

Encefalitis por SARS-CoV-2 en adolescente con debut de Lupus Eritematoso Sistémico

[SARS-CoV-2 encephalitis associated with Systemic Lupus Erythematosus Erythematosus debut]

Tatiana Marcela Jiménez Martínez¹ , Jhonatan Alzate Valencia² , Luis Fernando Mejía^{3,4} ,
Juan Pablo Rojas-Hernández^{5,6} , José Fernando Gómez Urrego^{7,8} 

1) Programa de Residencia en Pediatría, Universidad Libre Seccional Cali, Cali, Colombia; **2)** Programa de Residencia en Pediatría, Universidad Libre Seccional Cali, Colombia; **3)** Infectología Pediátrica, Fundación Clínica Infantil Club Noel; **4)** Universidad Libre Seccional Cali, Cali, Colombia; **5)** Infectología Pediátrica, Universidad Libre Seccional Cali, Cali, Colombia; **6)** Universidad del Valle, Hospital Universitario del Valle, Cali, Colombia; **7)** Pediatría y Epidemiología, Fundación Clínica Infantil Club Noel, Cali, Colombia; **8)** Programa de Posgrado de Pediatría de la Universidad Libre seccional Cali, Cali, Colombia.

Correspondencia: Tatiana Marcela Jiménez Martínez / Email: tatianaj616@gmail.com

Recibido: 22 de septiembre de 2023

Aceptado: 4 de noviembre de 2023

Publicado: 18 de diciembre de 2023

Palabras clave: encefalitis, Lupus Eritematoso Sistémico, coronavirus, SARS-CoV-2, enfermedad autoinmune, adolescentes.

Keywords: encephalitis, Systemic Lupus Erythematosus, coronavirus, SARS-CoV-2, autoimmune disease, adolescents,.

Aspectos bioéticos: Se declara la obtención de consentimiento informado por parte de los participantes del estudio. Los autores declaran no tener conflictos de interés asociados a este manuscrito. Este trabajo fue aprobado por el comité de ética institucional del Fundación Clínica Infantil Club Noel.

Financiamiento: Los autores declaran no haber recibido financiamiento externo para la preparación de este manuscrito.

Reproducción: Artículo de acceso libre para uso personal e individual. Sujeto a derechos de reproducción.

DOI:
10.37980/im.journal.rspp.20232231

Resumen

A través del tiempo se han identificado distintos virus, con efectos nocivos sobre el sistema nervioso central, provocando alteraciones permanentes o transitorias de sus funciones. Reportes previos, derivados del SARS del 2002 y del MERS-CoV del 2012, sugieren que el coronavirus tiene como presentación atípica compromiso neurológico, ya que tiene capacidad neuroinvasora y neurotrópica, pudiendo ocasionar polineuropatías, convulsiones, psicosis o incluso promover accidentes cerebrovasculares. A través de este artículo, se da a conocer el caso de una paciente de 16 años, con alteraciones neurológicas y reumatológicas asociadas a infección por virus SARS-CoV-2, así como la importancia del reconocimiento oportuno del cuadro clínico, ayudas diagnósticas, evolución, diagnóstico, tratamiento y complicaciones.

Abstract

Over time, different viruses have been identified with harmful effects on the central nervous system, causing permanent or temporary alterations in its functions. Previous reports, derived from the SARS of 2002 and the MERS-CoV of 2012, suggest that the coronavirus has an atypical presentation of neurological compromise, since it has neuroinvasive and neurotropic capacity, being able to cause polyneuropathies, seizures, psychosis or even cause cerebrovascular accidents. Through this article, the case of a 16-year-old patient with neurological and rheumatological alterations associated with an infection by the SARS-CoV-2 virus is disclosed, as well as the importance of timely recognition of the clinical picture, diagnostic aids, evolution, diagnosis, treatment and complications.

INTRODUCCIÓN

El síndrome respiratorio agudo severo por Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) es un tipo de coronavirus causante de la enfermedad por coronavirus (COVID-19), que se ha convertido en un importante problema para la salud pública mundial por la pandemia desencadenada y su alta transmisibilidad y mortalidad [1]. Hasta el día de hoy, la infección por COVID-19 ha logrado propagarse rápidamente hacia diferentes zonas del mundo [2].

La infección por SARS-COV-2 ha sido catalogada por la Organización mundial de la salud (OMS), como una emergencia en salud pública, encontrándose comprometidos todos los continentes y reportándose, un 6 de marzo de 2020, el primer caso en el territorio colombiano.

El nuevo coronavirus se caracteriza por una Infección respiratoria aguda (IRA), que puede ser leve, moderada o severa [3]; sin embargo, aparecen, aunque no tan comúnmente, síntomas neurológicos de forma aislada, de predominio los relacionados con la respuesta inmune, convirtiéndose el cerebro en un reservorio para el virus [4].

En la actualidad, la infección por COVID-19 afecta a un sinnúmero de personas y, a pesar de que los síntomas en la población pediátrica no son tan frecuentes o de gravedad, es preocupante el daño que se podría generar a nivel del desarrollo y el funcionamiento del sistema nervioso [5].

Recientemente se han descrito síntomas neurológicos, entre los cuales se encuentran: cefalea, convulsiones, deterioro del estado de conciencia, anosmia y parestias en pacientes pediátricos con COVID-19. Además, se han encontrado casos de menores de edad con encefalopatía y manifestaciones similares al síndrome de Guillain Barré [6].

Debido a múltiples estudios, se ha podido determinar la vulnerabilidad del sistema nervioso hacia los virus tales como el herpes, el sarampión, parvovirus, virus de inmunodeficiencia humana y coronavirus [4].

Con el paso del tiempo, la infección por COVID-19 ha venido apoderándose de los diferentes niveles de atención en salud, al tenerse en cuenta el proceso diagnóstico para afección respiratoria por el virus, pero sin signos claros y métodos diagnósticos establecidos, cuando se habla de alteraciones extrapulmonares, específicamente hablando de complicaciones neurológicas, por lo cual se convierte en un motivo de estudio.

En el siguiente reporte, se describe caso de paciente de 16 años, que desarrolló encefalitis por SARS-CoV-2.

CASO CLINICO

Paciente femenina de 16 años, procedente de Timbío – Cauca (Colombia), con cuadro clínico de aproximadamente 8 días de evolución, consistente en: fiebre cuantificada $>38^{\circ}\text{C}$, asociado a disfagia y cefalea Holo-craniana intensa, con posterior deterioro neurológico caracterizado por signos meníngeos y alteración del sensorio, por lo cual consultó para atención médica.

A su ingreso se tomaron paraclínicos: Tomografía cerebral, dos punciones lumbares, FilmArray de líquido cefalorraquídeo (LCR) y demás laboratorios (Tabla 1), con hallazgos positivos en cuadro clínico y examen físico, por lo cual, durante valoración por neurología, se consideró posible neuroinfección, se inició manejo en Unidad de Cuidados Intensivos con antibioticoterapia empírica: vancomicina + ceftriaxona, hasta el reporte final del cultivo de LCR, sin alteración de signos vitales y sin pérdida del estado de conciencia.

Posterior a 8 días de su hospitalización, reinició con fiebre, asociada a aparición de adenopatía cervical lateral derecha con cambios intermitentes de tamaño, mialgias y artralgias de predominio en pequeñas articulaciones, que no cedieron con el uso de acetaminofén y dipirona; además, esclerodactilia, fenómeno de Raynaud y edema de miembros inferiores, por lo cual inicialmente se sospechó fiebre reumática vs enfermedad autoinmune.

Tabla 1. Ayudas diagnósticas de importancia clínica

Examen	Exámenes ingreso	Exámenes control por deterioro	Exámenes seguimiento
Uroanálisis	pH 6.0 Proteínas 100 mg/dl Cilindros granulares	pH 5.0 Proteínas: negativo Cilindros granulares	
Metabolitos de drogas	Negativo		
Creatinina	0.73mg/dl	0.54mg/dl	0.55mg/dl
BUN	8.09mg/dl	16.08mg/dl	
Hemograma	WBC: 3.17x10 ³ /ul HB:12.40g/dl HCTO:39.90% PQT:21110 ³ /ul LINFOCITOS:1.06x10 ³ /ul	WBC:9.43x10 ³ /ul HB:12.80g/dl HCTO:41.10% PQT:31010 ³ /ul LINFOCITOS:1.22x10 ³ /ul	
Sífilis VDRL	No reactivo		
HIV AG/AB	Negativo		
Anti-HAV, HBsAg, Anti- HCV	Negativo		
Anticuerpos rubeola IgG	Negativo		
Anticuerpos VEB IgG -IgM	Negativo		
Anticuerpos toxoplasma IgG -IgM	Negativo		
Anticuerpos CMV IgG - IgM	Negativo		
TAC de cráneo simple	Normal		
Hemocultivo	Negativos		
Tinta china LCR	Negativa		
PCR	179.93mg/l	12.56mg/l	
Citoquímico de LCR	Color: Amarillo Aspecto: Ligeramente turbio Recuento de glóbulos blancos 4 cel./mm ³ Gram: negativo Glucosa en liquido 57mg/dl Proteína: 250.09 mg/dl	Color: Incoloro Aspecto: Transparente Recuento de glóbulos blancos 0.0 cel/mm ³ Gram: negativo Glucosa en liquido 57mg/dl Proteína:53.00mg/dl	
Cultivo LCR para gérmenes comunes	Negativo		
SARS-COV- 2	Ac IgG: 40.88 (positivo) Ac IgM: 1.43 (positivo) RT-PCR SARS-COV-2: Negativo		
Ag SARS-CoV-2 (hisopado nasofaríngeo)			
RT-PCR		POSITIVO	
SARS-CoV-2 LCR			
TGO	143.60u/l	61.40u/l	
TGP	132.10u/l	99.70u/l	
LDH	730.90u/l		
C3		163.75mg/dl	
C4		65mg/dl	
ANAS		Patrón: granular fino título: 1:1280	
Ac ANTI-DNA DOBLE CADENA		Positivo 15 UI/ml	
FR		<8 UI/ml	
Ácido úrico		4.0 mg/dl	
Citometría de flujo		No se identifican poblaciones celulares que expresen inmunofenotipo sospechoso de neoplasia	
Ecografía de abdomen total	Normal		
Ecocardiograma TT	Normal		
VSG		60.00mm/h	
Ferritina	3011.62ng/ml	2331.27ng/ml	603.13ng/ml
Ecografía de tiroides		Ganglios reactivos región cervical	

Durante su hospitalización, presentó elevación de transaminasas (TGO-TGP), proteína C reactiva (PCR), velocidad de eritrosedimentación (VES), ferritina elevada, anticuerpos antinucleares (ANAS) y anticuerpos anti-DNA de doble cadena (Anti-DNA) positivos, leucopenia y proteinuria subnefrótica sin hipertensión; se solicitó va-

loración por reumatología e infectología pediátricas para esclarecer el origen de la fiebre, por lo cual se remitió a nivel de mayor complejidad de atención. Tras ser valorada por infectología pediátrica, se realizó nueva punción lumbar, para realizar RT-PCR SARS-CoV-2 de LCR, así como Film Array respiratorio, citoquímico, KOH, panel

meníngeo, Film Array en muestra de LCR y otros paraclínicos (Tabla 1).

Valorada por reumatología, ante la espera de toma y reporte de resultados de paraclínicos, inició manejo con metilprednisolona, ciclosporina y manejo analgésico. Durante su estancia hospitalaria, también se valoró por hematología, lo que descartó proceso neoplásico. Posterior a 20 días de seguimiento, se reportó resultado de RT-PCR positivo para SARS-CoV-2 en LCR y se confirmó neuroinfección por este agente. Sin embargo, reumatología pediátrica posterior a valoración de paraclínicos y alta por especialidades, refirió debut de Lupus Eritematoso Sistémico (LES) juvenil complicado y encefalitis, siendo SARS-COV-2 el posible disparador de cuadro clínico del paciente.

Confirmados los diagnósticos, sumado a la estabilidad hemodinámica, evolución favorable y adecuada respuesta a manejo instaurado, se dio de alta para continuar manejo por consulta externa.

DISCUSION

La infección por virus SARS-CoV-2, se ha convertido en una patología de vital importancia en salud pública. Por tal motivo, es necesaria la detección temprana de la enfermedad, teniendo en cuenta cuadro clínico respiratorio y no respiratorio, así como el uso de pruebas microbiológicas que aporten al diagnóstico oportuno y posterior tratamiento, convirtiéndose en una herramienta de utilidad no solo para manejo específico, sino también para adoptar medidas de prevención, análisis de contactos y estudio de cadenas de transmisión.

El curso de la enfermedad por COVID-19 varía desde pacientes asintomáticos, tanto como pacientes sintomáticos de predominio respiratorio, pero también a nivel de otros sistemas con ciertas complicaciones que, dependiendo de su gravedad, generan secuelas temporales o permanentes en el ser humano [7], y este compromiso, en orden de frecuencia, incluye: corazón (8-52%), gastrointestinal (9,2-26,8%), hepático (16,1-53,1%), renal (0,5-23%), ocular (31,6%), cutáneo (1,1-15,9%), hematológico (16,4-56,5%) y

neurológico (0,5-16,8%) (8,9). En autopsias, se encontró, a nivel cerebral, la secuencia genómica del SARS-CoV-2, demostrando que este es similar tanto en la secuenciación genómica como en la estructuralidad del sitio de unión de su receptor a nivel cerebral de angiotensina 2 (ACE2), lo cual explica su afinidad por el cerebro humano [10,11].

Es de vital importancia el uso de ayudas diagnósticas para la detección temprana de infección por COVID-19, ya sea activa o pasada, tales como la reacción en cadena de polimerasa (RT-PCR), que identifica la presencia de ARN del SARS-CoV – 2 en diversas muestras biológicas, por lo cual se considera como prueba diagnóstica de referencia principalmente para estudio de infecciones del tracto respiratorio [12]. Otra prueba diagnóstica es la realizada mediante el uso de hisopos orofaríngeos y nasofaríngeos, ya que, de no llevarse a cabo una toma adecuada de muestra, puede generar falsos negativos [13]. La muestra de esputo, muestras salivales, aspirado traqueobronquial, lavado broncoalveolar, hisopos rectales y muestras fecales, son otros estudios de importancia clínica, cuya carga viral detectada es alta, pero que generalmente se encuentra en estados avanzados de la enfermedad [14].

Ahora, si bien es cierto, por medio de muestras de sangre se pueden estudiar niveles de IgM, IgG e IgA, los cuales son específicos para SARS-CoV-2, no obstante, el organismo no produce respuesta a estos estudios de forma inmediata. Por ejemplo, IgM aparece alrededor del día 4 a 20 de infección y luego disminuye; la IgG puede permanecer por varios meses [15] y la IgA cumple un papel fundamental al servir como bloqueador del virus, evitando que la infección progrese en su ciclo vital y posteriormente eliminándolo del organismo [16].

Existen pruebas complementarias, como lo son las pruebas de imagen y los marcadores bioquímicos. Dentro de las primeras, se encuentra la radiografía de tórax simple, de importancia clínica en el estudio de neumonía por SARS-CoV-2 [17]. La tomografía computada de tórax y la ecografía pulmonar, útiles en etapas avanzadas de infecciones del tracto respiratorio inferior [18].

Dentro de los marcadores bioquímicos en pacientes con infección por COVID – 19, se pueden encontrar: 1) alteraciones leucocitarias, con afectación en linfocitos, neutrófilos y eosinófilos [19]; 2) reactantes de fase aguda elevados (proteína C reactiva, ferritina, interleucina-6, amiloide sérico y procalcitonina [20]; 3) marcadores de función hepática y renal (TGO, TGP, LDH, bilirrubina y creatinina [21]; y 4) alteraciones en la coagulación, entre otros.

Para realizar un diagnóstico temprano a nivel de sistema nervioso central, se debe considerar la clínica del paciente, el panel meníngeo Film Array y RT-PCR para SARS-CoV-2 de muestra de LCR; en cuanto a los estudios imagenológicos se emplea la TAC de cráneo simple e IRM cerebral, que es más específica que la TAC, y como hallazgos más relevantes en IRM cerebral encontramos: hiperintensidad del ventrículo lateral derecho, cambios de señal hiperintensos a nivel del lóbulo temporal mesial derecho e hipocampo [22] que, no obstante, podrían ser normales, como en el caso de la paciente en mención.

Por otro lado, algunos casos asocian COVID-19 a trastornos autoinmunes aunque se conoce que el papel de este virus en la autoinmunidad está poco dilucidado [23]; en pacientes con SARS-CoV-2 y lupus eritematoso sistémico (LES) se determinó que el diagnóstico de nueva aparición o exacerbación de esta última representa un reto por la similitud de manifestaciones clínicas, ahora bien, se estima que la prevalencia de la infección por COVID-19 oscila entre el 0,0% y el 18,1% en pacientes con LES, las tasas de hospitalización entre el 0,24% y el 10,6% y además es probable que la infección por COVID-19 imite un brote de LES [24].

Cabe resaltar que la prevalencia de manifestaciones neuropsiquiátricas en pacientes diagnosticados con LES es del 30-40 % donde se estima que en un 22-95% ocurre en niños, los factores de riesgo identificados que predisponen al desarrollo de estas manifestaciones incluyen la actividad sistémica del LES, la extensión del daño de órganos y, además, la presencia previa de eventos neuropsiquiátricos [25].

El LES por sí mismo puede comprometer el sistema nervioso causando distintas enfermedades; existe un amplio espectro de condiciones neurológicas que pueden ocurrir y que han sido clasificadas principalmente por su aparición, tanto como una manifestación neurológica primaria de la enfermedad, o como una complicación secundaria de la misma, sea por el nivel de compromiso sistémico o la cronicidad de la enfermedad [26].

Adicionalmente, la paciente recibió tratamiento con metilprednisolona e inmunosupresor con ciclosporina administrado inicialmente de forma empírica y continuado por servicio de reumatología, que pudieron favorecer la eliminación viral y ser de utilidad; también se ha descrito el uso de inmunoglobulinas y plasmáferesis y, sin embargo, ningún tratamiento ha demostrado eficacia.

CONCLUSIÓN

La infección por COVID-19 tiene diferentes formas de presentación, desde síntomas respiratorios hasta afectación a otros órganos; por eso todo paciente con síntomas compatibles con esta patología debe ser estudiado a profundidad, llevando a cabo un análisis exhaustivo de sus antecedentes, cuadro clínico y patologías asociadas que pueden generar compromiso del sistema inmunológico, tales como las reumatológicas y neurológicas, convirtiendo al ser humano en un ser más susceptible para su padecimiento y, de esta forma, que le permita al profesional de salud tomar decisiones para su diagnóstico y su tratamiento oportuno y así evitar posibles complicaciones y/o desenlaces negativos.

Agradecimientos

Al grupo de investigación en pediatría (GRINPED) de la Universidad Libre, Seccional Cali, por contribuir al seguimiento del desarrollo del estudio.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales: Los autores declaran que, para la elaboración de este proyecto, no se realizaron experimentos con humanos o animales.

Confidencialidad de los datos

Los autores declaran que han seguido los protocolos de la institución de origen del paciente sobre la publicación de datos; en el documento no aparecen datos que permitan la identificación del paciente.

REFERENCIAS

- [1] Urbano Arcos, J. F., Ruiz Ponce de León, I., Oliveros, O. A., et al., SARS-CoV-2 in pediatrics. History of a pandemic from China to Colombia, *Interdisciplinary Journal of Epidemiology and Public Health*, 2020; 3(1), e-6203. DOI: <https://doi.org/10.18041/2665-427X/ijeph.1.6203>
- [2] Wang, D., Hu, B., Hu, C., et al., Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China, *JAMA*. 2020; 323(11), 1061. DOI: 10.1001/jama.2020.1585
- [3] Ministerio de salud y de la protección social de Colombia [Internet], ABECÉ Nuevo coronavirus (COVID-19) de China [cited 2020 March 17]. DOI: [https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/Biblioteca Digital/ RIDE/VS/PP/ET/abece-coronavirus](https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/Biblioteca%20Digital/RIDE/VS/PP/ET/abece-coronavirus)
- [4] Matías-Guiu J, Gomez-Pinedo U, Montero-Escribano P, et al., Should we expect neurological symptoms in the SARS-CoV-2 epidemic?, *Neurología (English Edition)*, 2020 Apr;35(3):170-5. DOI: 10.1016/j.nrleng.2020.03.002
- [5] Schult-Montoya SC, Pichilingue-Torres PR, Vásquez Vidal WL, et al., Manifestaciones neurológicas en pacientes pediátricos con COVID-19: reporte de casos, *Rev Peru Med Exp Salud Publica*, 2020;37(4):352-7. DOI: <https://doi.org/10.17843/rpmpesp.2021.382.6781>
- [6] Payus AO, Liew Sat Lin C, Mohd Noh M, et al., SARS-CoV-2 infection of the nervous system: A review of the literature on neurological involvement in novel coronavirus disease-(COVID-19), *Bosn J Basic Med Sci.*, 2020 Aug 3;20(3):283-292. DOI: 10.17305/bjbms.2020.4860
- [7] Díaz-Castrillón FJ, Toro-Montoya AI, SARS-CoV-2/COVID-19: el virus, la enfermedad y la pandemia, 2020(3): 193. DOI: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/05/1096519/covid-19.pdf>
- [8] Lai CC, Ko WC, Lee PI, et al., Extra-respiratory manifestations of COVID-19, *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Aug; 56(2):106024. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106024
- [9] Gu J, Gong E, Zhang B, et al., Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS, *J Exp Med*, 2005 Aug 1;202(3):415-24. DOI: 10.1084/jem.20050828
- [10] Yu F, Du L, Ojcius DM, et al., Measures for diagnosing and treating infections by a novel coronavirus responsible for a pneumonia outbreak originating in Wuhan, China, *Microbes Infect*, 2020 Mar;22(2):74-79. DOI: 10.1016/j.micinf.2020.01.003
- [11] Lu R, Zhao X, Li J, et al., Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding, *Lancet*, 2020 Feb 22;395(10224):565-574. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8
- [12] Bwire GM, Majigo MV, Njiro BJ, et al., Detection profile of SARS-CoV-2 using RT-PCR in different types of clinical specimens: A systematic review and meta-analysis, *J Med Virol.*, 2021 Feb;93(2):719-725. DOI: 10.1002/jmv.26349
- [13] Morales-Angulo C, González-Zubizarreta R, Martín-Toca G, et al., Toma de muestras nasofaríngeas para diagnóstico de COVID-19. *ORL [Internet]*. 27 de mayo de 2020 [citado 20 de agosto de 2023];11(4):389-94. DOI: <https://revistas.usal.es/cinco/index.php/2444-7986/article/view/23079>
- [14] Wang H, Li X, Li T, et al., The genetic sequence, origin, and diagnosis of SARS-CoV-2, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.*, 2020 Sep;39(9):1629-1635. DOI: 10.1007/s10096-020-03899-4
- [15] Liu, X., Wang, J., Xu, X., et al., Patterns of IgG and IgM antibody response in COVID-19 patients, *Emerging Microbes & Infections*, 2020; 9(1), 1269-1274. DOI: 10.1080/22221751.2020.1773324
- [16] Sanz JM, Gómez Lahoz AM, Martín RO, Papel del sistema inmune en la infección por el SARS-CoV-2: inmunopatología de la COVID-19 [Role of the immune system in SARS-CoV-2 infection: immunopathology of

- COVID-19], *Medicine (Madr)*, 2021 May;13(33):1917-1931. Spanish. DOI: 10.1016/j.med.2021.05.005
- [17] Kobayashi Y, Mitsudomi T., Management of ground-glass opacities: should all pulmonary lesions with ground-glass opacity be surgically resected?, *Transl Lung Cancer Res.*, 2013 Oct;2(5):354-63. DOI: <https://tlcr.amegroups.org/article/view/1608/html>
- [18] Zalaquett E, Lomoro P, Natalizi A., Ultrasonido Pulmonar en COVID-19, *Rev. chil. radiol.* [Internet], 2020 Jun [citado 2023 Ago 20]; 26(2): 46-51. DOI: <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-93082020000200046>
- [19] Chen N, Zhou M, Dong X, et al., Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study, *Lancet*, 2020 Feb 15;395(10223):507-513. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7
- [20] Ruan Q, Yang K, Wang W, Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China, *Intensive Care Med.*, 2020 May;46(5):846-848. DOI: 10.1007/s00134-020-05991-x
- [21] Zhang W, Du RH, Li B, et al., Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes, *Emerg Microbes Infect.*, 2020 Feb 17;9(1):386-389. DOI: 10.1080/22221751.2020.1729071
- [22] Ellul MA, Benjamin L, Singh B, Neurological associations of COVID-19, *Lancet Neurol.*, 2020 Sep;19(9):767-783. DOI: 10.1016/S1474-4422(20)30221-0
- [23] Alva-Arroyo NV, Hernández-Sánchez N, Gasca-Aldama JC, et al., COVID-19 en pacientes con lupus eritematoso sistémico y mortalidad, *Acta Med Colomb [Internet]*, diciembre de 2022; 47(4): 39-42. DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2022.2551>
- [24] Fu X-L, Qian Y, Jin X-H, et al. COVID-19 in patients with systemic lupus erythematosus: A systematic review, *Lupus*, 2022;31(6):684-696. DOI: 10.1177/09612033221093502
- [25] Díaz-Cortés D, Correa-González N, Díaz MC, et al., Compromiso del sistema nervioso central en el lupus eritematoso sistémico, *Rev Colomb Reumatol.*, 2015 Mar 1;22(1):16-30. DOI: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-colombiana-reumatologia-374-articulo-compromiso-del-sistema-nervioso-central-S0121812315000067>
- [26] Váscquez-González, E, López, MB, Cuchiparte, D. et al., Manifestaciones neurológicas del lupus eritematoso sistémico: Revisión de literatura, *Rev Ecuat Neurol [online]*, 2021; vol.30, n.2, pp.76-82. DOI: <https://doi.org/10.46997/revecuatneurol30200076>