



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



Manifestaciones sistémicas y extrapulmonares en la COVID-19

J. Balsa Vázquez*, D. Alonso Menchén, M.M. Martín Lloréns y J. Sanz Moreno

Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares. Madrid. España.

Palabras Clave:

- Infección por COVID-19
- Manifestaciones extrapulmonares
- Receptores ECA2
- Afectación multisistémica

Keywords:

- COVID-19 infection
- Extrapulmonary manifestations
- ACE2 receptors
- Multisystemic involvement

Resumen

Aunque la fiebre y los síntomas respiratorios son la principal expresión clínica de la enfermedad de la COVID-19, pueden aparecer importantes complicaciones extrapulmonares que afectan a la mayoría de los órganos y sistemas. La participación multisistémica puede atribuirse principalmente a la localización generalizada en todo el organismo de los receptores de la ECA2, que actúan como el principal punto de entrada del virus. Las manifestaciones sistémicas pueden aparecer, en ocasiones, antes que la sintomatología típica, aunque en general son tardías o representan secuelas de la enfermedad. Las complicaciones tromboembólicas son preocupantes por su frecuencia y gravedad, y traducen un estado procoagulante con múltiples manifestaciones clínicas posibles. Pueden aparecer complicaciones cardíacas, neurológicas, digestivas, renales, endocrinometabólicas, cutáneas y oculares. Se comentan las manifestaciones y los aspectos terapéuticos específicos sobre la enfermedad de la COVID-19 en la mujer embarazada, y sobre las implicaciones de la enfermedad en los niños. En todo paciente con sospecha clínica de COVID-19, se realizarán las pruebas correspondientes para confirmar el diagnóstico de la infección. Las pruebas diagnósticas específicas indicativas de afectación de los distintos órganos irán dirigidas en función de la sospecha clínica. La realización de estas pruebas podrá ser individualizada, teniendo en cuenta las medidas de aislamiento requeridas y la gravedad de cada caso. Asimismo, se administrará el tratamiento correspondiente, siguiendo criterios generalmente superponibles a los de la población general.

Abstract

Systemic and extrapulmonary manifestations of COVID-19

Although fever and respiratory symptoms are the main clinical expression of COVID-19 disease, important extrapulmonary complications that affect the majority of the organs and systems may occur. Multisystemic involvement can mainly be attributed to the generalized location of ACE2 receptors throughout the body, which act as the main point of entry for the virus. Systemic manifestations may occasionally appear before the typical symptoms, although they generally occur later or are sequelae of the disease. Thromboembolic complications are concerning due to their frequency and severity; they are the result of a hypercoagulable state with multiple possible clinical manifestations. Cardiac, neurological, gastrointestinal, renal, endocrine-metabolic, skin, and ocular complications may occur. The manifestations and specific therapeutic aspects of COVID-19 disease in pregnant women as well as implications of the disease on children are discussed. The corresponding tests must be performed in all patients with a clinical suspicion of COVID-19 in order to confirm the diagnosis of the infection. The specific diagnostic tests that are indicative of involvement of different organs are guided based on clinical suspicion. These tests are conducted on an individual basis taking into account the isolation measures required and the severity of each case. Likewise, the corresponding treatment is administered according to criteria that generally similar to those for the general population.

*Correspondencia

Correo electrónico: javierbalsa89@hotmail.com

Introducción

La COVID-19 se manifiesta habitualmente como una infección respiratoria aguda, aunque puede ser asintomática o paucisintomática. Los síntomas más comunes en pacientes hospitalizados al inicio de la enfermedad son fiebre, astenia y tos seca, a veces seguido de disnea. Además, la enfermedad puede cursar con diferentes síntomas extrapulmonares, dado el gran tropismo del virus por los receptores de la enzima de conversión de la angiotensina II (ECA2) dispuestos en la mayoría de los órganos.

Manifestaciones sistémicas de la COVID-19

Pueden aparecer en distintas fases dentro de la compleja y cambiante cronopatología de la enfermedad (tabla 1). Suelen tener lugar durante la fase aguda, en que se detecta el SARS-CoV-2 en nasofaringe o en vías respiratorias (primeras 3-4 semanas), o bien en fases posteriores (manifestaciones post-agudas precoces o subagudas, denominadas como «COVID-19 persistente», generalmente entre 4 y 12 semanas después del comienzo de los síntomas). A continuación, se describen dichas manifestaciones de forma sistematizada¹ (fig. 1).

TABLA 1
Fases cronológicas de la COVID-19

PCR*	Fase de la enfermedad	Intervalo desde el inicio de los síntomas
Positiva	Aguda	Hasta 4 semanas
Negativa	Postaguda	
	Precoz (subaguda) («COVID-19 persistente»)	4 semanas-12 semanas
	Tardía (crónica) («síndrome post-COVID-19»)	12 semanas-6 meses

PCR: reacción en cadena de la polimerasa. *PCR realizada en muestra nasofaríngea o de vías respiratorias.

Complicaciones tromboembólicas

Patogenia

En la infección por SARS-CoV-2, se postula que la activación excesiva del sistema inmune innato causa una «tormenta de citocinas» que ocasiona daño en el sistema microvascular y activa el sistema de coagulación¹.

Otro posible factor implicado en la coagulopatía asociada a la COVID-19 es la hipoxia, característica de los casos de neumonía grave. Durante la respuesta celular a la hipoxia, se activan factores transcripcionales tales como el complejo activador de proteína 1 (AP-1), el factor de crecimiento de respuesta temprana-1 (Egr-1), el factor de transcripción nuclear kappa B (NF-KB) y factores inducidos por hipoxia (HIF). El

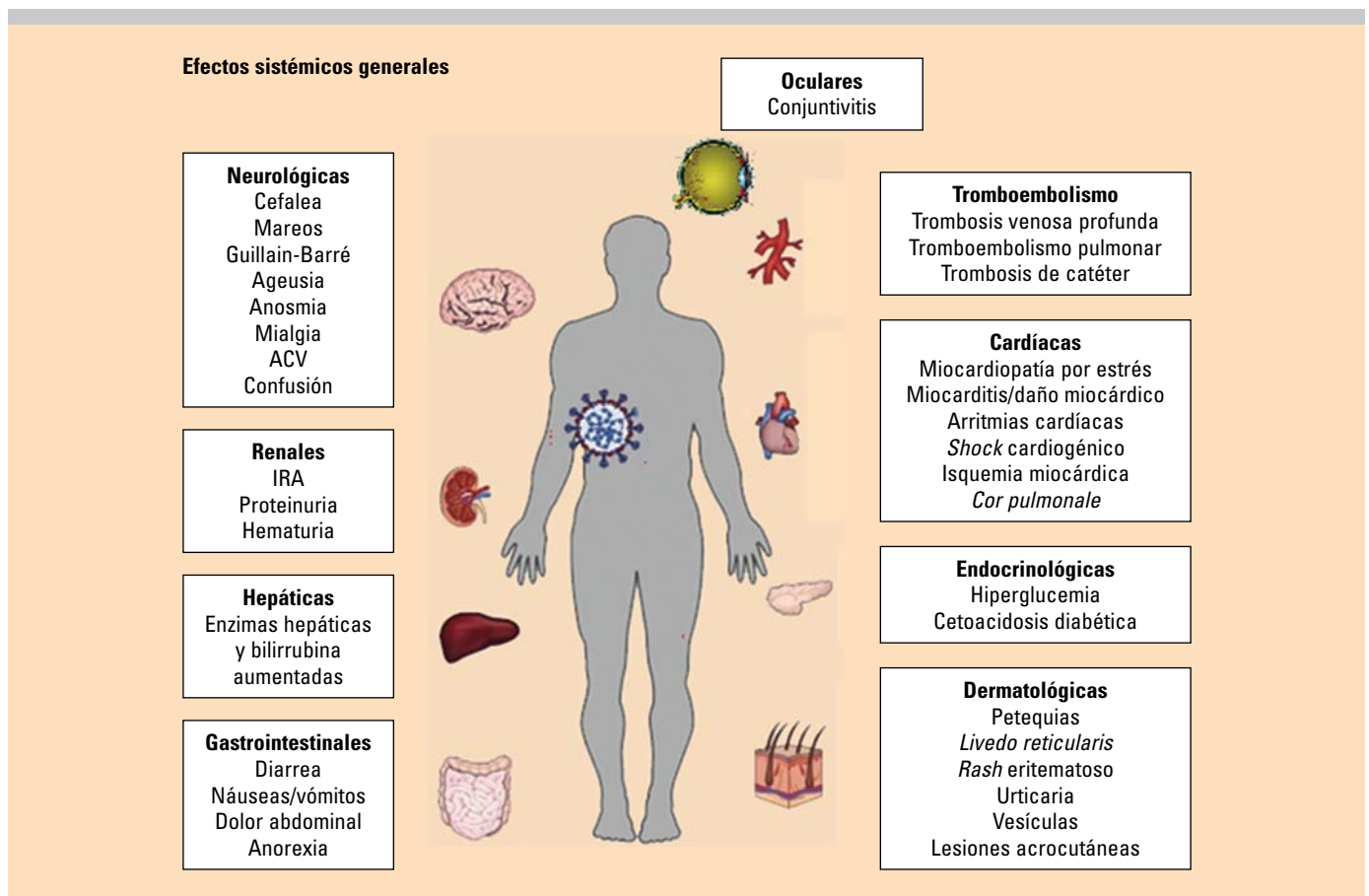
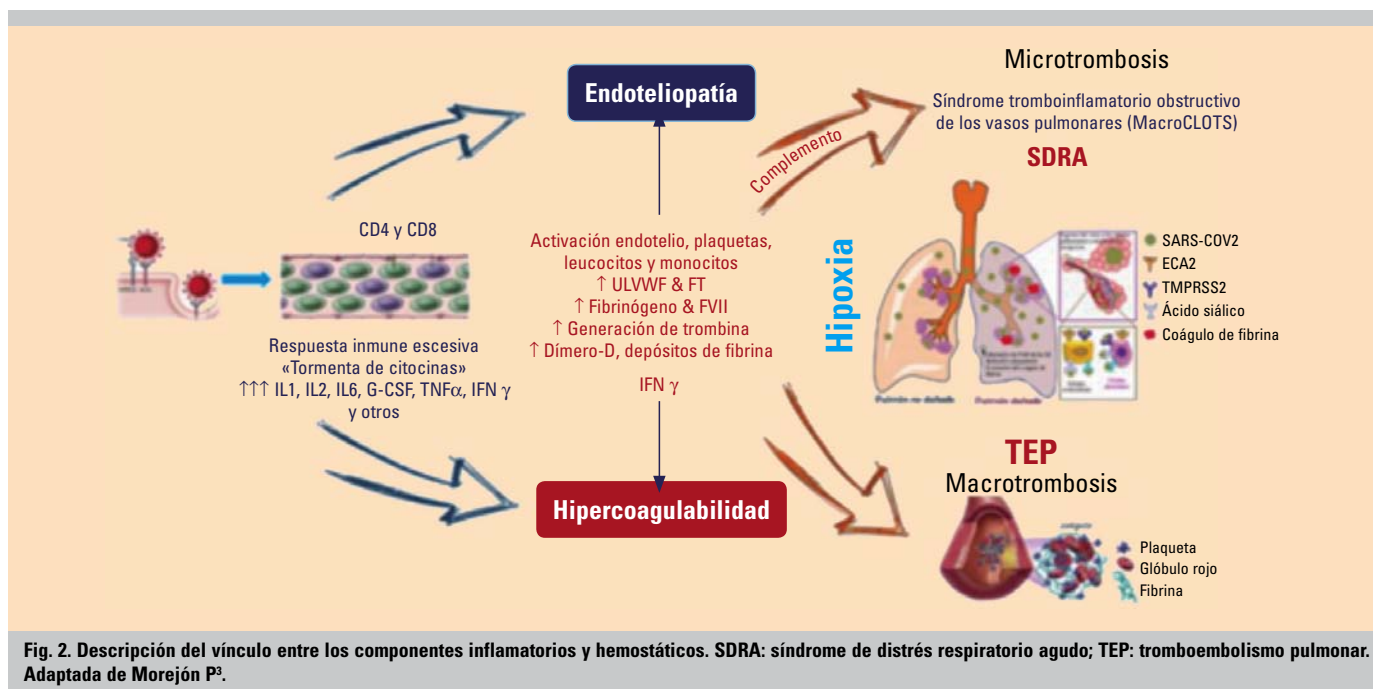


Fig. 1. Manifestaciones sistémicas en el paciente con COVID-19. Adaptada de Gupta A, et al¹. ACV: accidente cerebrovascular; IRA: insuficiencia renal aguda.



más estudiado es el HIF-1, que es responsable de la activación de una serie de proteínas implicadas en el mantenimiento de la homeostasis vascular (factor de crecimiento del endotelio vascular —VEGF— y eritropoyetina —EPO—), favorecedoras de un estado procoagulante, tal y como se ha estudiado en pacientes con cáncer. Se sugiere que la infección por SARS-CoV-2 facilita la inducción de una endotelitis en el lecho vascular pulmonar, consecuencia de la replicación viral rápida, que causa apoptosis masiva de células endoteliales y desencadena la pérdida de la función anticoagulante de la luz vascular² (fig. 2).

La fisiopatología del síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) en casos graves de infección por el SARS-CoV-2 se atribuye principalmente a una respuesta hiperinmune del huésped. Las series de necropsias de pacientes fallecidos por COVID-19 suelen mostrar signos de daño alveolar difuso con neumocitos atípicos, así como signos de microtrombosis difusa a nivel periférico^{2,3}. Estos hallazgos podrían explicar la hipoxemia grave que caracteriza al SDRA de pacientes con COVID-19.

Manifestaciones clínicas

Los pacientes con COVID-19 presentan con frecuencia factores de riesgo para enfermedad tromboembólica venosa (ETE), como la edad, la obesidad o una historia previa de trombosis venosa profunda (TVP) y/o embolia pulmonar (EP), y la propia infección por COVID-19 condiciona un estado de hipercoagulabilidad asociado a la infección aguda *per se*, la inflamación excesiva, la hipoxemia o la inmovilización. La TVP y la EP (fig. 3) se presentaban en alrededor del 15% de los pacientes con enfermedad aguda con COVID-19 durante las primeras etapas de la pandemia, y hasta en un tercio de los pacientes en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI)^{4,6}, incluso cuando se utilizaba anticoagulación profiláctica. Sin embargo, se ha observado una disminución en la incidencia de

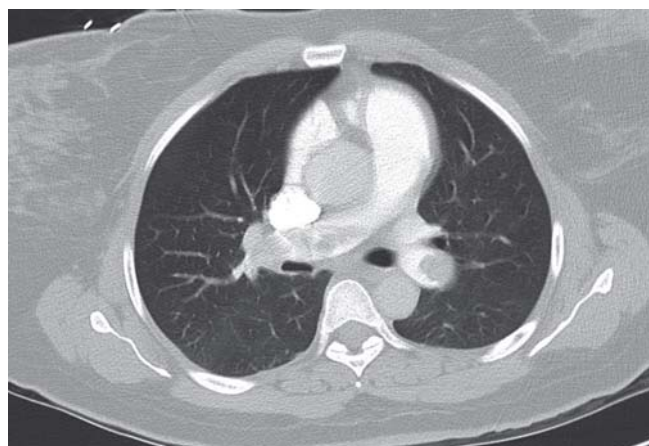


Fig. 3. Tromboembolismo pulmonar masivo bilateral (tomografía computarizada de tórax). Imagen cedida por la Dra. Aída Gutiérrez.

ETE en los pacientes hospitalizados en las últimas oleadas de la pandemia, tal vez en relación con el diagnóstico más temprano y la mejora del tratamiento y la profilaxis.

El riesgo de ETE después del alta de los pacientes hospitalizados podría ser ligeramente mayor que en otras enfermedades agudas⁷.

Se han comunicado casos de trombosis arterial, como ictus⁸, infarto de miocardio⁹ o isquemia arterial de las extremidades, que comportan un aumento de la mortalidad. Como factores de riesgo se incluyen la edad avanzada, el sexo masculino, el origen hispano, los antecedentes de arteriopatía coronaria y un dímero D superior a 230 ng/ml en el momento de la presentación.

Tratamiento

Se recomienda la anticoagulación en dosis terapéutica para la ETE documentada, del mismo modo que en personas sin

COVID-19¹⁰. Las interacciones farmacológicas de los anticoagulantes orales (tanto los antagonistas de la vitamina K —AVK—, como los de acción directa) y la facilidad del manejo de las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) durante la hospitalización en pacientes potencialmente graves o vulnerables, hacen que estas sean consideradas como tratamiento anticoagulante de elección (al menos durante las primeras semanas después del episodio trombótico). En pacientes hospitalizados por COVID-19 que recibían tratamiento anticoagulante oral previamente (fibrilación auricular, valvulopatía, ETEV, etc.), se recomienda el cambio a HBPM en dosis terapéuticas. Los pacientes dados de alta del hospital con ETEV documentada requieren un mínimo de tres meses de anticoagulación¹¹.

Trombopprofilaxis en la COVID-19

No se recomienda la trombopprofilaxis en el paciente ambulatorio con COVID-19 de rutina, salvo con factores de riesgo protrombótico importantes¹².

Sin embargo, es prioritario el uso temprano de HBPM como primera opción para la trombopprofilaxis, en ausencia de contraindicaciones, en todo paciente que precise ingreso hospitalario por COVID-19, con especial hincapié en los casos que necesiten ingreso en la UCI. Aunque existe controversia sobre las dosis (profilácticas o terapéuticas) de HBPM que deben emplearse en ausencia de ETEV para evitar la aparición de esta. Recientemente se ha demostrado un menor riesgo hemorrágico en los enfermos críticos con COVID-19 que reciben dosis profilácticas de HBPM¹¹.

La dosificación profiláctica de enoxaparina es de 40 o 30 mg por vía subcutánea (SC)/24 horas (con aclaramiento de creatinina —CrCl— mayor de 30 ml/minuto o 15 a 30 ml/minuto, respectivamente).

En general, no se recomienda la trombopprofilaxis extendida posterior al alta hospitalaria, si no existen factores de riesgo protrombótico añadidos.

Complicaciones cardíacas

Patogenia

El SARS-CoV-2 es capaz de provocar lesión miocárdica directa mediante la infección de cardiomiocitos, pericitos y fibroblastos, a través de la vía de la ECA2. El examen *post mortem* mediante hibridación *in situ* sugiere que la localización más probable del SARS-CoV-2 está en las células intersticiales o los macrófagos que invaden el tejido miocárdico. Una segunda hipótesis se centra en el exceso de citoquinas y/o en los mecanismos mediadores de anticuerpos. También es posible una infección directa de las células endoteliales ricas en receptores ECA2, con fuerte disfunción vascular, como consecuencia de una inflamación endotelial difusa¹³.

Manifestaciones clínicas

Miocarditis. La infección por SARS-CoV-2, sobre todo en sus formas graves, aparentemente induce una agresión al miocardio y miocarditis, que representa un factor de riesgo independiente de mortalidad.

Miocardopatía por estrés. Se ha documentado una miocardopatía por estrés (takotsubo) en pacientes con COVID-19^{14,15}. Además, algunos informes de casos de miocarditis clínicamente sospechada que complican la COVID-19 han descrito una recuperación marcada de la función sistólica del ventrículo izquierdo (VI) en cuestión de días, lo que sugiere una miocardopatía por estrés o miocarditis fulminante.

Arritmias cardíacas. Las arritmias cardíacas, incluidas la fibrilación auricular de inicio reciente, el bloqueo cardíaco y las arritmias ventriculares también son frecuentes, y ocurren en el 8,6% de los pacientes ingresados¹⁴, debido a la presentación de anomalías metabólicas, hipoxemia y acidosis durante la infección. En los pacientes con taquiarritmia maligna y troponinas elevadas, es importante considerar la presencia de miocarditis.

Síndrome coronario agudo. Existe un amplio rango (de 4,2% al 25%) de prevalencia de síndrome coronario agudo (SCA)¹⁶, especialmente en pacientes ingresados en la UCI.

Insuficiencia cardíaca aguda. En pacientes con cardiopatía preexistente (por ejemplo, arteriopatía coronaria o cardiopatía hipertensiva), puede precipitarse una insuficiencia cardíaca aguda por estrés hemodinámico agudo (por ejemplo, *corpulmonale* agudo) o lesión miocárdica aguda (por ejemplo, infarto de miocardio agudo, miocardopatía por estrés, tormenta de citocinas y otras posibles etiologías descritas anteriormente)¹⁷.

Diagnóstico y tratamiento

Es preciso realizar una evaluación cardíaca dirigida en los pacientes seleccionados, que incluye la valoración clínica y la realización y monitorización electrocardiográfica, con determinación de enzimas miocárdicas (niveles de troponina y NT-proBNP). Tanto con fines diagnósticos, como para verificar la evolución y observar la respuesta a las medidas terapéuticas, son fundamentales las pruebas de imagen, a saber: ecocardiograma y resonancia magnética cardíaca. En caso de sospechar SCA, la angiografía coronaria percutánea puede ser la prueba de elección, dadas sus implicaciones diagnósticas y terapéuticas (angioplastia e implantación de *stents* coronarios) en esta patología.

La miocardopatía por estrés, descrita en ciertos pacientes con COVID-19, se presenta comúnmente con características similares a las del SCA, por lo que el diagnóstico diferencial entre ambas entidades generalmente requiere la realización de una angiografía coronaria¹⁸.

Los pacientes con miocarditis suelen tener una evolución favorable con tratamiento antiinflamatorio y colchicina, y en casos de miocarditis grave puede ser necesaria la administración de corticoides.

En general, las directrices sobre el manejo diagnóstico y terapéutico de las diversas complicaciones cardíacas potencialmente asociadas con la COVID-19 no difieren de las recomendaciones aplicadas a la población sin infección por el SARS-CoV-2. Las connotaciones relacionadas con el riesgo de transmisión viral obligan a establecer unos criterios de

restricción relativa en la indicación de las pruebas de imagen, especialmente las de carácter intervencionista. Es preciso sopesar en cada caso la aplicabilidad de las correspondientes medidas de aislamiento, y evaluar cuidadosamente la gravedad y perspectivas pronósticas en cada paciente.

Complicaciones neurológicas

Patogenia

Los mecanismos subyacentes de las complicaciones neurológicas en pacientes con COVID-19 son diversos y, en algunos casos, multifactoriales. Otros coronavirus tienen capacidades neuroinvasivas y neurotrópicas conocidas. La invasión viral directa del parénquima neural es una posibilidad; el SARS-CoV-2 puede acceder al sistema nervioso central (SNC) a través de la mucosa nasal, la lámina cribosa y el bulbo olfatorio o por transporte axonal retrógrado. Las células epiteliales nasales muestran la expresión más alta de ECA2 en el árbol respiratorio; esto puede explicar los síntomas de alteración del sentido del gusto o del olfato, frecuentemente comunicados retrospectivamente en la mayoría de los pacientes. Otras manifestaciones neurológicas apoyan la neurovirulencia en la COVID-19, tal vez reflejando la cascada proinflamatoria y protrombótica a raíz de la tormenta de citocinas, que afecta la vasculatura cerebral y la barrera hematoencefálica⁸.

Se plantea la posibilidad de que el SARS-CoV-2 pueda afectar crónicamente al SNC (hipótesis neurodegenerativa). La respuesta inflamatoria provocada por la infección en la fase aguda puede desencadenar o acelerar los mecanismos tempranos y subclínicos que subyacen en las primeras etapas de los trastornos neurodegenerativos¹⁹.

Manifestaciones clínicas

Hasta un 82% de los pacientes con COVID-19 tienen alguna manifestación neurológica. Los síntomas más comunes incluyen dolor de cabeza (37%) y anosmia o ageusia (26%). Los síndromes neurológicos más prevalentes son encefalopatía aguda (49%), coma (17%) y accidente cerebrovascular (6%), mientras que la meningitis y/o encefalitis son raras (0,5%)²⁰.

Las manifestaciones neurológicas se clasifican en tres categorías:

Manifestaciones en el sistema nervioso central. El SARS-CoV-2 puede causar encefalitis, enfermedad cerebrovascular o encefalopatía toxicometabólica y presentarse con trastornos del nivel de conciencia. En autopsias de pacientes con COVID-19 se han encontrado signos de edema cerebral.

La encefalopatía es un factor de riesgo de mal pronóstico. Se ha demostrado que los pacientes hospitalizados con COVID-19 y encefalopatía tienen ingresos más prolongados, mayor deterioro funcional al alta hospitalaria y una tasa de mortalidad a 30 días más alta en comparación con aquellos sin encefalopatía²¹.

Asimismo, la enfermedad cerebrovascular tanto isquémica como hemorrágica se ha comunicado en pacientes con COVID-19 en el 6% y 0,5% respectivamente, con una mortalidad intrahospitalaria del 34%. Este hallazgo podría refle-

jar una mayor gravedad del accidente cerebrovascular y/o una mayor comorbilidad de las complicaciones respiratorias y otras complicaciones sistémicas de la COVID-19.

Por otro lado, la relación entre COVID-19 y las convulsiones es menos clara, encontrándose únicamente en un 0,5% de los pacientes²².

Manifestaciones en el sistema nervioso periférico. Se ha informado que la anosmia y la disgeusia son síntomas tempranos comunes en pacientes con COVID-19, y pueden preceder a las manifestaciones pulmonares. En un estudio multicéntrico europeo²³, en el 33% de los pacientes afectados que habían recuperado la función olfativa, la duración media de los síntomas fue de ocho días. El 83% informó de una recuperación completa a una media de 37 días desde el inicio de los síntomas. En 51 pacientes con anosmia que se sometieron a pruebas olfativas objetivas, se notificó una recuperación completa a los 48 meses en el 84% y el 96%, respectivamente²⁴.

Se han comunicado casos aislados de síndrome de Guillain-Barré (SGB) y de síndrome de Miller Fisher, además de polineuritis craneal²⁵.

Manifestaciones musculares. Puede observarse la aparición de daño muscular en el 20% de los pacientes, generalmente en el contexto de enfermedad grave. Se manifiesta por dolor muscular con niveles elevados de creatina-quinasa (CK), lo que sugeriría miopatía y rabdomiolisis secundarias a la infección por el SARS-CoV-2. Sin embargo, no se ha podido aislar el virus en el tejido muscular²².

Evaluación y tratamiento

En los pacientes con encefalopatía difusa persistente es preciso descartar la participación de medicamentos sedantes, hipoxemia u otros factores sistémicos. Los pacientes con signos neurológicos focales deben evaluarse con neuroimagen, que puede incluir resonancia magnética. En otros pacientes puede requerirse la realización de electroencefalografía para excluir convulsiones subclínicas, y examen del líquido cefalorraquídeo para descartar la infección del SNC.

El tratamiento sintomático de los pacientes con encefalopatía es el mismo que el de otros pacientes sin COVID-19. Los glucocorticoides u otras terapias inmunomoduladoras no deben considerarse opciones terapéuticas de rutina.

En los pacientes con accidente cerebrovascular isquémico, es preciso identificar el mecanismo subyacente mediante estudios de neuroimagen y de evaluación cardíaca, y es fundamental descartar un posible estado de hipercoagulabilidad, frecuente en los pacientes con COVID-19.

El tratamiento de estos pacientes incluye una posible terapia trombolítica y de reperfusión, o trombectomía mecánica, como en cualquier paciente con accidente cerebrovascular⁸. Puede haber un mayor riesgo de reoclusión después de la recanalización inicial, potencialmente relacionado con la hipercoagulabilidad asociada con la infección viral. Si existe indicación inequívoca de anticoagulación, puede ser razonable su inicio temprano, dado el alto riesgo trombótico observado en pacientes con COVID-19, siempre que el riesgo de sangrado sea tolerable.

Complicaciones digestivas

Patogenia

La ECA2 se expresa de forma intensa en los enterocitos a nivel proximal y distal²⁶, permitiendo potencialmente la entrada del SARS-CoV-2 a través del tracto gastrointestinal y bloqueando el papel modulador de dicha enzima, que puede ser responsable de la aparición de diarrea. Se ha demostrado la tinción intracelular de la proteína de la nucleocápside viral y la expresión de ECA2 en las células epiteliales del duodeno, estómago y recto humanos.

Manifestaciones clínicas

Clínica gastrointestinal. La prevalencia de los síntomas gastrointestinales es mayor en los pacientes con enfermedad grave frente al resto (17% frente a 12%, respectivamente). El síntoma más frecuente es la anorexia (27%), seguido de diarrea (12%), náuseas/vómitos (10%) y dolor abdominal (9%)²⁷.

La diarrea en pacientes infectados con SARS-CoV-2 puede durar entre 1 y 14 días. No obstante, siempre debe descartarse la posible contribución del uso de fármacos u otras comorbilidades.

Los pacientes con síntomas digestivos que requieren hospitalización suelen presentar una duración más prolongada de la enfermedad con respecto al resto (9,0 días frente a 7,3 días, respectivamente). El 47% de casos infectados con SARS-CoV-2 presentan síntomas respiratorios asociados a los digestivos, y solo el 3% de los casos presentan una clínica gastrointestinal aislada.

Manifestaciones hepáticas. Hasta el 40% de los pacientes pueden presentar elevación de las transaminasas (GOT, GPT) o bilirrubina²⁸. Además, estas alteraciones son más frecuentes en los pacientes críticos con respecto al resto (67,4% frente a 34,1%, respectivamente).

Colecistitis aguda. Se ha documentado ampliamente en pacientes con COVID-19, especialmente en aquellos con enfermedad crítica²⁹. Suele ser colecistitis alitiásica y su patogenia es incierta.

Pancreatitis aguda. Se ha notificado también con mayor frecuencia en pacientes con enfermedad crítica. Puede progresar a pancreatitis necrotizante, que requiere drenaje percutáneo, endoscópico o quirúrgico. Se postula que la pancreatitis aguda en estos casos es causada por una infección viral directa, pero aún no existen evidencias suficientes³⁰.

Íleo e intolerancia a la alimentación. Se ha observado aproximadamente en la mitad de los pacientes en estado crítico ingresados en la UCI. Es probable que su mecanismo sea multifactorial, sobre todo en relación con la administración de altas dosis de sedantes y opioides, requeridos para mantener la ventilación mecánica. Sin embargo, no se puede excluir una posible participación directa del SARS-CoV-2³¹.

Pseudoobstrucción colónica aguda. Se ha documentado la aparición de un síndrome colónico en el paciente grave con

COVID-19, caracterizado por distensión grave sin obstrucción distal, similar a la pseudoobstrucción colónica aguda o síndrome de Ogilvie³¹. Se han observado casos clínicos de colitis hemorrágica y colitis isquémica, en ocasiones con descripción histopatológica de microangiopatía y/o colitis infecciosa.

Isquemia mesentérica. Es la complicación gastrointestinal más grave notificada en pacientes con COVID-19. Se ha descrito una incidencia del 4% en estudios de cohortes de pacientes con COVID-19 en estado crítico³¹.

Evaluación y tratamiento

Alteración del perfil hepático. En casos de elevación de transaminasas, revisar el historial de medicamentos, incluidas las terapias para pacientes ambulatorios y los nuevos medicamentos administrados durante la hospitalización, en busca de fármacos potencialmente hepatotóxicos. Obtener serologías para infección por virus de la hepatitis A, B y C.

Si se sospecha una obstrucción biliar (elevación de bilirrubina, GGT, fosfatasa alcalina) o trombosis venosa (ascitis de nueva aparición o descompensación aguda de enfermedad hepática establecida), deben realizarse estudios de imagen (ecografía con imagen Doppler o por resonancia magnética). La mayoría de las manifestaciones hepáticas relacionadas con SARS-CoV-2 son leves y solo necesitan una estrecha vigilancia sin intervención.

Colecistitis aguda. Confirmada mediante ecografía, en pacientes con COVID-19 críticamente enfermos, el tratamiento inicial debe ser la administración de antibióticos y la posible colecistostomía percutánea. La colecistectomía se reserva para los pacientes que no responden al drenaje percutáneo.

Pancreatitis aguda e íleo. En pacientes con COVID-19 se tratan de la misma forma que en pacientes sin COVID.

Pseudoobstrucción colónica. Cuando se encuentra una pseudoobstrucción colónica en la UCI, y si el paciente permanece estable sin evidencia de empeoramiento de la sepsis o *shock*, se recomienda el manejo conservador con optimización de electrolitos y de la situación clínica general, descompresión colónica con sonda rectal o colonoscopia, y disminuir o suspender cualquier medicación que pueda potenciar el íleo paralítico (por ejemplo, opioides, sedantes). En un pequeño número de pacientes, la distensión puede progresar a necrosis y perforación de la pared colónica, precisando intervención quirúrgica³².

Isquemia mesentérica. La tomografía computarizada abdominopélvica puede demostrar un engrosamiento de la pared intestinal, neumatosis y/o aire venoso portal. A menudo se requiere la intervención quirúrgica para el examen y la resección del intestino. Cuando se sospecha una enfermedad tromboembólica arterial proximal, es precisa la angiografía endovascular o la trombectomía abierta.

Por otro lado, las pautas actuales de múltiples sociedades científicas proponen evitar o reconsiderar los procedimientos

tos de endoscopia digestiva diagnóstica por razones no urgentes durante la pandemia de la COVID-19.

Complicaciones renales

Patogenia

Cabe destacar varios posibles mecanismos:

1. El SARS-CoV-2 puede infectar directamente las células renales, posibilidad respaldada por los hallazgos histopatológicos y la presencia de receptores la ECA2.

2. La demostración de endotelitis linfocítica en el riñón sugiere que la disfunción microvascular es secundaria al daño endotelial.

3. La tormenta de citoquinas puede tener un papel importante en la inmunopatología de la insuficiencia renal aguda (IRA).

4. Finalmente, aunque la proteinuria no es una manifestación típica de IRA, puede producirse macroalbuminuria transitoria secundaria a disfunción endotelial o lesión directa de los podocitos¹.

Manifestaciones clínicas

La IRA es una complicación frecuente de la COVID-19 y se asocia con un incremento de la mortalidad³³. En un estudio con 3993 pacientes hospitalizados con COVID-19³³, la IRA se produjo en 1835 (46%) pacientes, de los cuales 347 (19%) requirieron diálisis. Las proporciones con IRA en estadios 1, 2 o 3 fueron del 39%, 19% y 42%, respectivamente³⁴. Además, se ha informado de hematuria en casi la mitad de los pacientes con COVID-19 y proteinuria hasta en el 87% de los pacientes críticos. La hipercalcemia y la acidosis son anormalidades electrolíticas comunes asociadas con la alta renovación celular observada en pacientes con COVID-19, incluso entre pacientes sin IRA.

Está creciendo la prevalencia de la COVID-19 en los pacientes con enfermedad renal terminal y en los receptores de trasplante de riñón, con tasas de mortalidad más altas que las observadas en la población general.

Tratamiento

Las pautas recomiendan una estrategia conservadora de reanimación con líquidos, aunque se reconoce que la base de evidencia de apoyo es débil. Un aumento dramático en la necesidad de terapia de remplazo renal (TRR) en pacientes críticos puede requerir una planificación adecuada de los recursos.

El estado protrombótico ya comentado con anterioridad plantea desafíos adicionales en el inicio y mantenimiento de los circuitos extracorpóreos necesarios para la TRR. En ausencia de contraindicaciones, los pacientes con COVID-19 pueden requerir anticoagulación sistémica durante la TRR.

Complicaciones endocrinometabólicas

Patogenia

La presencia de diabetes no solo podría actuar como factor de riesgo para el desarrollo de una COVID-19 más grave, sino que también la infección por COVID-19 en un pacien-

te previamente euglucémico podría provocar un estado inflamatorio sostenido que cause hiperglucemia de estrés y posteriormente conduzca al desarrollo de diabetes.

Los niveles de citocinas sustancialmente elevados pueden condicionar alteraciones en la función de las células β pancreáticas y su apoptosis y, en consecuencia, una disminución de la producción de insulina y cetosis. Se ha informado, aunque de manera inconsistente, de la expresión de ECA2 en el páncreas endocrino. Otros factores no específicos incluyen una respuesta inmune alterada y un aumento en las hormonas contrarreguladoras, que promueven la producción de glucosa hepática, una disminución de la secreción de insulina, cetogénesis y resistencia a la insulina.

Epidemiología y manifestaciones clínicas

En un informe de los CDC (*Centers for Disease Control*) de EE. UU., el 24% de los pacientes hospitalizados por COVID-19 y el 32% de los pacientes ingresados en la UCI tenían diabetes mellitus subyacente, y se ha observado una asociación de la misma con enfermedad grave y muerte.

Además, los pacientes hospitalizados con COVID-19 han exhibido una variedad de anormalidades en el metabolismo de la glucosa, incluyendo descompensación hiperglucémica, cetoacidosis euglucémica y cetoacidosis diabética clásica³⁵. En un estudio retrospectivo, un 6,4% de los 658 pacientes hospitalizados por COVID-19 presentó cetosis en ausencia de fiebre o diarrea. De estos, el 64% no tenía diabetes subyacente³⁶ (con un nivel promedio de hemoglobina A1c del 5,6%). Sobre la glándula tiroidea, se han observado casos de tiroiditis subaguda con tirotoxicosis clínica semanas después de la resolución de los síntomas respiratorios. Se han descrito casos aislados de hiponatremia asociada a COVID-19.

Consideraciones de manejo

En pacientes con COVID-19 que presenten hiperglucemia y/o cetoacidosis debe evaluarse La HbA1C, para identificar una posible diabetes no diagnosticada, o esclarecer si se trata de una descompensación hiperglucémica de estrés o metaesteroidea por el tratamiento hospitalario. El manejo de la cetoacidosis diabética plantea un riesgo adicional de exposición para el personal sanitario, por la necesidad de controles horarios de glucosa capilar, mientras los pacientes reciben una perfusión de insulina.

Complicaciones cutáneas

Patogenia

Como mecanismos potenciales para las manifestaciones cutáneas relacionadas con la COVID-19 se contempla la respuesta de hipersensibilidad inmune al ARN del SARS-CoV-2, el síndrome de liberación de citocinas, el depósito de microtrombos y la vasculitis. En ocasiones se han detectado pequeños trombos en los vasos de la dermis.

Manifestaciones clínicas y tratamiento

La naturaleza pleomorfa de las manifestaciones cutáneas asociadas a COVID-19 permite distinguir los siguientes seis patrones clínicos principales³⁷ (fig. 4).



Fig. 4. Diferentes patrones de manifestaciones cutáneas en la COVID-19. Imágenes cedidas por la Dra. Ana Rodríguez-Villa Lario.

Erupción urticariforme. Representa el 11,9% de las manifestaciones cutáneas observadas. Las lesiones de urticaria asociadas con fiebre son signos tempranos o incluso prodromicos de COVID-19, en ausencia de síntomas respiratorios.

Manejo: los corticosteroides sistémicos en dosis bajas, combinados con antihistamínicos no sedantes, pueden ayudar a controlar la hiperactividad del sistema inmunológico y paliar los síntomas.

Erupción eritematosa/maculopapular/morbiliforme confluente. Las erupciones maculopapulares representan el 47% de todas las manifestaciones cutáneas. El eritema macular, los exantemas morbiliformes y las lesiones papuloescamosas se localizan predominantemente en el tronco y las extremidades, a veces confluentes, y se asocian con prurito en la mayoría de los casos. Estas lesiones ocurren con mayor frecuencia después del inicio de los síntomas sistémicos de COVID-19.

El tratamiento varía según la gravedad del cuadro clínico. Los corticosteroides tópicos pueden ser suficientes en la mayoría de los casos, y los corticosteroides sistémicos merecen ser administrados solo en presentaciones más graves y generalizadas.

Exantema papulovesicular. Su prevalencia varía entre el 5% y el 18% de las lesiones cutáneas. Se encontraron dos patrones morfológicos diferentes: un patrón polimórfico generalizado, más común y consistente en pequeñas pápulas, vesículas y pústulas de diferentes tamaños, y un patrón localizado, menos frecuente y consistente en lesiones monomórficas, generalmente involucrando la región torácica media, abdominal superior o la espalda. Las lesiones cutáneas aparecen en promedio 3 días después del inicio de los síntomas sistémicos y curan a los 8 días, sin secuelas cicatriciales.

No existen tratamientos estandarizados, y suele autolimitarse en un corto período de tiempo. Por lo tanto, se puede recomendar una estrategia de «esperar y ver».

Patrón acral similar al sabañón. Se describen como placas eritematosas violáceas que afectan predominantemente a los pies y, en menor medida, a las manos. Suelen acompañarse de dolor, sensación de ardor y prurito. A diferencia de otros hallazgos cutáneos relacionados con la COVID-19, las lesiones acrales similares a los sabañones tienden a afectar principalmente a pacientes sin síntomas sistémicos.

Dada su tendencia a curar espontáneamente, se puede sugerir también una actitud expectante.

Livedo reticular/racemosa. Las lesiones de tipo livedo reticular/racemosa representan el 2,5% de las manifestaciones cutáneas. Son lesiones con un patrón reticulado de flujo sanguíneo lento, con la consiguiente desaturación de la sangre y decoloración cutánea azulada.

El tratamiento varía según la gravedad del cuadro clínico. Los corticosteroides tópicos pueden ser suficientes en la mayoría de los casos, y los corticosteroides sistémicos merecen ser administrados solo en presentaciones más graves y generalizadas.

Patrón «vasculítico» purpúrico. Estas lesiones representan el 8,2% de las manifestaciones cutáneas. Se ha sugerido que las lesiones purpúricas ocurren con mayor frecuencia en pacientes ancianos con COVID-19 grave, y probablemente son las manifestaciones cutáneas asociadas con la tasa más alta de mortalidad. Las lesiones vasculíticas pueden evolucionar a ampollas hemorrágicas. En los casos más graves, puede observarse una necrosis aguda extensa y asociada con coagulopatía grave.

Los corticosteroides tópicos se han utilizado con éxito para tratar casos leves. Los casos con lesiones necrótico-ulcerativas y presentación generalizada pueden tratarse con corticosteroides sistémicos.

Complicaciones oculares

La única complicación oftalmológica por el SARS-CoV-2, confirmada y publicada hasta la fecha ha sido la conjuntivitis³⁸. Se han descrito series de casos de parálisis oculomotoras y una posible retinopatía.

La conjuntivitis puede aparecer de forma aislada, como pródromo de la infección respiratoria o tras el comienzo de la clínica sistémica. La prevalencia en los diferentes estudios suele ser baja (4,68%). El tiempo de evolución de la clínica ocular también es variable, habiéndose descrito remisiones entre 5 y 20 días. No existe un tratamiento específico.

Manejo

Es factible la transmisión del virus a través de la superficie ocular, al tratarse de un microambiente expuesto y conectado con la vía respiratoria a través del conducto nasolacrimal.

Estos pacientes suponen un riesgo de contagio principalmente a través de las manos, después de tocarse la cara o frotarse los ojos. Por ello, además de las ya multirrecomendadas medidas de seguridad, se aconseja emplear gafas protectoras en la práctica clínica.

TABLA 2

Síndrome post-COVID-19. Manifestaciones clínicas

Órgano/sistema implicado	Síntomas
Respiratorio	Tos, disnea, insuficiencia respiratoria precisando oxigenoterapia crónica
Coagulación	Enfermedad tromboembólica activa/secuelas
Neuropsiquiátrico	Cefaleas, alteraciones cognitivas, trastornos del sueño Ansiedad, depresión
Corazón	Palpitaciones, dolor torácico
Riñón	Enfermedad renal crónica
Locomotor	Debilidad, mialgias, cansancio
Piel y fáneras	Caída del cabello

Síndrome post-COVID-19

Además de las manifestaciones sistémicas descritas, más allá de las 12 semanas desde el comienzo de los síntomas de la enfermedad, pueden persistir o surgir manifestaciones post-agudas tardías o crónicas (tabla 1). Los síntomas de este denominado «síndrome post-COVID-19» se enmarcan dentro de la afectación de los distintos órganos y sistemas (tabla 2) y pueden persistir durante meses.

Como mecanismos patogénicos se invocan:

1. Activación de los monocitos, con respuesta inmune persistente.
2. Activación de los mastocitos, con la consiguiente liberación de mediadores proinflamatorios.
3. Existencia de secuelas sufridas sobre los distintos órganos durante las fases previas de la enfermedad, como consecuencia de esta o de los tratamientos requeridos³⁹.

Se precisa la puesta en marcha de recursos para atender a esta población de pacientes con enfermedad crónica a menudo multisistémica, y cuya duración y pronóstico se desconocen en la actualidad.

Complicaciones en el embarazo**Patogenia**

La entrada del SARS-CoV-2 al espacio intracelular depende del receptor de la ECA2 y de la serina proteasa TMPRSS2, que se coexpresan mínimamente en la placenta. Esto puede explicar la aparición poco frecuente de infección placentaria por SARS-CoV-2 y la transmisión fetal. Sin embargo, el virus podría llegar al feto como resultado de una lesión isquémica de la placenta que comprometa la barrera sincitiotrofolasto, sin requerir una infección de células placentarias⁴⁰.

Epidemiología

Parece que el embarazo no aumenta la susceptibilidad a la infección por el SARS-CoV-2, sin embargo, aunque la mayoría (más de 90 %) de las mujeres embarazadas infectadas se recuperan sin ser hospitalizadas, puede ocurrir un rápido deterioro clínico, y las pacientes embarazadas sintomáticas tienen un mayor riesgo de enfermedad grave y muerte en comparación con las mujeres no embarazadas sintomáticas en edad reproductiva⁴¹. Los factores de riesgo de enfermedad

grave y muerte en el embarazo incluyen mayor edad (especialmente 35 o más años), obesidad y comorbilidades médicas preexistentes (en particular hipertensión y diabetes, o más de una comorbilidad). Además, en las pacientes con COVID-19 se incrementa el riesgo de preeclampsia, preeclampsia con características graves, eclampsia y síndrome HELLP.

No está claro el momento de transmisión vertical (en el útero, durante el parto, en el período posnatal temprano).

El riesgo de un resultado adverso del embarazo aumenta en pacientes sintomáticas, especialmente aquellas con enfermedad grave o crítica. Las pacientes con infecciones asintomáticas parecen tener resultados similares a las que no padecen COVID-19, excepto por un mayor riesgo de preeclampsia.

La incidencia de muerte fetal intrauterina fue similar entre las mujeres con o sin infección por el SARS-CoV-2, cuando estas ingresaron para el trabajo de parto y el parto. Además, parece que no aumenta la frecuencia de aborto espontáneo, aunque los datos son limitados.

Manejo

La evaluación de las pacientes hospitalizadas con COVID-19 es similar a la de las pacientes no embarazadas. El tratamiento para pacientes con necesidad de oxígeno suplementario se realizará con dexametasona 6 mg/día. Además, el uso de remdesivir parece ser seguro. En cuanto a tocilizumab, se dispone de información mínima sobre el riesgo de embarazo. Las decisiones sobre la administración de tocilizumab durante el embarazo deben ser siempre consensuadas, considerando el beneficio potencial para la madre y la falta de información sobre los riesgos fetales⁴².

Decisiones sobre el momento del parto:

1. Para la mayoría de las pacientes con menos de 39 semanas de gestación, con COVID-19 no grave, que también tienen complicaciones médicas/obstétricas (por ejemplo, rotura de membranas antes del trabajo de parto, preeclampsia), el momento del parto se determina, en general, por los protocolos habituales.

2. Enfermedad grave/crítica: para las pacientes con enfermedad grave, hay varios aspectos a considerar, y el momento del parto debe individualizarse.

3. Enfermedad grave, no intubada: algunos expertos abogan por considerar el parto en embarazos de más de 32-34 semanas en el contexto de un empeoramiento del estado. El fundamento es que el parto se realice antes de que la situación pulmonar empeore y la hipoxemia materna continua ponga al feto en riesgo. La mayoría de los expertos no abogan por el parto antes de las 32 semanas, aunque la situación materna puede empeorar en la segunda semana, dada la morbilidad conocida de los recién nacidos muy prematuros.

4. Enfermedad grave/crítica e intubada: el momento del parto de la paciente embarazada, hospitalizada, intubada y gravemente enferma por COVID-19 es un desafío. Después de 32 a 34 semanas, algunos expertos proponen la inducción del parto si la paciente está estable, para evitar problemas relacionados con el embarazo si la condición materna se deteriora posteriormente, pero esto podría exacerbar la condición materna. Otros consideran el parto solo en pacientes con insuficiencia respiratoria hipoxémica refractaria o empeoramiento de una enfermedad crítica.

5. Entre la viabilidad fetal y menos de 30 a 32 semanas, siempre que la condición materna permanezca estable o mejore, generalmente se sugiere el apoyo materno continuo con monitorización fetal para evitar la morbilidad/mortalidad neonatal y posiblemente la morbilidad materna por parto prematuro yatrogénico. En algunas situaciones (por ejemplo, Insuficiencia respiratoria refractaria relacionada con COVID-19), puede ser necesaria la oxigenación mediante membrana extracorpórea (ECMO) de la madre.

Complicaciones en niños

Patogenia

Las posibles razones de las manifestaciones menos graves de COVID-19 en niños incluyen la evolución de la expresión de ECA2 y la inmunidad de las células T, así como el desarrollo de un entorno de citocinas proinflamatorio con la edad. También se ha planteado la hipótesis de una posible competencia entre SARS-CoV-2 y otros virus preexistentes que son comunes en la mucosa respiratoria de los niños pequeños. Por el contrario, en los neonatos, el aumento de la expresión de la ECA2 alrededor del nacimiento, antes de su posterior disminución, y una capacidad reducida de las células T para combatir las infecciones virales al nacer pueden ser responsables de la susceptibilidad a la COVID-19 grave en este grupo de edad⁴³.

Epidemiología y presentación clínica

La COVID-19 afecta a niños de todos los grupos de edad, según los estudios actuales. Las manifestaciones clínicas más comunes de los pacientes pediátricos con COVID-19 fueron fiebre (51%) y tos (41%), que fueron menos frecuentes que la fiebre (78,0-92,8%) y la tos en adultos. La frecuencia de la enfermedad grave es de un 7% en niños con COVID-19, mucho menor que en adultos (25,6%). El porcentaje de niños asintomáticos con COVID-19 fue del 20%, dato de interés con vistas a controlar la pandemia. Por otro lado, se ha descubierto el desarrollo de un *shock* inflamatorio severo que tiene características similares a la enfermedad de Kawasaki atípica o el síndrome de *shock* tóxico. Este cuadro se ha definido como síndrome inflamatorio multisistémico en niños (MIS-C), con los siguientes criterios diagnósticos: edad menor de 21 años, fiebre, marcadores analíticos de inflamación y evidencia de enfermedad clínica grave que requiere hospitalización, con dos o más órganos afectados, en el contexto de infección actual o reciente por SARS-CoV-2. Si no se trata, la enfermedad de Kawasaki puede provocar aneurismas coronarios en el 25% de los pacientes⁴⁴.

Tratamiento

La mayoría de los pacientes con MIS-C requieren soporte vasopresor, y pocos precisan soporte circulatorio mecánico. Debido a algunas similitudes con la enfermedad de Kawasaki, las estrategias de tratamiento han incluido inmunoglobulinas intravenosas y corticosteroides, además de ácido acetilsalicílico⁴⁴. Aunque la información sobre los beneficios y riesgos de los diferentes tratamientos en niños con COVID-19 es limitada, los fármacos más recomendados son

remdesivir, corticosteroides y tocilizumab.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

● Importante ●● Muy importante

✓ Metaanálisis ✓ Artículo de revisión
 ✓ Ensayo clínico controlado ✓ Guía de práctica clínica
 ✓ Epidemiología

1. ●● Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med.* 2020;26:1017-32.
2. Di Minno A, Ambrosino P, Calcaterra I, Di Minno MND. COVID-19 and venous thromboembolism: A meta-analysis of literature studies. *Semin Thromb Hemost.* 2020;46:763-71.
3. Morejón P. Coagulopatía y covid-19. SIAC [Internet]. Agosto, 2020. Disponible en: Coagulopatía y covid-19 – SIAC (siacardio.com)
4. Suh YJ, Hong H, Ohana M, Bompard F, Revel MP, Valle C, et al. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Radiology.* 2021;298(2):E70-E80. doi:10.1148/radiol.2020203557
5. Agbuduwe C, Basu S. Haematological manifestations of COVID-19: From cytopenia to coagulopathy. *Eur J Haematol.* 2020;105(5):540-6. doi: 10.1111/ejh.13491.
6. Franco-López A, Escribano Poveda J, Vicente Gilabert N. Tromboembolismo pulmonar en los pacientes con COVID-19. *Angiografía computarizada: resultados preliminares.* JONNPR [online]. 2020;5(6):616-30.
7. ● Cuker A, Tseng EK, Nieuwlaat R, Angchaisuksiri P, Blair C, Dane K, et al. American Society of Hematology 2021 guidelines on the use of anticoagulation for thromboprophylaxis in patients with COVID-19. *Blood Adv.* 2021;5:872.
8. ●● Elkind M, Cucchiara B, Korolnik D, Rabinstein A, Kasner S, Goddeau R. COVID-19: Neurologic complications and management of neurologic conditions [Internet]. Uptodate 2021 [Consultado 19 Ago 2021]. Disponible en: <https://www.uptodate.com>
9. Case BC, Yerasi C, Forrestal BJ, Shea C, Rappaport H, Medranda GA, et al. Clinical impact and predictors of troponin elevation in patients with COVID-19. *Cardiovasc. Revasc Med.* 2021. 33:41-4. doi: 10.1016/j.carrev.2021.03.002.
10. Rosovsky RP, Grodzin C, Channick R, Davis GA, Giri JS, Horowitz J, et al; PERT Consortium. Diagnosis and treatment of pulmonary embolism during the coronavirus disease 2019 pandemic: A position paper from the national PERT Consortium. *Chest.* 2020;158(6):2590-601. doi: 10.1016/j.chest.2020.08.2064.
11. ●● Cuker A, Peyvandi F, Leung L, Tirnauer J. COVID-19: Hypercoagulability [Internet]. Uptodate 2021 [Consultado 19 Ago 2021]. Disponible en: <https://www.uptodate.com>
12. Piera Carbonell A, Frías Vargas M, García Vallejo O, García Lerín A, Cabrera Ferriols MA, Peiró Morant J, et al. COVID-19 y tromboprolifaxis: recomendaciones para nuestra práctica clínica en Atención Primaria [COVID-19 and thromboprophylaxis: Recommendations for our clinical practice in Primary Care]. *Semergen.* 2020;46(7):479-86.

13. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020;395(10234):1417-8. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
14. Linschoten M, Peters S, van Smeden M, Jewbali LS, Schaap J, Stiebelink HM, et al; CAPACITY-COVID collaborative consortium. Cardiac complications in patients hospitalised with COVID-19. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2020;9(8):817-23.
15. Cordero Q, Escuadra M. Miocarditis, evaluación por imagen. *Cardioimagen*. 2018. Disponible en: <http://cardioacademic.org.mx/cardioimagen/tema-mes/item/95-tema-del-mes-miocarditis-evaluacion-por-imagen>
16. ●● Caforio A, Mancini D, Yeon S. **COVID-19: Cardiac manifestations in adults [Internet]. Uptodate 2021 [Consultado 19 Ago 2021]. Disponible en: <https://www.uptodate-com>**
17. Singh A, Zaheer S, Kumar N, Singla T, Ranga S. Covid19, beyond just the lungs: A review of multisystemic involvement by Covid19. *Pathol Res Pract*. 2021;224:153384. doi:10.1016/j.prp.2021.153384
18. ●● Caforio A, Mancini D, Yeon S. **COVID-19: Evaluation and management of cardiac disease in adults [Internet]. Uptodate 2021 [Consultado 25 Ago 2021]. Disponible en: <https://www.uptodate-com>**
19. De Felice FG, Tovar-Moll F, Moll J, Munoz DP, Ferreira ST. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and the central nervous system. *Trends Neurosci*. 2020;43(6):355-7. doi: 10.1016/j.tins.2020.04.004.
20. Chou SH, Beghi E, Helbok R, Moro E, Sampson J, Altamirano V, et al. Global incidence of neurological manifestations among patients hospitalized with COVID-19-a report for the GCS-NeuroCOVID Consortium and the ENERGY Consortium. *JAMA Netw Open*. 2021;4:e2112131.
21. Liotta EM, Batra A, Clark JR, Shlobin NA, Hoffman SC, Orban ZS, et al. Frequent neurologic manifestations and encephalopathy-associated morbidity in Covid-19 patients. *Ann Clin Transl Neurol*. 2020;7(11):2221-30. doi:10.1002/acn3.51210
22. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020;77(6):683-90. doi:10.1001/jamaneurol.2020.1127
23. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodriguez A, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2020;277:2251.
24. Renaud M, Thibault C, Le Normand F, McDonald EG, Gallix B, Debry C, V et al. Clinical outcomes for patients with anosmia 1 year after COVID-19 diagnosis. *JAMA Netw Open*. 2021;4(6):e2115352. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.15352
25. Zuberbühler P, Conti ME, León-Cejas L, Maximiliano-González F, Bonardo P, Miquelini A, et al. Guillain-Barre syndrome associated to COVID-19 infection: a review of published case reports. *Rev Neurol*. 2021;72(6):203-12. English, Spanish. doi: 10.33588/rn.7206.2020487.
26. Hunt RH, East JE, Lanas A, Malfertheiner P, Satsangi J, Scarpignato C, et al. COVID-19 and gastrointestinal disease: Implications for the gastroenterologist. *Dig Dis*. 2021;39(2):119-39. doi: 10.1159/000512152.
27. ● Cheung KS, Hung IF, Chan PP, Lung KC, Tso E, Liu R, et al. **Gastrointestinal manifestations of SARS-CoV-2 infection and virus load in fecal samples from the Hong Kong cohort and systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2020;159(1):81-95. doi: 10.1053/j.gastro.2020.03.065.**
28. Tian D, Ye Q. Hepatic complications of COVID-19 and its treatment. *J Med Virol*. 2020;92(10):1818-24. doi: 10.1002/jmv.26036.
29. ●● Kaafarani HMA, El Moheb M, Hwabejire JO, Naar L, Christensen MA, Breen K, et al. **Gastrointestinal complications in critically ill patients with COVID-19. *Ann Surg*. 2020;272:e61.**
30. Eldaly AS, Fath AR, Mashaly SM, Elhadi M. Acute pancreatitis associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 infection: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep*. 2021;15(1):461. doi:10.1186/s13256-021-03026-7.
31. ●● Kaafarani H, Weiser M, Chen Wenliang. **COVID-19: Gastrointestinal symptoms and complications [Internet]. Uptodate 2021 [Consultado 25 Ago 2021]. Disponible en: <https://www.uptodate-com>.**
32. Gartland RM, Velmahos GC. Bowel necrosis in the setting of COVID-19. *J Gastrointest Surg*. 2020;24:2888.
33. Chan L, Chaudhary K, Saha A, Chauhan K, Vaid A, Zhao S, et al. AKI in hospitalized patients with COVID-19. *J Am Soc Nephrol*. 2021;32(1):151-60. doi:10.1681/ASN.2020050615.
34. Vargas JG, Avila N, Hurtado D, Cárdenas-Roldán J, Peña D, Ortiz G. Lesión renal aguda en COVID-19: puesta al día y revisión de la literatura [Acute kidney injury in COVID-19: update and literature review] [published online ahead of print, 2020 Nov 12]. *Acta Colomb Cuid Intensivo*. 2020. doi:10.1016/j.acci.2020.10.004
35. Pal R, Banerjee M. COVID-19 and the endocrine system: exploring the unexplored. *J Endocrinol Invest*. 2020;43:1027-31.
36. Li J, Wang X, Chen J, Zuo X, Zhang H, Deng A. COVID-19 infection may cause ketosis and ketoacidosis. *Diabetes Obes Metab*. 2020;22(10):1935-41. doi: 10.1111/dom.14057.
37. Genovese G, Moltrasio C, Berti E, Marzano A. Skin manifestations associated with COVID-19: Current knowledge and future perspectives. *Dermatology* 2021;237:1-12. doi: 10.1159/000512932
38. Pérez-Bartolomé F, Sánchez-Quirós J. Ocular manifestations of SARS-CoV-2: Literature review. *Arch Soc Esp Oftalmol (Engl Ed)*. 2021;96(1):32-40. doi: 10.1016/j.oftal.2020.07.020.
39. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med*. 2021;27:601-15.
40. WHO scientific brief. Definition and categorization of the timing of mother-to-child transmission of SARS-CoV-2. February 8, 2021 <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-mother-to-child-transmission-2021.1> [Consultado 11 Feb 2021].
41. Zambrano LD, Ellington S, Strid P, Galang RR, Oduyebo T, Tong VT, et al. Update: Characteristics of symptomatic women of reproductive age with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 Infection by Pregnancy Status - United States, January 22-October 3, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69:1641.
42. ●● Berghella V, Hughes B, Lockwood C, Barss V. **COVID-19: Pregnancy issues and antenatal care [Internet]. Uptodate 2021 [Consultado 26 Ago 2021]. Disponible en: <https://www.uptodate-com>.**
43. ●● Deville JG, Song E, Ouellette CP. **COVID-19: Clinical manifestations and diagnosis in children [Internet]. Uptodate 2021 [Consultado 19 Sep 2021]. Disponible en: <https://www.uptodate-com>.**
44. Son MBF, Friedman K. COVID-19: Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) management and outcome [Internet]. Uptodate 2021 [Consultado 18 Sep 2021]. Disponible en: <https://www.uptodate-com>.