Carmona L, Mateus E, et al. Rheumatic disease and COVID-19: Initial data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance provider registries. *Lancet Rheumatol.* 2020; 2(5): e250–53. Doi: [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30095-3](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30095-3)
22. Zurita MF, Iglesias Arreaga A, Luzuriaga Chavez AA, Zurita L. SARS-CoV-2 Infection and COVID-19 in 5 Patients in Ecuador After Prior Treatment with Hydroxychloroquine for Systemic Lupus Erythematosus. *Am J Case Rep.* 2020;21:e927304. Doi: [10.12659/AJCR.927304](https://doi.org/10.12659/AJCR.927304)
23. Million M, Lagier JC, Gautret P, Colson P, Fournier PE, Amrane S, et al. Early treatment of COVID-19 patients with hydroxychloroquine and azithromycin: A retrospective analysis of 1061 cases in Marseille, France. *Travel Med Infect Dis.* 2020; 35. Doi: [10.1016/j.tmaid.2020.101738](https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101738)
24. Fernandez-Ruiz R, Masson M, Kim MY, Myers B, Haberman RH, Castillo R, et al. Leveraging the United States Epicenter to Provide Insights on COVID-19 in Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2020 Dec;72(12):1971-1980. Doi: <https://doi.org/10.1002/art.41450>
25. Malberti F, Pecchini P, Marchi G, Foramitti M. Cuando una sala de nefrología se convierte en una sala de COVID-19: la experiencia de Cremona. *J Nephrol.* 2020 doi: 10.1007 / s40620-020-00743-y

26. Yamada, T., Mikami, T., Chopra, N. et al. Patients with chronic kidney disease have a poorer prognosis of coronavirus disease 2019 (COVID-19): an experience in New York City. *Int Urol Nephrol* 2020;52:1405–1406. <https://doi.org/10.1007/s11255-020-02494-y>
27. Chen C, Yao B, Yan M, Su KE, Wang H, Xu C. La difícil situación de los pacientes con nefritis lúpica durante el brote de COVID-19 en Wuhan, China. *J Rheumatol.* 2020; 9:1452.
28. Singh AP, Tousif S, Umbarkar P, Lal H. A pharmacovigilance study of hydroxychloroquine cardiac safety profile: Potential implication in COVID-19 mitigation. *J Clin Med*, 2020; 9(6): 1867. Doi: <https://doi.org/10.3390/jcm9061867>
29. Spihlman AP, Gadi N, Wu SC, Moulton VR. COVID-19 and Systemic Lupus Erythematosus: Focus on Immune Response and Therapeutics. *Front Immunol.* 2020; 11: 589474. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.589474>