

<https://doi.org/10.24245/mim.v38i5.4745>

Manifestaciones extrapulmonares de COVID-19

Extrapulmonary manifestations of COVID-19.

Luis Guillermo Moreno-Madrigal, Arturo Eduardo Hernández-Lima

Resumen

Los coronavirus son una gran familia de ARN-virus de cadena simple, que infectan a una amplia variedad de animales, incluyendo a los humanos. El virus SARS-CoV-2, que es responsable de la enfermedad denominada COVID-19, ha infectado a 27,249,308 personas y ha causado 890,971 muertes en todo el mundo hasta el 7 de septiembre de 2020. Considerando las similitudes genéticas entre SARS-CoV-2 y los coronavirus epidémicos SARS-CoV y MERS, es de suponer que compartan tropismos por líneas celulares específicas y afecciones sistémicas. Se han descrito detalladamente las características clínicas y paraclínicas pulmonares de este nuevo virus, aunque hay cada vez mayor evidencia de que se trata de un agente de índole multisistémica. En este trabajo, describimos las manifestaciones extrapulmonares de COVID-19 reportadas hasta la actualidad, incluyendo hematológicas, cardiovasculares, neurológicas, renales, musculares, oftalmológicas, endocrino-metabólicas, gastrointestinales, hepatobiliares, cutáneas y en poblaciones especiales: pediátrica (incluido el síndrome inflamatorio multisistémico) y embarazadas. Es fundamental conocer las complicaciones sistémicas de la infección por SARS-CoV-2 al momento de manejar a estos pacientes, debido al potencial riesgo para la vida de las manifestaciones más graves. Por ello, es recomendable considerarlas de manera dirigida y otorgar un tratamiento oportuno en la medida de lo posible.

PALABRAS CLAVE: SARS-CoV-2; COVID-19; sistema cardiovascular; riñón; sistema nervioso; piel; sistema digestivo; sangre; trastornos de la coagulación; sistema endocrino; embarazo.

Abstract

Coronaviruses are a large family of single-stranded ARN viruses that infect a wide variety of animals, including humans. The SARS-CoV-2 virus, which is responsible for the disease called COVID-19, has infected 27,249,308 people and caused 890,971 deaths worldwide until September 7, 2020. Considering the genetic similarities between SARS-CoV-2 and the epidemic coronaviruses SARS-CoV and MERS, presumably they share tropisms for specific cell lines and systemic conditions. The clinical and paraclinical characteristics of this new virus have been described in detail at the pulmonary level, although there is increasing evidence that it is a multisystemic agent. In the present work, we describe the extrapulmonary manifestations of COVID-19 reported to date, including hematological, cardiovascular, neurological, renal, muscular, ophthalmological, endocrine-metabolic, gastrointestinal, hepatobiliary, cutaneous and in special populations: pediatric (including multisystemic inflammatory syndrome) and pregnant women. It is essential to know the systemic complications of SARS-CoV-2 infection when managing these patients, given the potential risk to life of the most serious manifestations. Therefore, it is advisable to consider them in a targeted manner and provide timely treatment as far as possible.

KEYWORDS: SARS-CoV-2; COVID-19; Cardiovascular system; Kidney; Nervous system; Skin; Digestive system; Blood; Coagulation disorders; Endocrine system; Pregnancy.

Medicina Interna, Hospital General Regional núm. 1 Dr. Carlos MacGregor Sánchez Navarro, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México.

Recibido: 8 de septiembre 2020

Aceptado: 2 de noviembre 2020

Correspondencia

Luis Guillermo Moreno Madrigal
dr.luismoreno23@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Moreno-Madrigal LG, Hernández-Lima AE. Manifestaciones extrapulmonares de COVID-19. Med Int Méx 2022; 38 (5): 1025-1040.

ANTECEDENTES

Los coronavirus son una gran familia de ARN-virus de cadena simple, que infectan a una amplia variedad de animales, incluyendo a los humanos. En las últimas dos décadas han producido dos diferentes brotes de relevancia global: el síndrome respiratorio agudo grave (ocasionado por el *severe acute respiratory syndrome–coronavirus*, SARS-CoV, por sus siglas en inglés) y el síndrome respiratorio del Oriente Medio (generado por el *Middle East respiratory syndrome-coronavirus*, MERS-CoV).¹ El virus SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome–coronavirus 2*), responsable de la enfermedad denominada COVID-19 (*Coronavirus disease 2019*), ha infectado a 27,249,308 personas y ha causado 890,971 muertes en todo el mundo hasta el 7 de septiembre de 2020.²

Los resultados de secuenciación de material genético de estos virus, indican que SARS-CoV-2 comparte alrededor del 80% de similitud de nucleótidos con SARS-CoV y el 50% con MERS.³ A través de los años se han reportado manifestaciones extrapulmonares de SARS-CoV y de MERS (principalmente afectando sistemas renal, cardiovascular y gastrointestinal).¹ Al considerar las similitudes genéticas entre SARS-CoV-2 y los coronavirus epidémicos mencionados, es de suponer que compartan tropismos por líneas celulares específicas y afecciones sistémicas. Se han descrito detalladamente las características clínicas y paraclínicas pulmonares de este nuevo virus, aunque cada vez hay mayor evidencia de que se trata de un agente de índole multisistémica.^{1,4,5} En este trabajo, describimos las manifestaciones extrapulmonares de COVID-19 reportadas hasta la actualidad.

MANIFESTACIONES HEMATOLÓGICAS

Epidemiología y manifestación clínica

Guan y su equipo reportaron características clínicas de 1099 pacientes con COVID-19. A su ingreso, se observó linfopenia en el 83.2% de los casos, trombocitopenia en el 36.2% y leucopenia en el 33.7%. Estas anomalías fueron más prominentes entre pacientes graves *versus* no graves (linfopenia: 96.1 *versus* 80.4%, trombocitopenia: 57.5 *versus* 31.6% y leucopenia: 61.1 *versus* 28.1%). Además, describieron elevación de proteína C reactiva (PCR), procalcitonina (sugiriendo una infección bacteriana secundaria) y lactato deshidrogenasa (LDH) en el 60.7, 5.5 y 41% de los casos, con incremento más notable en graves *versus* no graves (PCR: 81.5 *versus* 56.4%, procalcitonina: 13.7 *versus* 3.7% y LDH: 58.1 *versus* 37.2%, respectivamente). Wu y colaboradores mostraron asociación entre linfopenia y neutrofilia y la aparición de síndrome de insuficiencia respiratoria aguda.⁶ Zhang y su grupo describieron linfopenia en el 75%, trombocitopenia en el 73%, eosinopenia en el 53%, elevación de PCR en un 92%, de dímero D en el 43% y de procalcitonina en el 35% de los casos.⁷

Cui y colaboradores reportaron un 25% de incidencia de trombosis venosa profunda en pacientes con neumonía grave por coronavirus. Klok y su grupo⁸ encontraron una incidencia combinada del 31% de trombosis venosa profunda, tromboembolia pulmonar y trombosis arterial en casos críticamente enfermos con coronavirus. Concentraciones de dímero D elevadas al ingreso (más de 0.5 µg/mL) se encontraron en el 59.6% de los pacientes graves *versus* 43.2% de casos no graves. Tang y su equipo describieron una incidencia

de coagulación intravascular diseminada en el 71.4% de no supervivientes *versus* 0.6% de supervivientes.⁹ Otras manifestaciones incluyen la existencia de anticuerpos antifosfolípidos (inmunoglobulina A [IgA] anticardiolipina, IgA e inmunoglobulina G [IgG] anti-beta 2 glucoproteína 1 y anticoagulante lúpico), trombocitosis, trombocitopenia inducida por heparina, elevación de ferritina y prolongación aislada o combinada de tiempo de trombina, tiempo de protrombina y tiempo de trombo-plastina parcial activado.^{6,7,9} Además, se han reportado algunos casos de linfocitosis hemofagocítica secundaria a SARS-CoV-2.¹⁰

Fisiopatología

En relación con las alteraciones en la citología hemática, hay varias teorías que podrían explicar linfopenia en estos pacientes, como acción citotóxica directa relacionada con entrada del virus a los linfocitos, ya sea dependiente o independiente de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2), depleción linfocitaria mediada por apoptosis y efectos del ácido láctico en la proliferación de los linfocitos. Además, se han descrito atrofia esplénica y destrucción diseminada de tejido linfoide en COVID-19. La leucocitosis (especialmente neutrofilia) podría ser consecuencia de una respuesta hiperinflamatoria a la infección por SARS-CoV-2, sobreinfecciones bacterianas o ambas.⁴ Por otro lado, la inflamación sistémica propia de los pacientes con COVID-19 grave explica la aparición de trombocitosis. En cuanto a trombocitopenia, hay tres posibles mecanismos propuestos: supresión viral de la trombopoyesis (a través de apoptosis de células hematopoyéticas), destrucción plaquetaria (por medio de la generación de autoanticuerpos e inmunocomplejos por la infección por SARS-CoV-2 específicos de plaquetas) y consumo plaquetario (activación y agregación plaquetaria secundaria a daño endotelial, consecuentemente con la formación de microtrombosis).⁷

La coagulopatía en COVID-19 parece ser multifactorial y estos pacientes comparten varios factores de riesgo de tromboembolismo venoso, como inmovilidad, angioaccesos grandes e inflamación sistémica (en este contexto, denominada tormenta de citocinas, caracterizada por concentraciones altas de interleucina 2 [IL-2], IL-6, IL-7, factor de necrosis tumoral α [TNF- α], factor estimulante de colonias de granulocitos, interferón γ , proteína inducible 10, MCP1 y MIP1-a).^{6,9} Esta inflamación promueve trombosis a través de varios mecanismos, incluyendo la activación de células endoteliales, plaquetas, monocitos y la vía factor tisular-factor VIIa, así como alterando la fibrinólisis y las vías de anticoagulantes naturales (concentraciones anormales de trombomodulina, proteínas C y S y el inhibidor de la vía del factor tisular). Una causa de trombosis microvascular que puede ser específica de SARS-CoV-2 es la afinidad del virus por la ECA2, que es expresada por múltiples tejidos, incluidas las células endoteliales. Lo anterior promueve su activación, contribuyendo a disfunción multiorgánica.⁹

MANIFESTACIONES CARDIOVASCULARES

Epidemiología y manifestación clínica

Los pacientes con afecciones subyacentes están en mayor riesgo de complicaciones y mortalidad por COVID-19. Hasta el 50% de los pacientes hospitalizados padecen condiciones crónicas (40% son cardiovasculares o cerebrovasculares). En una cohorte grande de pacientes hospitalizados con COVID-19, Wang y colaboradores reportaron la aparición de lesión cardíaca aguda en hospitalización general (7.2% de los casos), lesión cardíaca aguda en admitidos en UCI (22%), choque (8.7%) y arritmias (16.7%).¹¹ Zhou y su grupo reportaron lesión cardíaca aguda en el 17% de pacientes hospitalizados (estando presente en el 59% de los pacientes fallecidos, a comparación del 1% de los supervivientes). En

diversos estudios, la lesión cardíaca aguda se ha definido por incremento de troponina I y otros biomarcadores cardíacos, como CK-MB, BNP o NTpro-BNP, cambios electrocardiográficos o ecocardiográficos nuevos).¹²

Otras complicaciones cardiovasculares incluyen miocarditis aguda, miocarditis fulminante, insuficiencia cardíaca, choque cardiogénico, tromboembolismo venoso o sistémico, síndrome coronario agudo y disminución de la fracción de eyección a menos del 50%.^{11,12,13} En todo el mundo se han reportado algunos casos de pericarditis, aislada o en asociación con derrame pericárdico o miocarditis aguda.¹⁴ Se ha descrito mayor incidencia de manifestaciones cardíacas y letalidad en el contexto de COVID-19 en pacientes de sexo masculino.¹³

Fisiopatología

Al inicio de la interacción de SARS-CoV-2 con las células a infectar, la proteasa transmembranal serina 2 (TMPRSS2) escinde la proteína S del virus, provocando su internalización por medio de la subunidad S de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2).¹³ La ECA2 también se expresa en el corazón, proporcionando un enlace entre los coronavirus y el sistema cardiovascular.^{11,12,13} La disregulación de las vías de la ECA2 puede mediar hipertensión arterial, inflamación miocárdica, edema pulmonar e insuficiencia respiratoria aguda.^{11,13} Las citocinas proinflamatorias (mencionadas en “Manifestaciones hematológicas”) están aumentadas en los pulmones y otros órganos de estos pacientes y el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica resultante, así como un estado protrombótico secundario explican la aparición de insuficiencia multiorgánica (habitualmente afectando el corazón) en casos graves.¹⁰ Se ha postulado que los cambios hemodinámicos producto de la respuesta inflamatoria son los probables desencadenantes del aumento en la incidencia

de síndrome coronario agudo en casos susceptibles.¹²

Asimismo, es posible observar arritmias en estos pacientes, atribuibles a hipoxia, estrés neurohormonal, liberación de citocinas, alteraciones hidroelectrolíticas y, posterior a la recuperación hospitalaria, fibrosis auricular o ventricular secundaria al daño miocárdico inicial.¹³ Adicionalmente, se ha descrito el riesgo de cardiotoxicidad de algunos fármacos que se han prescrito contra SARS-CoV-2, como la cloroquina, hidroxicloroquina (prolongación del intervalo QT, *torsades de pointes* y arritmias ventriculares) incluso al combinarse con azitromicina, así como lopinavir/ritonavir (prolongación de los intervalos QT y PR), norepinefrina y dopamina.^{12,13}

Los varones son más afectados que las mujeres. Entre las teorías que intentan explicar esto se encuentran información faltante, mayor tabaquismo en varones, mayor cantidad de hombres infectados debido a que eran trabajadores expuestos en el Huanan Seafood Wholesale Market e incluso menor susceptibilidad de las mujeres a padecer infecciones virales por la protección proporcionada por el cromosoma X y hormonas sexuales.¹³

MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS

Epidemiología y manifestación clínica

Las complicaciones neurológicas podrían ser un componente pasado por alto y subdiagnosticado del curso de COVID-19. En un estudio de 214 pacientes hospitalizados con SARS-CoV-2 de la ciudad de Wuhan, China, se reportó que aproximadamente un tercio de los casos (36.4%) padeció algún grado de daño neurológico.¹⁵ En diversos estudios observacionales, los síntomas neurológicos generales son los más comunes. Se han reportado cefalea (8-17%), vértigo (13-16.8%) y confusión

(7.5-9%).^{15,16,17} Mao y su equipo publicaron que la frecuencia de síntomas neurosensoriales fue la siguiente: disgeusia en un 5.6%, hiposmia-anosmia en un 5.1% y alteraciones visuales en el 1.4%.¹⁵ Sin embargo, en un estudio europeo se encontró anosmia en el 86% de los pacientes y ageusia en el 89%.¹⁶ Por otro lado, en un estudio realizado en 125 pacientes con COVID-19 y síntomas neuropsiquiátricos, el 31% presentó alteraciones específicamente del estado mental: el 13% se encontró con encefalopatía (de los que la mitad padecía encefalitis) y el 18% restante tuvo otros diagnósticos psiquiátricos: psicosis (8%), síndrome neurocognitivo similar a demencia (5%) y algún trastorno afectivo (3%).¹⁷

Los eventos cerebrovasculares también tienen incidencia elevada en estos pacientes. Mao y su grupo observaron una incidencia del 2.8% (5.7% en pacientes graves *versus* 0.8% en no graves).¹⁵ Otros dos estudios concluyeron un 1.6% (Klok y colaboradores) y 2.5% (Lodigiani y colaboradores¹⁸) de aparición de eventos isquémicos agudos. Oxley publicó 5 casos de eventos isquémicos de grandes vasos en pacientes menores de 50 años de edad con SARS-CoV-2 (los dos más jóvenes eran de 33 y 37 años de edad, sin antecedentes de importancia).¹⁶ Li y colaboradores los reportaron en un 6% en un estudio de 221 pacientes (5% isquémicos, 0.5% hemorragia intracerebral y 0.5% trombosis de seno venoso cerebral).¹⁶ Otras manifestaciones neurológicas menos comunes en pacientes con SARS-CoV-2 incluyen dolor neuropático (2.3% de los casos), ataxia (0.5%), crisis convulsivas (0.5%), síndrome de Guillain-Barré (19 casos publicados), encefalitis (8 casos), encefalomielitis diseminada aguda (2 casos), mielitis (un caso) y polineuropatía-miopatía del paciente en estado crítico.^{15,16,17}

Fisiopatología

Se han propuesto dos vías a través de las cuales SARS-CoV-2 ingresa al sistema nervioso: por

diseminación vascular sistémica y, más localmente, a través de la placa cribiforme del hueso etmoides, hacia el bulbo olfatorio (lo que podría o no tener implicación con la anosmia que han llegado a experimentar estos pacientes). Baig y colaboradores proponen que una vez en la circulación sistémica, el virus invade el tejido neural debido a sus propiedades neurotrópicas. Aquí, se une e interactúa con la ECA2 en el endotelio capilar neural.^{15,17} Hay poca evidencia de los mecanismos de la enfermedad en el sistema nervioso periférico. En comparación con otros virus, no sería sorprendente observar un mecanismo inmunológico (por ejemplo, en síndrome de Guillain-Barré). Podría esperarse un daño viral directo a las células de las astas anteriores causando mielitis aguda flácida.¹⁷

Por otro lado, la naturaleza trombo-inflamatoria de SARS-CoV-2 predispone a los pacientes a padecer eventos de trombosis microvascular, que a su vez tienen el potencial de embolizar sistémicamente (incluyendo el sistema nervioso central, lo que explica la aparición de eventos cerebrovasculares isquémicos).¹⁵ En pacientes encefalopáticos con SARS-CoV-2 en quienes no se demuestra inflamación cerebral, debe considerarse una amplia variedad de causas que incluyen hipoxia, fármacos, toxinas y alteraciones metabólicas.¹⁷

MANIFESTACIONES RENALES

Epidemiología y manifestación clínica

Hasta el 15% de los pacientes hospitalizados tienen alguna anomalía renal, representada por aumento del nitrógeno ureico sanguíneo (BUN, por sus siglas en inglés) o una tasa de filtrado glomerular estimada reducida. Entre los pacientes fallecidos por COVID-19, el 23.1% padecía enfermedad renal crónica. Además, los pacientes con COVID-19 tienen mayor riesgo de padecer lesión renal aguda, afección que está

asociada con resultados desfavorables, incluida la mortalidad. Su incidencia varía del 0.5 al 23% en algunas fuentes.¹⁹ Un estudio de 59 pacientes con COVID-19 encontró que el 34% manifestó albuminuria masiva a su ingreso y el 63% padeció proteinuria durante su estancia hospitalaria. El BUN se elevó en el 27% de los casos totales y en dos terceras partes de los fallecidos. En tomografía, los riñones mostraron una densidad reducida, sugiriendo inflamación y edema.²⁰ Chen y colaboradores reportaron una incidencia de proteinuria del 60% en todos sus pacientes, del 86% en los que murieron y del 50% en los que se curaron. Además, se encontró hematuria en el 83% de los fallecidos.²¹ En relación con los pacientes con terapia sustitutiva de la función renal, la incidencia de COVID-19 es mucho más alta en pacientes con hemodiálisis que en la población general. Además, la tasa de mortalidad es del 49% mayor en pacientes con diálisis peritoneal que en el resto de la población.¹⁹

Fisiopatología

Se han propuesto varios mecanismos principales de disfunción renal en pacientes con COVID-19. El primero se trata de ataque directo del virus al tejido renal. Zhong ha logrado aislar exitosamente SARS-CoV-2 de muestras urinarias de pacientes infectados, sugiriendo la existencia del virus en los riñones.²⁰ Zou y colaboradores estratificaron los órganos humanos de acuerdo con el nivel de expresión de ECA2 en riesgo alto y bajo, mostrando que los riñones son muy vulnerables a la infección por SARS-CoV-2. Qi y su equipo, a través de estudios de secuenciación de ARN, han demostrado que la ECA2 se expresa principalmente por las células tubulares proximales renales (aproximadamente en un 82%) y en menor extensión por células de los túbulos colectores, túbulos contorneados distales, células del epitelio parietal glomerular y células inmunitarias (8%). Pan y su grupo, usando análisis de transcriptoma, confirmaron

la coexpresión celular alta de genes de ECA2 y TMPRSS en los túbulos proximales y podocitos.¹⁹

Además, hay evidencia de tendencia a la lesión mediada inmunológicamente como causa de lesión renal aguda a través de citocinas inflamatorias producidas a concentraciones excesivas (como el factor de crecimiento transformante- β 1 [TGF- β 1], TNF- α , IL-1 e IL-6). El tercer mecanismo posible está relacionado con la susceptibilidad de este grupo de pacientes a sepsis y choque séptico, lo que puede incrementar la ocurrencia de lesión del tejido renal debido a inflamación excesiva, apoptosis, estrés mitocondrial e hipovolemia (con hipoperfusión renal como consecuencia). Más aún, los efectos adversos de la farmacoterapia hospitalaria pueden ser de preocupación.²¹ Por si fuera poco, Su y colaboradores analizaron muestras renales de autopsias que mostraron cilindros pigmentados con concentraciones altas de creatina-fosfoquinasa, atribuible a rhabdomiólisis. Este proceso resulta en necrosis tubular aguda. La rhabdomiólisis en COVID-19 es hipotéticamente multifactorial (ver la sección "Manifestaciones musculares").¹⁹

MANIFESTACIONES MUSCULARES

Epidemiología y manifestación clínica

El dolor muscular es una manifestación común en pacientes con COVID-19. Mao y colaboradores reportaron una frecuencia de lesión de músculo esquelético (definida por dolor muscular esquelético y concentraciones de creatina-quinasa sérica mayores de 200 U/L) del 10.7% en un estudio de pacientes hospitalizados con infección por SARS-CoV-2 (ocurriendo en un 19.3% de pacientes graves *versus* 4.8% de no graves). Comparados con los pacientes sin lesión muscular esquelética, los casos que la padecían tenían cifras significativamente mayores de creatina-quinasa sérica (mediana de

400 U/L con intervalo de 203 a 12,216 *versus* mediana de 58.5 U/L, con intervalo de 8.8 a 212), independientemente de su gravedad. Además, los pacientes con lesión muscular se observaron con mayor conteo de neutrófilos, concentraciones de PCR y dímero D, así como menor conteo de linfocitos, mayor daño multiorgánico (incluyendo más alteraciones de estudios de laboratorio hepáticas y renales).¹⁵ También se han reportado algunos casos poco frecuentes de rabdomiólisis (que puede ser parte de la manifestación inicial de COVID-19 o puede ocurrir en cualquier momento durante el curso de la enfermedad),²² pérdida de masa muscular y de función muscular.²³

Fisiopatología

En un intento de ahondar en la fisiopatología de las manifestaciones musculares por SARS-CoV-2, Liao y su equipo realizaron estudios histopatológicos de biopsias de músculo esquelético de dos pacientes hospitalizados por COVID-19 que refirieron mialgias y fatiga, sin encontrar cambios significativos atribuibles a dicha infección.²⁴ No obstante, se sabe que el receptor ECA2 está presente en el músculo esquelético, lo que permitiría el ingreso del virus a estos tejidos. COVID-19 se ha asociado con pérdida de peso, de masa muscular, hipoalbuminemia, anorexia (debida a anosmia, ageusia y a la existencia de citocinas inflamatorias), aumento del catabolismo de las proteínas musculares e inflamación (todo lo cual integra el síndrome conocido como caquexia) y con sarcopenia (definida como disminución de la función muscular en presencia de pérdida muscular). Otros contribuyentes a estas complicaciones son inmovilidad por reposo prolongado en cama, uso de ventilación mecánica e hipoxemia.²³ Respecto a la rabdomiólisis de origen viral, existen varias hipótesis que la explican e incluyen invasión viral directa, una gran respuesta inmunitaria al virus que resulta en tormenta de citocinas y daño al tejido mus-

cular y toxinas virales circulantes que podrían destruir directamente las membranas celulares musculares.²¹ Otras causas en el contexto de pacientes con COVID-19 podrían ser hipoxia tisular resultante de insuficiencia respiratoria grave y daño inducido por fármacos.¹⁹

MANIFESTACIONES OFTALMOLÓGICAS

Epidemiología y manifestación clínica

Un estudio efectuado con 38 pacientes con COVID-19 en la provincia de Hubei, China, demostró que 12 pacientes reportaron síntomas oculares y 2 tuvieron hisopados conjuntivales positivos. Los signos incluyeron quemosis (66.6%), epífora (58.3%), secreciones oculares (58.3%) e hiperemia conjuntival (25%). Una tercera parte de los pacientes en quienes se encontraron signos oculares padecieron manifestaciones generales de COVID-19 más graves. Otras series de casos pequeñas también han demostrado carga viral positiva en hisopados conjuntivales.²⁵

Fisiopatología

A pesar de la evidencia de signos oculares, a la fecha no hay estudios que demuestren transmisión ocular de SARS-CoV-2. Aunque la transmisión primaria de COVID-19 parece ser a través de gotas respiratorias grandes, los ojos podrían servir como una fuente de infección, así como una vía de entrada al organismo. Belser y sus colegas han descrito una teoría anatómica para la transmisión ocular de enfermedades respiratorias a través del sistema nasolacrimal. Ellos sugirieron que el sistema inmunitario de la mucosa ocular drena líquido desde el ojo hacia el meato inferior de la nariz. Si una gota respiratoria es depositada en la superficie del ojo, el líquido que contiene el virus podrá ingresar al sistema respiratorio a través de la nariz. Datos adicionales que apoyan esta teoría incluyen la

existencia de carga viral en muestras lacrimales de pacientes con COVID-19, como ya se comentó en el apartado anterior.²⁶

MANIFESTACIONES ENDOCRINO-METABÓLICAS

Epidemiología y manifestación clínica en diabetes mellitus y obesidad

Prácticamente todos los reportes coinciden en que la diabetes mellitus aumenta la morbilidad y mortalidad en COVID-19. En un estudio de Nueva York, fue más prevalente en pacientes que requirieron hospitalización (31.8%) *versus* ambulatorios (5.4%). La tasa de mortalidad en población general por COVID-19 en China fue del 2.3%, mientras que en diabéticos fue del 7.5%.²⁷ Hay mayor incidencia de hiperglucemia y estados de descompensación (como cetoacidosis diabética) en diabéticos infectados por SARS-CoV-2. Además, se cree que este virus podría ser un potencial desencadenante ambiental para la aparición de diabetes mellitus tipo 1.²⁸ En relación con la obesidad, en un estudio en Shenzhen (China), se asoció con un riesgo 142% mayor de padecer neumonía grave. En Reino Unido se observó que el 72.1% de los casos confirmados de COVID-19 padecían sobrepeso u obesidad y que de aquellos con índice de masa corporal (IMC) mayor de 30 kg/m² que requirieron estancia en una unidad de terapia intensiva, el 60.9% falleció. En un estudio francés se encontró que la necesidad de ventilación mecánica invasiva se asoció con un IMC mayor de 35 kg/m².²⁸

Fisiopatología en diabetes mellitus y obesidad

El páncreas expresa ECA2 (siendo más abundante en el tejido endocrino que exocrino), lo que lo convierte en un objetivo potencial para SARS-CoV-2.^{28,29} Varios factores explican mayor frecuencia de descontrol glucémico y

descompensación en pacientes con COVID-19 y diabetes mellitus, incluyendo concentraciones elevadas de citocinas (originando deterioro funcional y apoptosis de células β pancreáticas, disminución de la producción de insulina y cetosis), acción citotóxica viral directa sobre células pancreáticas, probable destrucción de células β por activación de mecanismos autoinmunitarios, probable catabolismo acelerado de grasas, respuesta inmunitaria alterada de base y aumento de concentraciones de hormonas contrarreguladoras, con sus efectos metabólicos correspondientes.^{4,28,29} Lopinavir/ritonavir, un fármaco que se ha prescrito para pacientes con COVID-19, puede inducir lipodistrofia y resistencia a la insulina. Además, COVID-19 a menudo se asocia con hipocalemia (que, a su vez, puede empeorar el control glucémico de pacientes con diabetes tipos 1 o 2 preexistente). Por otro lado, la diabetes mellitus en pacientes infectados con SARS-CoV-2 se asocia con COVID-19 grave, síndrome de insuficiencia respiratoria aguda y mortalidad más alta. Esto es atribuible a mayores concentraciones de citocinas proinflamatorias y protrombóticas.^{28,29}

Respecto a la obesidad, puede afectar a los pacientes a través de la asociación con diabetes mellitus, riesgo cardiovascular y trombosis, aumento de la producción de citocinas proinflamatorias (como TNF- α , IL-6, leptina y adiponectina) por los adipocitos (que pueden estar expuestos a hipoxia y disfuncionar), así como reducción de los volúmenes, capacidades y distensibilidad pulmonares, resistencia en la vía aérea²⁵ y disfunción de surfactante.²⁹

Otras manifestaciones endocrino-metabólicas

Además del páncreas, otros órganos endocrinos expresan ECA2 (tiroides, testículos, ovarios, glándulas suprarrenales e hipófisis), lo que facilita su inclusión en las manifestaciones sistémicas de SARS-CoV-2. Además de las complicaciones

relacionadas con diabetes mellitus y obesidad, otras alteraciones de órganos endocrinos y metabólicas en pacientes con SARS-CoV-2 reportadas en la bibliografía incluyen lesión de páncreas exocrino (manifestado como elevación de amilasa, lipasa o ambos en el 17% de casos graves *versus* 1.7% de no graves), concentraciones bajas de testosterona, cifras altas de hormona luteinizante (LH), relación baja de testosterona-LH (asociada negativamente con la gravedad de COVID-19),²⁸ malnutrición (por aumento de requerimientos nutricionales en presencia de un estado inflamatorio agudo grave, además de hiporexia), dislipidemia (hipertrigliceridemia asociada con la administración de lopinavir-ritonavir, tocilizumab o ambos), probable afectación del eje hipotálamo-hipofisario (ya sea por vía directa o por hipofisitis mediada inmunológicamente), mayor riesgo de disnatremias en pacientes con diabetes insípida que manifiesten complicaciones respiratorias por COVID-19, hipocalcemia (80% de los casos en un estudio de Di Filippo y colaboradores, correlacionándose con concentraciones de LDH y PCR e identificándose como factor de riesgo de hospitalización, ingreso a unidad de terapia intensiva y mortalidad), hipoparatiroidismo, probable mayor riesgo de inicio o recidiva de enfermedad de Graves,²⁷ disminución de las concentraciones de hormona estimulante de tiroides (TSH) y de T3²⁹ e hiponatremia grave.⁵ Asimismo, los pacientes con insuficiencia suprarrenal y con síndrome de Cushing podrían estar en mayor riesgo que la población general de adquirir COVID-19.^{27,29}

MANIFESTACIONES GASTROINTESTINALES

Epidemiología y manifestación clínica

Algunos pacientes con COVID-19 manifiestan síntomas gastrointestinales. Su tiempo de aparición puede ir desde etapas tempranas hasta

cualquier punto del curso de la enfermedad. De hecho, el primer caso descrito en Estados Unidos con COVID-19 inició con náusea y vómito dos días previos a su ingreso hospitalario, con diarrea al segundo día de hospitalización.³⁰

Diversas cohortes han reportado prevalencias variables de síntomas digestivos de COVID-19: algunos autores han observado frecuencias de náusea, vómito o ambos en el 1 al 10.1% y de diarrea en el 2 al 10.1% de los casos (sin embargo, en algunas cohortes en China han llegado a ser hasta del 17.3 y 12.9%, respectivamente).^{30,31} Rokkas realizó una revisión sistemática y metanálisis de 37 estudios de diversos países, donde identificó las tasas de prevalencia de cada manifestación gastrointestinal de COVID-19. La diarrea se encontró con una prevalencia del 10.4% (IC95%: 7.7-13.9), la náusea y el vómito tuvieron una prevalencia del 7.7% (IC95% 4.8-12.1) y el dolor abdominal estuvo presente en el 6.9% (IC95% 3.9-11.9), llamando la atención, además, que se detectó en muestra fecal ARN de SARS-CoV-2 en el 30.3% de los pacientes investigados.³¹

Han y colaboradores analizaron las heces de pacientes con COVID-19. Solo el 1.9% tuvo resultados anormales en pruebas convencionales (dos casos con leucocitos fecales y uno con sangre oculta en heces positiva), consistente con las características de diarrea de origen viral. Además, se solicitó reacción en cadena de la polimerasa con retrotranscriptasa (RT-PCR) para SARS-CoV-2 en materia fecal, resultando en positividad del 54.5%. El porcentaje de pruebas positivas en casos con solo síntomas digestivos, síntomas respiratorios únicamente y con síntomas digestivos y respiratorios simultáneos fue del 60, 14.3 y 80%, respectivamente.³²

Fisiopatología

Desde la anterior pandemia de SARS-CoV en 2003, se encontró evidencia de que los corona-

virus tienen tropismo por el tubo gastrointestinal y que su ARN puede detectarse en especímenes de heces. La ECA2 está expresada de manera abundante en las células epiteliales del intestino delgado.³¹ La interacción de la proteína viral Spike de SARS-CoV-2 con la ECA2 en las células epiteliales estratificadas y enterocitos absortivos del íleon y colon generan incremento de la permeabilidad gastrointestinal al virus y junto con éste, a patógenos extraños. Esto da como resultado síntomas como diarrea, que se presume que ocurre por un mecanismo de malabsorción de los enterocitos invadidos.³² A nivel luminal, también se encuentra expresada la TMPRSS, la cual muestra efectos hidrolíticos responsables de la entrada del virus a las células diana intestinales.³⁵

Estas consideraciones son importantes debido a que pueden explicar la posible transmisión fecal-oral de esta enfermedad. Sin embargo, aún hay mucho por estudiar sobre la fisiopatología del COVID-19 a nivel digestivo y, con base en lo hasta ahora encontrado, pueden buscarse inhibidores de TMPRSS2 o de proteínas de fusión de ECA2 como blancos diagnósticos y terapéuticos.³⁵

MANIFESTACIONES HEPATOBILIARES

Epidemiología y manifestación clínica

El Hospital General *Fifth Medical Center of PLS* en Beijing, China, describió que del 2 al 11% de los pacientes con COVID-19 tenían comorbilidades hepáticas y del 14 al 53% de los pacientes reportaron concentraciones anormales de aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT) a lo largo del curso de la enfermedad. Se ha observado que los pacientes con COVID-19 grave tienen tasas más altas de disfunción hepática. Huang y colegas detectaron elevación de AST en el 62% de los casos hospitalizados en una unidad de terapia intensiva *versus*

25% de pacientes que no ameritaron estancia en el servicio.³⁶

En una serie de 417 pacientes con COVID-19 evaluados entre febrero y marzo de 2020, Cai y su equipo encontraron que el 76.3% de los casos tuvieron alteraciones en las pruebas hepáticas de laboratorio, específicamente con un 21.5% con lesión hepática (definida por los autores como elevación de AST, ALT o ambas mayor de 3 veces el límite superior normal y fosfatasa alcalina, gamma-glutamil transferasa [GGT], bilirrubina total o las tres mayor de 2 veces el límite normal). El 21.8% de los pacientes manifestó COVID-19 grave (de los que en el 93.4% se detectó función hepática anormal y en el 46.2% lesión hepática) y el 78.2% padeció COVID-19 leve (de los que en el 71.5% se observó función hepática anormal y únicamente el 14.4% cumplió con la definición de lesión hepática). De los patrones de lesión encontrados durante la hospitalización, el 20.7% fue de tipo hepatocelular, el 29.2% de tipo colestásico y el 43.4% mixto. Los metabolitos hepáticos más pronunciadamente alterados (que alcanzaron incremento mayor de tres veces de sus límites normales) fueron GGT, ALT, AST y bilirrubinas totales, en ese orden. Al menos el 5% de los pacientes tuvieron lesión hepática al momento de su ingreso, posiblemente debido a condiciones preexistentes, como enfermedad metabólica-grasa hepática, hepatitis B o enfermedad hepática alcohólica. La importancia de estos hallazgos radica en que se encontró que los pacientes con lesión hepática tuvieron 9 veces mayor riesgo de padecer un cuadro grave de COVID-19 (OR 9.04; IC95% 3.19-25.6; $p < 0.001$). Algo que se consideró fue la posibilidad de que la lesión hepática fuera causada por fármacos prescritos durante el manejo de la enfermedad, como antibióticos, antiinflamatorios no esteroideos, ribavirina, medicamentos herbales o interferón. Sin embargo, no se encontró diferencia significativa en la tasa de lesión hepática al comparar el grupo de pacientes que tuvieron

esta exposición contra los que no la tuvieron, a excepción de un medicamento: lopinavir-ritonavir (OR 4.44; IC95% 1.5-13.17).³⁷

Otros autores estudiaron el papel del tratamiento contra COVID-19 y las manifestaciones hepáticas en estos pacientes. Una serie de casos de Wuhan, China, documentó que el 55.4% de los casos experimentó lesión hepática posterior al tratamiento con lopinavir-ritonavir. Fan y colaboradores observaron que la tasa de administración de este fármaco combinado fue significativamente más alta en pacientes con anomalías bioquímicas hepáticas que en los que carecían de ellas (56.1 *versus* 25%, $p = 0.009$). Raramente se ha reportado hepatotoxicidad relacionada con cloroquina o hidroxicloroquina. Se ha documentado elevación leve de pruebas hepáticas con tocilizumab (siendo usualmente transitorias y remitiendo en 2 a 6 semanas). No se ha reportado evidencia de hepatotoxicidad por remdesivir.³⁸

Fisiopatología

Se han considerado los siguientes tres eventos a este nivel:

- *Lesión hepática directa por SARS-CoV-2.* Yang y su grupo reportaron que el SARS-CoV-2 puede causar lesión citopática directa al inducir estrés celular por efecto mediado por citocinas (similar a lo observado en sepsis) o derivado de la hipoxemia. Evidencia de partículas virales de SARS-CoV-2 (hasta un máximo de carga viral de 1.6×10^6 copias/gramo de tejido) y cambios histopatológicos se han encontrado en el 41% de las biopsias de hígado en pacientes que fallecieron por COVID-19. Los hallazgos patológicos principales fueron necrosis hepatocelular, infiltración celular inflamatoria, esteatosis microvesicular y degeneración grasa, su-

poniendo que algunos de éstos pueden ser causados por acción directa del virus.³⁹

- *Afección de colangiocitos.* Estudios recientes han demostrado que existe mayor expresión de ECA2 de colangiocitos que de hepatocitos (59.7 vs 2.6%) y, por ende, el SARS-CoV-2 puede internalizarse en estas células, generando efecto citopático. Esto se sustenta con la elevación de marcadores colestásicos como la GGT, encontrada hasta en el 54% de los casos.⁴⁰
- *Activación del sistema inmunitario en COVID-19.* Los pacientes con COVID-19 muestran activación importante de las citocinas proinflamatorias y reactantes de fase aguda, como la IL-6 y la PCR. Estos mecanismos conllevan quimiotaxis linfocítica, principalmente de células T y neutrofílica, lo que contribuye a la lesión pulmonar y extrapulmonar. En las series de casos que estudiaron la relación de estas sustancias y la lesión hepatobiliar, se encontró una correlación entre la linfopenia $< 1.1 \times 10^9/L$, la elevación de PCR > 20 mg/L y la lesión hepática.⁴¹

MANIFESTACIONES CUTÁNEAS

Epidemiología y manifestación clínica

La evidencia de que el COVID-19 es también una enfermedad dermatológica se tiene desde marzo de 2020, momento en el que se reportó el primer caso de un paciente con COVID-19 y manifestaciones dermatológicas y ese mismo mes se reportó una serie de 88 casos de los que el 20% tuvieron afección en la piel.⁴²

Covid-Piel fue un estudio multicéntrico que recabó información de 375 casos y encontró cinco patrones de manifestaciones cutáneas: 1) pseudo-ernio, 2) vesicular, 3) urticariano, 4) máculo-papular y 5) livedo-necrosis.⁴³ Con

base en esta clasificación, en agosto de 2020 se publicó un estudio internacional multicéntrico que recabó a 716 pacientes de 31 países del 8 de abril al 17 de mayo de 2020, con la finalidad de estudiar las manifestaciones dermatológicas de COVID-19. De estos pacientes, se logró confirmar la infección vía RT-PCR en 171 casos. De éstos, el 22% manifestó exantema morbiliforme, el 18% patrón pseudo-ernio, el 16% patrón urticariano, el 13% exantema macular, el 11% patrón vesicular, el 9% pápulo-escamoso y un 6.4% púrpura reticular. Los sitios de manifestación del exantema morbiliforme variaron, los más frecuentes fueron el tórax y el abdomen en el 63 y 61%, respectivamente. El patrón pseudo-ernio se localizó en las manos en el 32% de los casos y en los pies en el 84%. De los patrones menos frecuentes, el urticariano fue de predominio en los brazos en el 11% y la espalda en el 13%, el vesicular afectó el tórax en el 44% y el pápulo-escamoso el abdomen, la espalda y los brazos en el 65% de los pacientes.⁴⁴

En este estudio, las manifestaciones cutáneas de COVID-19 aparecieron generalmente de manera simultánea o posterior a otros síntomas de COVID-19. Sin embargo, el 12% ocurrió antes de otros signos, resaltando su importancia en la detección de esta infección. Además, algunos hallazgos histopatológicos en biopsias cutáneas de pacientes con infección por SARS-CoV-2 confirmada fueron vasculopatía trombótica, necrosis inducida por coágulos y por presión, dermatitis de interfase, vasculitis leucocitoclástica, espongirosis con hiperqueratosis, edema, leucocitos perivasculares, infiltración neutrofílica, eritrocitos extravasados y dermatitis granulomatosa.⁴⁴

Fisiopatología

Se considera que estas manifestaciones se deben a respuesta inmunitaria al virus. Previamente, Suchonwanit y su grupo propusieron que las dermatosis asociadas con COVID-19 pueden

manifestarse en dos patrones mecanísticos: 1) una respuesta inmunitaria a los nucleótidos virales (similar a otros exantemas virales) y 2) lesiones cutáneas secundarias a las consecuencias sistémicas de COVID-19 (especialmente vasculitis y vasculopatía trombótica).⁴⁴ Se ha postulado que el patrón pseudo-ernio tiene un mecanismo de respuesta inmunitaria subyacente (que debe ser robusta) por lo que la aparición de este patrón se ha asociado con respuesta antiviral efectiva, con mejor pronóstico y con menor tasa de complicaciones de COVID-19, aunque no se ha comprendido en su totalidad la epifenomenología de estas lesiones.⁴⁵

Se ha encontrado relación de las lesiones con la severidad de COVID-19, las lesiones de tipo pseudo-ernio se vincularon con casos leves y con menor tasa de complicaciones, los exantemas morbiliforme, macular, urticariano y vesicular con cuadros moderados y la púrpura reticular con los casos más graves.⁴⁴

POBLACIONES ESPECIALES

Manifestaciones pediátricas y síndrome inflamatorio multisistémico

COVID-19 ha afectado a todos los grupos de edad. La población pediátrica también ha sufrido por la infección por SARS-CoV-2. El riesgo de infección parece ser principalmente secundario a contagio en el propio núcleo familiar. Mientras que Saleem y su equipo, tras una revisión sistemática de 34 estudios, concluyeron que los niños son afectados de una manera similar a otros grupos etarios por este virus desde el punto de vista clínico y epidemiológico,⁴⁶ otros autores han reportado menor incidencia y un curso clínico más leve en comparación con adultos. Una revisión de 72,314 casos del Centro de Control y Prevención de Enfermedades de China mostró que menos del 1% de los casos eran menores de 10 años de edad.⁴⁷ En un estudio aproximada-

mente el 90% de los niños infectados padecieron síntomas leves a moderados, con un porcentaje pequeño que requirió hospitalización.⁴⁶ En otro reporte de China, la mortalidad observada en pacientes de 0 a 9 años fue del 0%, entre 10 y 19 años del 0.2% y en mayores de 20 años del 2.3%. Las razones de este curso benigno en esta población no se conocen.⁴⁸

Pese a lo ya comentado, una condición particular en niños y adolescentes comenzó a reportarse a partir de finales de abril de 2020 en Europa y posteriormente en Estados Unidos, consistente en un síndrome hiperinflamatorio y daño multiorgánico muy similar a la enfermedad de Kawasaki, la mayoría de los casos tenía evidencia por laboratorio de infección reciente por SARS-CoV-2. Provisionalmente se le ha llamado síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico temporalmente asociado con la infección por SARS-CoV-2 (PIMS-TS, por sus siglas en inglés) en Europa y síndrome inflamatorio multisistémico en niños (*MIS-C*) en Estados Unidos.^{49,50} En un reporte francés de 21 pacientes se observó una mediana de edad de 7.6 años (intervalo: 3.7-16.6 años), 57% de sexo femenino y mayoría de ascendencia africana (57%).⁴⁹

En un estudio estadounidense de 186 pacientes se reportó una mediana de edad de 8.3 años (intervalo: 3.3 a 12.5 años), 62% de sexo masculino y mayoría de ascendencia hispana (31%). En esta investigación se encontró que el 71% tenía afectación de al menos cuatro sistemas orgánicos, los más comúnmente implicados fueron el gastrointestinal (92%), cardiovascular (80%, incluyendo choque y aneurismas arteriales coronarios), hematológico (76%), mucocutáneo (74%) y respiratorio (70%). Otras complicaciones menos frecuentes incluyeron síntomas neurológicos y lesión renal aguda. El 80% de los pacientes fueron hospitalizados en una unidad de terapia intensiva, el 59% manifestó insuficiencia respiratoria, el 20% recibió venti-

lación mecánica invasiva y un 4% oxigenación por membrana extracorpórea. El 48% requirió fármacos vasoactivos. El 92% mostró 4 o más biomarcadores inflamatorios elevados. El 70% tuvo confirmación de infección por SARS-CoV-2 concurrente o reciente y la mayoría no tenía enfermedades subyacentes. El 77% recibió inmunoglobulina intravenosa y el 49% esteroides. Al 20 de mayo de 2020, el 70% de los pacientes egresaron vivos, el 28% permanecía hospitalizados y un 4% había fallecido. El 60% de los casos no reunieron los criterios diagnósticos completos de enfermedad de Kawasaki y, a diferencia de esta última, el *MIS-C* predominantemente afecta a niños mayores de 5 años y adolescentes y está implicado con más frecuencia con daño cardiovascular.⁵⁰

Manifestaciones en embarazadas

Las mujeres en edad reproductiva tienen un 60% menor probabilidad que sus contrapartes masculinas pareadas por edad de requerir ingreso a una unidad de terapia intensiva. De acuerdo con datos limitados existentes, las embarazadas no parecen ser más susceptibles a infectarse por SARS-CoV-2 o a complicaciones graves (aunque teóricamente los cambios fisiológicos del embarazo cardiovasculares, respiratorios y de la coagulación podrían conferir mayor riesgo de morbilidad).⁵¹ La transmisión vertical de SARS-CoV-2 es sumamente improbable y no se ha demostrado hasta ahora. No hay evidencia de la existencia del virus en fluidos de genitales, líquido amniótico, muestras de cordón umbilical, leche materna o en hisopados faríngeos de neonatos inmediatamente después del nacimiento.^{51,52}

La baja viremia materna encontrada en esta infección también sugiere una siembra placentaria insignificante. Los casos de infección neonatal reportados probablemente provengan de transmisión horizontal. Datos actuales no sugieren

mayor riesgo de aborto o de pérdida temprana del feto en embarazadas con COVID-19.^{51,53} En estas pacientes se ha observado un riesgo de parto pretérmino espontáneo del 6% y un riesgo de ruptura prematura de membranas del 6% (lo que no difiere enormemente de lo esperado en la población general).⁵¹ También se han descrito restricción del crecimiento intrauterino fetal y pérdida del bienestar fetal intraparto. Parece muy improbable que la infección por SARS-CoV-2 cause defectos de nacimiento.⁵³

CONCLUSIONES

Es fundamental conocer las complicaciones sistémicas de la infección por SARS-CoV-2 al momento de manejar a estos pacientes, debido al potencial riesgo para la vida de las manifestaciones más graves (algunas de ellas llegan a ser incluso más letales que las complicaciones respiratorias). Por ello, es recomendable considerarlas de manera dirigida y otorgar un tratamiento oportuno en la medida de lo posible. Además, un porcentaje importante de pacientes manifestará de inicio síntomas extrapulmonares adicionales al cuadro clínico constitucional y respiratorio habitualmente descrito en la bibliografía, pudiendo ser el motivo de búsqueda de atención médica. Es necesaria la realización de más estudios para documentar extensamente estas asociaciones sistémicas, además de indagar si existen otras aún no descritas.

REFERENCIAS

- Osorio MF, Vaca RG. Extrapulmonary manifestations of SARS-CoV-2. A Brief Review. *Infect Dis Clin Pract* 2020; 28 (4): 196-199.
- Dong E, Du H, Gardner L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *Lancet Infect Dis* 2020; 20: 533-534. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30120-1.
- Adhikari SP, Meng S, Wu YJ, Mao Y, Ye R, Wang QZ, et al. Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: a scoping review. *Infect Dis Poverty* 2020; 9 (1): 29. doi: 10.1186/s40249-020-00646-x.
- Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nature Medicine* 2020; doi: 10.1038/s41591-020-0968-3.
- Góngora-Gómez O, Gámez-Leyva LR. Manifestaciones extrapulmonares de la infección por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2. *Rev Haban Cienc Méd* 2020; 19 (Supl.): e3378.
- Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, Kastritis E, Sergeantanis E, Politou M, et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol* 2020; 95: 834-847. doi: 10.1002/ajh.25829.
- Kim HR, Lee YE, Kang MG, Lee SY, Lee JH, Shin MG. Coronavirus disease-19 and its hematological manifestations. *Blood Res* 2020; 55 (2): 71-74. doi: 10.5045/br.2020.2020121.
- Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* 2020; 191: 145-147. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.013.
- Mucha SR, Dugar S, McCrae K, Joseph D, Bartholomew J, Sacha GL, Militello M. Coagulopathy in COVID-19: Manifestations and management. *Cleve Clin J Med* 2020; 87 (8): 461-468. doi: 10.3949/ccjm.87a.ccc024.
- Lima R, Cortinhas-Filho C, Ferreira-Filho CM, Vaisman M, Cossenza A, Pinto-Rebello C, et al. Hemophagocytic syndrome and COVID-19. *Respir Med Case Rep* 2020; 31:1-4. doi: 10.1016/j.rmcr.2020.101162.
- Xion TY, Redwood S, Prendergast B, Chen M. Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications. *Eur Heart J* 2020; 41: 1798-1800. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa231.
- Figuroa-Triana JF, Salas-Márquez DA, Cabrera-Silva JS, Alvarado-Castro CC, Buitrago-Sandoval AF. COVID-19 y enfermedad cardiovascular. *Rev Colomb Cardiol* 2020; 27 (3): 166-174.
- Clemente-Herrera A, Sánchez-De la Torre EJ, Enríquez-Contreras JM. Manifestaciones cardiológicas en pacientes con COVID-19. *Med Int Méx* 2020; 36 (3): 357-364.
- Marschall A, Concepción-Suárez R, DeJuan-Bitriá C, Fernández-Pascual MC. Pericarditis aguda secundaria a COVID-19. *Emergencias* 2020; 32: 217-222.
- Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, Hu Y, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* 2020; 77 (6): 683-690. doi:10.1001/jamaneurol.2020.1127.
- Whittaker A, Anson M, Harky A. Neurological manifestations of COVID-19: A systematic review and current update. *Acta Neurol Scand* 2020; 142: 14-22. doi: 10.1111/ane.13266.
- Ellul M, Benjamin L, Singh B, Lant S, Michael BD, Easton A, et al. Neurological Associations of COVID-19. *Lancet* 2020; 19: 767-783. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30221-0.

18. Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, Cecconi M, Ferrazzi P, Sebastian T, et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res* 2020; 191: 9-14. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.024.
19. Gagliardi I, Patella G, Michael A, Serra R, Provenzano M, Andreucci M. COVID-19 and the Kidney: from epidemiology to clinical practice. *J Clin Med* 2020; 9: 1-29. doi: 10.3390/jcm9082506.
20. Naicker S, Yang CW, Hwang SJ, Liu BC, Chen JH, Jha V. The Novel Coronavirus 2019 Epidemic and Kidneys. *Kidney Int* 2020; 97 (5): 824-828. doi: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.03.001>.
21. Moitinho MS, Belasco AGS, Barbosa DA, Fonseca CD. Acute kidney injury by SARS-CoV-2 virus in patients with COVID-19: an integrative review. *Rev Bras Enferm* 2020; 73 (Suppl. 2): e20200354. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/0034-7167-2020-0354>.
22. Suwanwongse K, Shabarek N. Rhabdomyolysis as a presentation of 2019 novel coronavirus disease. *Cureus* 2020; 12 (4): e7561. DOI: 10.7759/cureus.7561.
23. Morley JE, Kalantar-Zadeh K, Anker SD. COVID-19: a major cause of cachexia and sarcopenia? *J Cachexia, Sarcopenia Muscle* 2020; 11: 863-865. doi: 10.1002/jcsm.12589.
24. Liao MY, Duan P, Pan ZY, Cai YX, Fan W, Ping AS. Clinical features and histopathological changes of skeletal muscle in patients with COVID-19: Two case reports. *Research Square* 2020; <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-45595/v1>.
25. Wu P, Duan F, Luo C, Liu Q, Qu X, Liang L, Wu K. Characteristics of ocular findings of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China. *JAMA Ophthalmol* 2020; 138 (5): 575-578. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2020.1291.
26. Dockery DM, Rowe SG, Murphy MA, Krzystolik MG. The ocular manifestations and transmission of COVID-19: recommendations for preventions. *J Emerg Med* 2020; 59 (1): 137-140. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2020.04.060>.
27. Marazuela M, Giustina A, Puig-Domingo M. Endocrine and metabolic aspects of the COVID-19 pandemic. *Rev Endocr Metab Disord* 2020; 21 (4): 495-507. doi: 10.1007/s11154-020-09569-2.
28. Pal R, Banerjee M. COVID-19 and the endocrine system: exploring the unexplored. *J Endocrinol Invest* 2020; 43 (7): 1027-1031. <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01276-8>.
29. Agarwal S, Agarwal SK. Endocrine changes in SARS-CoV-2 patients and lessons from SARS-CoV-2. *Postgrad Med J* 2020; 96: 412-416. doi: 10.1136/postgrad-medj-2020-137934.
30. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, Lofy K, et al. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *N Engl J Med* 2020; 382: 929-36. doi: 10.1056/NEJMoa2001191.
31. Rokkas T. Gastrointestinal involvement in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Ann Gastroenterol* 2020; 33: 1-11. doi: 10.20524/aog.2020.0506.
32. Han C, Duan C, Zhang S, Spiegel B, Shi H, Wang W, et al. Digestive symptoms in COVID-19 patients with mild disease severity: clinical presentation, stool viral RNA testing and outcomes. *Am J Gastroenterol* 2020; 115 (7): 1003-1006. doi: 10.14309/ajg.0000000000000664.
33. Wong S, Lui R, Sung J. Covid-19 and the Digestive System. *J Gastroenterol Hepatol* 2020; 35 (5): 744-748. doi: 10.1111/jgh.15047.
34. Zhang H, Kang ZJ, Gong HY, Xu D, Wang J, Li Z, et al. The digestive system is a potential route of 2019-nCov infection: a bioinformatics analysis based on single cell transcriptomes. *bioRxiv* 2020; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.01.30.927806>.
35. Jinyang G, Bing H, Jian W. COVID-19: Gastrointestinal manifestations and potential fecal-oral transmission. *Gastroenterology* 2020; 158: 1518-1519. doi: 10.1053/j.gastro.2020.02.054.
36. Zhang C, Shi L, Wang FS. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30057-1](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30057-1).
37. Cai Q, Huang D, Yu H, Chen J, Liu L, Xu L, et al. COVID-19: Abnormal liver function tests. *J Hepatol* 2020; 73 (1): 566-574. doi: 10.1016/j.jhep.2020.04.006.
38. Alqahtani SA, Schattenberg JM. Liver injury in COVID-19: The current evidence. *United European Gastroenterol J* 2020; 8 (5): 509-519. doi: 10.1177/2050640620924157.
39. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med* 2020; 8: 420-422. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
40. Fan Z, Chen L, Li J, Tian C, et al. Clinical features of COVID-19 related liver damage. *medRxiv Preprint* 28 February 2020: 2020.2002.2026.20026971. DOI: 10.1101/2020.02.26.20026971.
41. Shi Y, Wang Y, Shao C, Huang J, Gan J, Huang X, et al. COVID-19 infection: The perspectives on immune responses. *Cell Death Differ* 2020; 27: 1451-1454. doi: 10.1038/s41418-020-0530-3.
42. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020; 34 (5): e212-e213. doi: 10.1111/jdv.16387.
43. Catalá G, Galván C. COVID-19 y piel. *Actas Dermosifilog* 2020; 111: 447-449. DOI: 10.1016/j.ad.2020.04.007.
44. Freeman EE, McMahon DE, Lipoff JB, Rosenbach M, Kovarik C, Desai SR, et al. The spectrum of COVID-19 – associated dermatologic manifestations: An international registry of 716 patients from 31 countries. *J Am Acad Dermatol* 2020; 83 (4): 1118-1129. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.06.1016>.
45. Freeman EE, McMahon DE, Lipoff JB, Rosenbach M, Kovarik C, Takeshita J, et al. Pernio-like skin lesions associated with COVID-19: a case series of 318 patients from 8 countries. *J Am Acad Dermatol* 2020; 83: 486-492. doi: 10.1016/j.jaad.2020.05.109.
46. Saleem H, Rahman J, Aslam N, Murtazaliev S, Khan S. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children: vulnerable or

- spread? A Systematic Review. *Cureus* 2020; 12 (5): e8207. DOI 10.7759/cureus.8207.
47. Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li Y, et al. SARS-CoV-2 infection in children. *N Engl J Med* 2020; 382 (17): 1663-1664. doi: 10.1056/NEJMc2005073.
 48. Morand A, Fabre A, Pinodier P, Boutin A, Vanel N, et al. COVID-19 virus and children: What do we know? *Arch Pédiatr* 2020; 27: 117-118. doi: 10.1016/j.arcped.2020.03.001.
 49. Toubiana J, Poirault C, Corsia A, Bajolle F, Fourgeaud J, Angoulvant F, et al. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. *BMJ* 2020; 369: m2094. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m2094>.
 50. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams NM, Son MFB, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. children and adolescents. *N Engl J Med* 2020; 383: 334-346. doi: 10.1056/NEJMoa2021680.
 51. López N, Gonce A, Meler E, Plaza A, Hernández S, Martínez-Portilla RJ, et al. Coronavirus disease 2019 in pregnancy: a clinical management protocol and considerations for practice. *Fetal Diagn Ther* 2020; 47: 519-518. doi: 10.1159/000508487.
 52. Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet* 2020; 395: 809-815. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30360-3.
 53. Ortiz El, Herrera E, De la Torre A. Coronavirus (COVID-19) infection in pregnancy. *Colom Med* 2020; 51 (2): 1-8. doi: 10.25100/cm.v51i2.4271.

AVISO PARA LOS AUTORES

Medicina Interna de México tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: www.revisionporpare.com/index.php/MIM/login podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.