



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“MANIFESTACIONES EXTRAPULMONARES POR LA
ENFERMEDAD COVID-19”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO
DE MÉDICO**

AUTOR: KATHERINE YARIZEL JARAMILLO ZAMBRANO

DIRECTOR: DR. JORGE ANDRÉS TORRES JERVES

CUENCA - ECUADOR

2021



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“MANIFESTACIONES EXTRAPULMONARES POR LA ENFERMEDAD
COVID-19”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO
DE MÉDICO**

AUTOR: KATHERINE YARIZEL JARAMILLO ZAMBRANO

DIRECTOR: DR. JORGE ANDRÉS TORRES JERVES

CUENCA - ECUADOR

2021

*Yo me gradúe en
los 50 años de La Cato!
... y sostuve la Universidad*

Declaratoria de Autoría y Responsabilidad



Universidad
Católica
de Cuenca

DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

CÓDIGO: F – DB – 34
VERSION: 01
FECHA: 2021-04-15
Página 1 de 1

Declaratoria de Autoría y Responsabilidad

Katherine Yarizel Jaramillo Zambrano portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0706441649**. Declaro ser el autor de la obra: **"Manifestaciones Extrapulmonares por la enfermedad Covid-19"** sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, **14 de septiembre de 2021**

F: 

Katherine Yarizel Jaramillo Zambrano

C.I. **0706441649**

Certificación del director de revisión bibliográfica



UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

Cuenca, a 04 de Sep 2021

Sr. Dr.
Julio Ojeda
RESPONSABLE DE TITULACIÓN DE LA CARRERA DE MEDICINA DE LA UCACUE

Su despacho,

De mi consideración:

Por medio del presente me permito indicar a su persona que el trabajo de grado, de título: "Manifestaciones extrapulmonares por la enfermedad COVID 19". Realizado por el estudiante Katherine Yarizel Jaramillo Zambrano, ha cumplido con las recomendaciones sugeridas por los pares revisores asignados motivo por el cual me permito sugerir se de paso a la sustentación del mismo. Con sentimientos de distinguida consideración.

Atentamente,

Dr. Jorge Andrés Torres Jerves
MÉDICO EPIDEMIÓLOGO
Senescyt: 1822-2019-213454

Dr. Jorge Torres Jerves

www.ucacue.edu.ec

RESUMEN

Antecedentes: El SARS- CoV-2 conforma la subfamilia Orthocoronavirinae responsable de enfermedades en animales y humanos, su sintomatología va de cuadros leves, moderados a severos.

Objetivo: Describir las principales manifestaciones extrapulmonares de la enfermedad COVID-19 provocada por el SARS-COV-2.

Material y Métodos: Se efectuó una revisión bibliográfica de 49 artículos, por medio de los buscadores PubMed, Wiley Online Library, National Library of Medicine, MedRxiv y Scielo desde marzo del 2020 hasta abril del 2021, seleccionando aquellos basados en los criterios de inclusión.

Resultados: Las manifestaciones extrapulmonares frecuentes por COVID-19, se presentan en los sistemas: Gastrointestinal con anorexia (78.6%) y diarrea (34%); Cardiovascular revelan arritmias (16.7%), shock (8.7%) y lesión cardiaca (7.2%); Endocrinológico estados de cetoacidosis diabética (20%) y cetosis (6.38%); Nervioso casos de ageusia (88.8%), anosmia (79.6%) y mialgias (19.13%); Inmunitario cutáneo evidencia de erupciones maculo papulares (47%); Renal la presencia de IRA (27.6%); Visual exponen sintomatología similar a la conjuntivitis (31.5%); Hematológico y Vascular ha cursado con linfopenia (83.2%) y embolia pulmonar (81%).

Conclusiones: Aparte de la fiebre y la sintomatología respiratoria, la COVID-19 a menudo presenta manifestaciones extrapulmonares, afectando a los sistemas gastrointestinal, cardiovascular, endocrinológico, nervioso, inmunitario cutáneo, renal, visual, hematológico y vascular.

Palabras Claves: "COVID 19", "CORONAVIRUS", "SIGNOS Y SÍNTOMAS", "SARS COV-2".

ABSTRACT

Background: SARS-CoV-2 comprises the Orthocoronavirinae subfamily responsible for diseases in animals and humans, its symptoms ranges from mild, moderate to severe clinical pictures.

Objective: To describe the main extrapulmonary manifestations of COVID-19 disease caused by SARS-COV-2.

Material and Methods: A literature review of 49 articles was conducted using PubMed, Wiley Online Library, National Library of Medicine, MedRxiv and Scielo search engines from March 2020 to April 2021, selecting those based on the inclusion criteria.

Results: Frequent extrapulmonary manifestations by COVID-19 occur in the systems: Gastrointestinal with anorexia (78.6%) and diarrhea (34%); cardiovascular reveal arrhythmias (16.7%), shock (8.7%) and cardiac injury (7.2%); endocrinological states of diabetic ketoacidosis (20%) and ketosis (6.38%); nervous cases of ageusia (88.8%), anosmia (79.6%) and myalgias (19.13%); immunological cutaneous evidence of maculopapular eruptions (47%); renal the presence of ARF (27.6%); visual expose symptomatology similar to conjunctivitis (31.5%); Hematological and Vascular has been with lymphopenia (83.2%) and pulmonary embolism (81%).

Conclusions: In addition to fever and respiratory symptomatology, COVID-19 often shows extrapulmonary symptoms, affecting the gastrointestinal, cardiovascular, endocrine, nervous, cutaneous immune, renal, visual, hematologic, and vascular systems.

Keywords: "COVID 19", "CORONAVIRUS", "SIGNS AND SYMPTOMS", "SARS COV 2".

ÍNDICE

Resumen.....	1
Abstract.....	2
Índice.....	3
Capítulo I.....	5
Introducción:.....	5
1.2 Pregunta de investigación.....	6
1.3 Justificación.....	7
Capítulo II.....	9
2 Objetivos.....	9
2.1 Objetivo General.....	9
2.2 Objetivo específico.....	9
Capítulo III.....	10
3 Estructura general de la investigación.....	10
3.1 Tipo de investigación.....	10
3.2 Criterios de inclusión y exclusión.....	10
3.3 Diseño y plan de investigación.....	10
3.3.1 Búsqueda de artículos publicados.....	10
3.3.2 Selección y características del estudio.....	11
3.3.3 Análisis de datos:.....	11
Capítulo IV.....	12
4 Estructura y desarrollo de contenidos.....	12
4.1 Manifestaciones Gastrointestinales.....	12
4.2 Manifestaciones Cardiovasculares.....	14
4.3 Manifestaciones Endocrinológicas.....	15
4.4 Manifestaciones Neurológicas.....	16
4.5 Manifestaciones Cutáneas.....	18
4.6 Manifestaciones Renales.....	19
4.7 Manifestaciones Visuales.....	20
4.8 Manifestaciones Hematológicas y Vasculares.....	21
Capítulo V.....	23
5.1 Discusión.....	23

5.1	Limitaciones	28
5.2	Implicaciones en la práctica clínica	28
Capítulo VI		29
6.1	Conclusiones.....	29
6.2	Recomendaciones.....	30
Capítulo VII		31
7.	Referencias bibliográficas	31
Capítulo VIII		39
8.	ANEXOS	39
8.1	Anexo N° 1.....	39
8.2	Anexo N° 2.....	40
8.3	Anexo N° 3.....	48
8.4	Anexo N° 4.....	49
8.5	Anexo N° 5.....	50
8.6	Anexo N° 6.....	52
8.7	Anexo N° 7.....	53
Capítulo IX		54
9.1	Financiamiento.....	54
9.2	Aspectos éticos.....	54
9.3	Recursos humanos	54
9.4	Cronograma de trabajo.....	54

CAPÍTULO I

INTRODUCCIÓN:

El SARS- CoV 2 conforma la subfamilia Orthocoronavirinae, causante de afecciones en animales y humanos, varios de ellos promotores de enfermedades en el sistema respiratorio, que van de un simple resfriado a casos complejos como el «síndrome respiratorio agudo severo (SRAS)» y el «síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS)» (1).

«El coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV)» apareció en el año 2002, en Guangdong, provincia de China y se propagó a diversos países del Sudeste Asiático, Norteamérica, Europa y Sudáfrica; esta epidemia tuvo su último caso reportado en septiembre del año siguiente, con una mortalidad del 9.6% (2).

Su transmisión principal se realiza de una persona infectada a otra por gotitas que se producían al toser, por contacto directo al entrelazar las manos o al tocar superficies contaminadas. Es importante señalar que el equipo de salud también se encontraba en un considerable peligro de contraer la enfermedad, si no realizaban correctamente las medidas de aislamiento y precaución al momento de llevar a cabo diversos procedimientos (3).

Nueve años después apareció un nuevo coronavirus en el Oriente Medio (MERS-CoV), con sintomatología inespecífica y cuadros de dificultad respiratoria aguda grave, a diferencia del anterior aún sigue circulando, alcanzado una mortalidad promedio del 35% con poco nivel de contagiosidad (3).

Una nueva variante de coronavirus hizo su aparición el 30 de diciembre del 2019, donde la Comisión de Salud Municipal y Sanidad de Wuhan (China), realizó un informe sobre la presentación de neumonía de etiología incierta en un grupo de personas, gran parte de ellos estuvieron en contacto directo a un mercado de mariscos (4).

El 8 de enero del 2020 identificaron el agente causante del brote que posteriormente se lo denominó «coronavirus de tipo 2, causante del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-COV-2)», al principio se lo designó nuevo coronavirus 2019 (4) y después, el 11 de febrero, la «Organización Mundial de la Salud (OMS)» le dio la asignación oficial de enfermedad por coronavirus «COVID-19» (5).

El 30 de enero del 2020 la OMS la consideró una emergencia sanitaria, y para el 11 de marzo del mismo año, se constituyó en una pandemia (6). El primer caso en Ecuador se presentó el 14 de febrero, tratándose de un caso procedente de España (7).

Este virus ha llegado a ser mucho más contagioso que sus antecesores, causando alteraciones en el sistema respiratorio, incluyendo neumonía y el «síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA)» (4).

Se ha observado manifestaciones extrapulmonares expresadas por la «enzima convertidora de angiotensina (ECA-2)», considerado el receptor de ingreso del coronavirus, manifestándose en múltiples sistemas: gastrointestinal, cardiovascular, endocrinológico, neurológico, inmunitario cutáneo, renal, visual, hematológico y vascular; produciendo daño endotelial, tromboinflamación, alteraciones en las respuestas inmunitarias y una mala adaptación (8).

Los primeros reportes se enfatizaron en manifestaciones exclusivamente respiratorias, debido a la presentación clínica inicial, sin embargo, comenzaron a aparecer manifestaciones diversas que involucran a otros sistemas (8).

Por ello, la finalidad de este estudio es lograr identificar y detallar las manifestaciones extrapulmonares de la enfermedad COVID-19 y de esta manera poder ejercer un diagnóstico y tratamiento oportuno.

1.2 Pregunta de investigación

¿Cuáles son las manifestaciones extrapulmonares por la enfermedad COVID-19?

1.3 JUSTIFICACIÓN

Actualmente nos encontramos cursando la pandemia por la COVID-19, caracterizada por grandes modificaciones, producto de un virus recién descubierto, asociado a alta contagiosidad y significativa mortalidad (9). Los casos confirmados superan los 140 millones y el número de muertes alrededor de los 3 millones a nivel mundial (10). En Ecuador los casos son superiores a los 410 mil, de los cuales, cerca de 14 mil son víctimas mortales (11); personas en edad avanzada y presencia de enfermedades subyacentes, poseen mayor predisposición para desarrollar COVID-19 grave (12).

El objetivo de la investigación es poder aclarar que la COVID-19 no solo se limita al sistema respiratorio, hasta el momento se han descubierto complicaciones gastrointestinales, manifestaciones cardiovasculares, anomalías endocrinológicas, afectaciones neurológicas, lesiones en la piel, disfunción renal y manifestaciones hematológicas y vasculares (8).

La sintomatología más frecuente abarca alza térmica, tos seca, fatiga, dificultad respiratoria, disfagia y mialgia (13). Las manifestaciones gastrointestinales sobre todo la náusea, vómito, malestar abdominal y diarrea, se presentan tempranamente entre el 10% y 20% de los pacientes; de esta manera, se puede mencionar que los pacientes no siempre presentan síntomas típicos de la COVID-19 al llegar al hospital, sino pueden presentar otro tipo de sintomatología, sobre todo aquellos con infección grave (14).

Por lo tanto, los médicos deben considerar la infección por SARS-CoV-2 como un diagnóstico diferencial, con la finalidad de evitar un diagnóstico tardío o erróneo; para no centrarse en un solo aspecto, sino tener una visión más integral, saber con exactitud la sintomatología y características evolutivas, ya que se ha constituido en un gran problema en la actualidad, resultado de su gran severidad y rápida diseminación.

Por consiguiente, debemos enfocarnos más allá de una fiebre, tos seca o dificultad respiratoria, sino también en otras manifestaciones indicativas de la enfermedad, y que podrían presentarse en las formas más leves, para su pronta identificación y adecuado tratamiento, de esta manera mejorar la calidad de vida y disminuir la mortalidad, todo ello profundizado mediante conocimientos teóricos actuales.

Debido a esto, el presente proyecto pretende exponer las manifestaciones extrapulmonares causadas por la enfermedad COVID- 19, abordando los diversos sistemas afectados. Para efectuar el desarrollo del mismo, se llevará a cabo cumpliendo diversas etapas, las mismas que deben ser aprobadas cada una, para poder continuar con la siguiente, tomando en cuenta el apoyo del personal médico y metodológico, facilitando su desarrollo. Por último, esta revisión bibliográfica de literatura científica se encontrará disponible en el repositorio de la Universidad Católica de Cuenca, cuyos beneficiarios serán principalmente el equipo de salud y los pacientes.

CAPÍTULO II

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo General

Describir las principales manifestaciones extrapulmonares de la enfermedad COVID-19 provocada por el SARS-COV-2.

2.2 Objetivo específico

Especificar las manifestaciones extrapulmonares en cada uno de los sistemas: gastrointestinal, cardiovascular, endocrinológico, neurológico, inmunitario cutáneo, renal, visual, hematológico y vascular.

CAPÍTULO III

3 ESTRUCTURA GENERAL DE LA INVESTIGACIÓN

3.1 Tipo de investigación

Revisión bibliográfica de tipo narrativa.

3.2 Criterios de inclusión y exclusión

3.2.1 Criterios de inclusión:

Artículos de revisiones documentales como revisiones sistemáticas, bibliográficas y metaanálisis; artículos de tipo observacional analíticos y experimentales, que incluyan poblaciones diagnosticadas con COVID-19, desde (marzo 2020 – abril 2021) en idioma inglés y español, considerando que se encuentren free full text.

3.3.2 Criterios de exclusión:

Estudios sin evidencia científica, sin datos originales o criterios diagnóstico claros, ni datos clínicos fiables, tesis de grado, páginas web, libros o cualquier artículo anexado en revistas científicas que no posean una buena puntuación.

3.3 Diseño y plan de investigación

3.3.1 Búsqueda de artículos publicados

Se efectuó una revisión bibliográfica de 49 artículos en total, sobre las manifestaciones extrapulmonares de la enfermedad COVID-19, entre el año 2020 a 2021. Se incluyeron diversas revistas, entre ellas, The New England Journal of Medicine, ACS Chemical Neuroscience, Journal of the American Medical Association Cirugía y Cirujanos, The Lancet, Actas Dermo-Sifiliográficas, con la ayuda de buscadores como PubMed, Wiley Online Library, National Library of Medicine, MedRxiv y Scielo. Para la búsqueda se emplearon términos descriptores: “SARS CoV- 2”, “ signs and symptoms”, y “COVID 19”. Como terminología añadida para cada sistema fue: “gastrointestinal”, “cardiovascular”,

“endocrinological”, “neurology”, “dermatology”, “kidney”, “eye” y “blood” buscados en **(Título/Resumen)**, seleccionando con el mayor grado de rigurosidad científica, de acuerdo al ranking establecido por el portal de *Scimago Journal & Country Rank*.

3.3.2 Selección y características del estudio

Para la recolección de los artículos científicos, se realizó un diagrama de flujo, tomando en cuenta estudios relevantes, considerando los criterios de inclusión y exclusión descritos anteriormente, obteniendo artículos con la información necesaria y útil para lograr los objetivos planteados.

La metodología de los estudios es similar, con pacientes admitidos de manera ambulatoria, hospitalización y en la Unidad de Cuidado Intensivos (UCI).

Se identificaron 4.391 artículos en inglés y 67 en español a través de las bases de datos electrónicos, por medio de las palabras claves se seleccionaron 97, de los cuales se eliminaron 25 artículos por ser duplicados, posteriormente a la revisión se eliminaron 23 por incumplir con los criterios de inclusión planteados (sin evidencia científica 10, reporte de caso 8, datos incompletos 5).

Finalmente, 49 artículos fueron analizados y aceptados para el desarrollo de la revisión bibliográfica, de las siguientes bases de datos: 12 de National Library of Medicine, 19 de PubMed, 9 de Wiley Online Library, 6 de Science Direct, 2 de MedRxiv y 1 de Scielo.

Anexo N° 1.

3.3.3 Análisis de datos:

Para la selección de artículos y la extracción de la información se realizó en una tabla en Excel, la misma que estuvo conformada por: apellido del primer autor, tema de artículo/base de datos, diseño de estudio, muestra, edad media, sexo (hombres y mujeres), intervención y resultados.

De los 49 artículos analizados, abarcan edades comprendidas entre 21 a 92 años, con predominio del sexo masculino. La población encontrada en los artículos va de 12 a 1099 pacientes. **Anexo N° 2.**

CAPÍTULO IV

4 ESTRUCTURA Y DESARROLLO DE LOS CONTENIDOS

Desde la identificación del nuevo Coronavirus este se ha ido propagando a lo largo del mundo, infectando a una gran cantidad de personas y produciendo la muerte a un porcentaje importante de las mismas (13).

La infección viral causa un gran número de manifestaciones tanto pulmonares como extrapulmonares, expresadas en diversos sistemas, descritas a continuación:

4.1 Manifestaciones Gastrointestinales

Se ha demostrado que la ECA-2 posee un gran tropismo por el SARS-CoV-2, facilitando su ingreso e infectando al tejido epitelial de las glándulas gastrointestinales del estómago, duodeno, recto y en mínima cantidad al esófago (15). Ello explicaría los síntomas gastrointestinales y la aparición del ácido ribonucleico (ARN) del virus en las heces y en biopsias, justificando su potente recurrencia y transmisión (16).

La identificación del virus a través de la prueba mediante «reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR)», en muestras de materia fecal en pacientes infectados se siguen detectando inclusive después de la resolución de la sintomatología respiratoria, llegando a demostrar una vía de transmisión complementaria (15).

El SARS-COV-2 produce afectación hepática, sin embargo, aún no se conoce con exactitud dicho mecanismo, por lo que se presentan las correspondientes hipótesis:

- Afectación hepática directa: Se establece un contagio por medio de la circulación portal hepática, desde el intestino al órgano hepático (17).
- Afectación colateral al proceso inflamatorio generalizado y al estrés: fisiológicamente el hígado cumple la función de filtración de las materias nocivas y sustenta una tolerancia inmunológica, afectada por la tormenta de citoquinas y la respuesta hiperinmune que se manifiesta en la enfermedad (18).

- Causa hipóxica/isquemia-reperfusión: La claudicación pulmonar y el shock son una causa común de afectación hepática grave, presentándose en pacientes críticos. El daño hepático puede provocar una hepatopatía congestiva consecuente a la afección cardiaca derecha, producto del incremento de la ventilación mecánica (19).
- Afectación hepática indirecta por toxicidad medicamentosa: Las necropsias efectuadas presentaron esteatosis microvesicular con mínima inflamación en los lóbulos y a nivel portal, similar a la toxicidad hepática por medicamentos (13). La hepatotoxicidad asociada a la COVID-19 está relacionada con la toxicidad de los medicamentos debido a su consumo en altas dosis, sobre todo de los antivirales, antibióticos y esteroides (20).

Las manifestaciones gastrointestinales abarcan el 25.4% (16), entre ellas náusea, vómito, diarrea, anorexia y dolor abdominal (13,21-24), se pueden presentar antes, al inicio o durante el desarrollo de las manifestaciones respiratorias. En adultos, la anorexia es la más frecuente (78.6%), seguida de la diarrea (34%) (22).

El 76% de los pacientes en hospitalización demuestran disfunción hepática, expresados por valores anormales de alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), gamma glutamil transpeptidasa (GGT), bilirrubina total (BT) (13,14), acompañado también de alteraciones en la proteína C reactiva (PCR), lactato deshidrogenasa (LDH) y un mayor tiempo de protrombina (TP) (23). Sin embargo, la alteración hepática puede ser leve hasta en pacientes graves (19).

El cuadro de diarrea generalmente es mínimo, sin deshidratación, constituyendo 3 evacuaciones diarias aproximadamente (24), producto de una mala absorción de los enterocitos invadidos (13).

Se verificó la presencia de ARN en el hígado, demostrando infección directa por el virus, produciendo insuficiencia hepática hasta en un 60% de los pacientes. Receptores de la ECA-2 se encuentran en el 0.3% en el tejido hepático, mientras que en el conducto biliar son 20 veces más. (25).

El uso de fármacos durante la hospitalización como: remdesivir, tocilizumab, hidroxiclороquina y azitromicina, constituyen un mayor riesgo de padecer afectación en el hígado, debiéndose realizar exámenes de control frecuentes (26).

Existe la probabilidad de presentar sintomatología digestiva al inicio de la enfermedad y pasar desapercibida, por lo tanto, debe considerarse como una fuente de contagio o un posible paciente SARS-CoV-2 positivo, siendo fundamental que el personal médico identifique rápidamente y tome las medidas pertinentes (13).

4.2 Manifestaciones Cardiovasculares

La etiología de las manifestaciones miocárdicas es multifactorial, comprendiendo daño directo de miocardio, hipoxia, hipotensión, aumento del estado inflamatorio, toxicidad por fármacos (cloroquina e hidroxiclороquina), entre otras. Las principales manifestaciones son las arritmias (16.7%), el shock (8.7%), la lesión cardíaca (7.2%) y la elevación de la troponina I (27.8%) (27).

La COVID-19 se puede expresar de diversa manera en cada individuo, en algunos pueden ser leve y autolimitada, sin embargo en otros puede ser muy grave y hasta en últimas instancias provocar la muerte, en especial en aquellas personas con enfermedades que puedan llegar a reprimir el sistema inmunitario, como son: diabetes mellitus (DM), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedades renales y otras que incluyan al sistema cardiovascular (13).

El virus se une con la ECA-2, desempeñando un papel fundamental dentro del corazón (28), afectando al miocardio y produciendo infección con disfunción sistólica, inflamación vascular, infarto agudo de miocardio, pericarditis, derrame pericárdico con o sin taponamiento cardíaco, lesión cardíaca aguda, shock, arritmias e incremento de la gravedad de la insuficiencia cardíaca (IC) (29,30).

Los valores de mioglobina y de troponina I de alta sensibilidad se encuentran alterados en pacientes hospitalizados, vinculados a miocarditis o isquemia, predisponiendo a un mayor peligro de muerte, además se puede producir fibrosis auricular o ventricular, generando así una posibilidad para la aparición de arritmias posteriores (14,31,32,33).

El pronóstico de los pacientes sin lesión cardíaca, pero con enfermedad cardiovascular es satisfactoria (33). Un estudio realizado por Zhou y Col et al. (34), reportaron IC en el 23% de las personas infectadas, con niveles de troponina I en más de la mitad de los pacientes que fallecieron.

Los adultos mayores que tenían enfermedades cardiovasculares muchos años atrás, son propensos a tener complicaciones y en casos graves llegar a la muerte (13).

4.3 Manifestaciones Endocrinológicas

La presencia de complicaciones y la necesidad de UCI, se asoció a mayor mortalidad, incrementándose en personas con edad avanzada y con enfermedades preexistentes como la DM (13).

Durante la fase aguda se presentan anomalías en el metabolismo de la glucosa, inclusive en aquellos sin un diagnóstico previo de DM, produciendo una mayor liberación de hormonas hiperglucémicas, entre ellas los glucocorticoides y catecolaminas, favoreciendo a una mayor concentración de glucosa sanguínea (35).

La aparición en pacientes jóvenes de cetoacidosis diabética, se puede deber al déficit de insulina, producto de la toxicidad del virus (35), justificada por la presencia de receptores de la ECA-2 en las células de los islotes de Langerhans en el páncreas, incluso superior que en los pulmones, por lo que es posible que el SARS-CoV-2 pueda unirse al receptor, produciendo disfunción celular con hiperglucemia aguda (36).

En pacientes con DM previamente diagnosticados, se ha descubierto que requiere mayores necesidades de insulina (41).

Los hallazgos clínicos son hiperglucemia, cetoacidosis diabética (CAD), cetosis y la presencia de cuadros graves en pacientes con obesidad y DM preexistente (8). Dicha hipótesis se fundamenta por estudios realizados en China, Italia (38) y Estados Unidos, en los cuales se demostró la vinculación de la DM y/u obesidad con cuadros graves y mortalidad (39).

La COVID-19 podría acelerar la degradación de grasas e inducir a cetosis, con mayor desarrollo de cetoacidosis y llevar a CAD en el 20% de los pacientes (35).

La terapéutica aplicada incluyen los glucocorticoides, que tienen un alto poder hiperglucémico, perjudicando la evolución de la enfermedad (40).

La obesidad también se encuentra asociada a mal pronóstico, siendo más prevalente en personas mayores y con patologías subyacentes como la DM e hipertensión arterial (HTA), con mayor tendencia a desarrollar cuadros más graves (42), por lo que es frecuente encontrar pacientes con obesidad ingresados a la UCI. Además, se encuentra relacionado el índice de masa corporal (IMC) mayor de 35 Kg/m² en el 68.8% de los pacientes con el requerimiento de ventilación mecánica invasiva (VMI) (43).

4.4 Manifestaciones Neurológicas

El SARS-CoV-2 posee una matriz neurológica, que abarca problemas leves: mialgias (19.3%), mareo (16.8%), (cefalea 13.1%), ageusia (5.6%) y anosmia (5.1%), además complicaciones graves: alteraciones del sensorio (14.8%), trastornos convulsivos, meningoencefalitis, síndrome de Guillain-Barré (GBS), infarto y hemorragias cerebrales (44,45,51); la hemorragia cerebral es frecuente en personas con COVID-19, ya que puede presentar alteraciones en la coagulación y un tiempo de protrombina (TP) prolongado (30).

La sintomatología se presenta en el sistema nervioso central (SNC), sistema nervioso periférico (SNP) y en la musculatura esquelética, abarcando cuadros de confusión, delirio, somnolencia, estupor y coma (45,46).

La ECA-2 se encuentra presente en el sistema nervioso (células gliales y neuronas) y en los músculos esqueléticos. Varias autopsias demostraron que el tejido cerebral se encontraba hiperémico, con edema y algunas neuronas degradadas, detectando ARN del virus en el líquido cefalorraquídeo y en el tejido cerebral (47).

La invasión viral del parénquima pulmonar lleva a alteraciones en el intercambio gaseoso, produciendo hipoxia, promoviendo el metabolismo anaerobio e incremento de ácido láctico, conduciendo a una dilatación de los vasos cerebrales, inflamación celular, edema intersticial y obstrucción del flujo sanguíneo, con la consecuente cefalea

secundaria a isquemia, que puede desarrollar una hipertensión intracraneal, disfunción cerebral, edema bulbar e incluso, en casos drásticos, el coma (29).

Existen diferentes rutas por las cuales el virus puede llegar a infectar al SNC, como la propagación por medio del bulbo olfatorio y luego diseminarse rápidamente a algunas áreas específicas del cerebro, entre ellas, el tálamo y el tronco encefálico, una vez ya localizado en los tejidos neuronales, va a producir daño neuronal y en el revestimiento endotelial, provocando rotura capilar y sangrado (48).

Debido a la respuesta inflamatoria provocada por la replicación viral en los nervios de la mucosa nasal, la principal consecuencia es alteraciones en el sentido del olfato, manifestándose con anosmia o hiposmia, que puede estar relacionada a una tormenta de citocinas o lesión directa sobre las neuronas sensoriales olfatorias localizadas en el epitelio olfatorio (49), hasta el momento no se sabe con certeza si existirá una regresión total del olfato o qué período de tiempo tomará la recuperación de la misma (50).

Los pacientes pueden presentar alteraciones olfatorias, después de la aparición de síntomas generales en oídos, nariz y garganta o a su vez antes de otro síntoma, lo que nos da a entender que la anosmia puede ser un marcador temprano (51).

Las personas con más probabilidad de desarrollar manifestaciones neurológicas, son aquellos con infección grave, edad avanzada y con enfermedades subyacentes como IRC, HTA, neoplasia maligna, DM, enfermedad cerebrovascular y cardíaca, dichas manifestaciones aparecen al inicio del cuadro clínico, generalmente en los 2 primeros días (45).

Se ha documentado un caso de meningitis vinculado a la COVID-19, en el Hospital Universitario de Yamanashi (Japón), donde se identificó la presencia del virus en el líquido cefalorraquídeo y por medio de una resonancia magnética se evidenció hiperintensidad en la pared del primer ventrículo, en el lóbulo temporal y el hipocampo (52).

Un caso de GBS se presentó en Wuhan (China), en una paciente de 61 años con diversa sintomatología neurológica, entre ella debilidad simétrica en las extremidades inferiores en su primer día, conforme fueron transcurriendo los días su sintomatología se extendió a las extremidades superiores, además la sensación al tacto fino y al pinchazo disminuyó (53).

Otra presentación clínica es la encefalopatía tóxica, caracterizada por un síndrome de disfunción cerebral reversible, con edema cerebral, presentándose con desorientación, deterioro del estado de alerta, parálisis, cefalea intensa y coma (54).

Pacientes que acuden con sintomatología neurológica se debe brindar atención continua, especialmente en aquellas patologías que poseen una mortalidad elevada, como las cerebrovasculares y las infecciones del SNC (29).

4.5 Manifestaciones Cutáneas

Las manifestaciones cutáneas son infrecuentes (4.9%), sin embargo se han reportado erupciones eritematosas y urticaria, ubicándose principalmente en cara y parte superior de cuerpo, las cuales desaparecen en una mediana de 48 horas (55).

Las lesiones que se pueden presentar en zonas acrales son: maculopapulares (47%), pseudo-sabañosas (19%), erupciones vesiculares (9%) y livedo reticularis o necrosis (6%). Las pseudo-sabañosas se manifiestan al final de la evolución de la enfermedad, en cambio las erupciones vesiculares hacen su aparición inclusive antes de los síntomas, el resto de lesiones se muestran junto con la sintomatología (56).

La biopsia de lesiones acrocúteas han reportado infiltrados linfocitarios densos y difusos, acompañados con inflamación endotelial y presencia de mínimos trombos en los vasos de la dermis (57).

4.6 Manifestaciones Renales

La etiología por la cual el SARS-CoV-2 produce alteración en la función renal es multifactorial, la ECA-2 facilita el ingreso del virus hacia los podocitos y los túbulos renales proximales, siendo el riñón uno de los principales órganos afectados, expresándose casi 100 veces más que en el pulmón (58).

La afectación renal se puede dar por diversos mecanismos, entre ellos:

- Daño de citoquinas: La tormenta de citoquinas puede conducir a IRA, como consecuencia de la lesión renal, elevación en la permeabilidad de los vasos, contracción de volumen y miocardiopatía. Produce daño en el endotelio, manifestándose con edema, derrames pleurales, disminución de líquido intravascular y en el tercer espacio, edema, hipertensión e hipotensión abdominal (59).
- Disfunción de órganos: La IRA se encuentra vinculada a la edad avanzada, la cronicidad de la patología, el balance positivo de líquidos y las comorbilidades como la DM (59).
- Efectos Sistémicos: Un balance hídrico positivo se puede deber a una administración de líquidos en pacientes con shock, el mismo que incrementa la fuga alveolo – capilar, empeorando la congestión de las venas renales y llevando al síndrome de compartimiento renal. Además, puede ocurrir rabdomiólisis, acidosis metabólica e hiperpotasemia, asociándose siempre con inestabilidad hemodinámica (59).

La sintomatología inicial abarca: proteínas en la orina (87%), hematuria (44%), elevación del nitrógeno ureico (BUN) en sangre (14%) y creatinina sérica (10%) (60). Después de un tiempo considerable puede causar afectación permanente al glomérulo, debido al daño directo del virus, con albuminuria, producto de la disfunción endotelial, todo ello puede llevar a una insuficiencia renal crónica (IRC) (8).

La afectación renal es frecuente en personas con COVID-19, favoreciendo al fracaso de múltiples órganos y a la muerte, la mayor mortalidad durante la COVID-19 se encuentra asociada a personas con IRC, trasplante de riñón y aquellos que están en hemodiálisis (60).

Las autopsias del tejido renal revelaron diversos hallazgos; por medio de la tinción con hematoxilina – eosina (H&E) se evidenció la presencia de necrosis tubular aguda grave e infiltración de linfocitos; por microscopía electrónica (ME) partículas similares al virus en los riñones; por inmunohistoquímica mostró que el antígeno de la proteína nucleocápside viral (NP) del SARS-COV-2 se acumulaba en los túbulos renales; por microscopía óptica (MO) se observaron lesiones en el tubo proximal, con ausencia del borde en cepillo, destrucción de las vacuolas y dilatación de la luz tubular, producto de alta virulencia del virus (58,61). La IRA se presentó en el 27.06% (61).

4.7 Manifestaciones Visuales

Existen dos vías por la cual el virus puede afectar los ojos:

- La primaria: el virus entra en contacto con la superficie ocular y el sistema inmunitario local, provocando conjuntivitis, las secreciones van del conducto nasolagrimal hacia la vía aérea superior, pudiendo ingresar de esta manera hacia los pulmones (62).
- La secundaria: el virus viaja por vía hematogena e ingresa a la glándula lagrimal por medio de la arteria oftálmica y sus colaterales (62).

Las manifestaciones oculares compatibles con conjuntivitis se presentaron (31.5%) abarcando: congestión conjuntival, quemosis, epífora, en pacientes con falla multiorgánica asociado a alteraciones en los valores de leucocitos, neutrófilos, procalcitonina y de la PCR (63,64).

Se demostró por medio de la prueba RT-PCR una prevalencia baja del virus en la secreción lagrimal, existiendo la probabilidad de transmisión por medio de los ojos, asociada a la gravedad de la enfermedad (64,65).

Las alteraciones en la retina incluyen, pequeñas hemorragias, alteraciones en la capa de células ganglionares y la sináptica interna (66).

4.8 Manifestaciones Hematológicas y Vasculares

Durante los primeros días correspondientes del 1 al 14 no hay una sintomatología específica, los valores de leucocitos y linfocitos están normales o levemente alterados, posteriormente el virus se disemina en los tejidos que tienen receptores en ECA-2, y a partir del día 7 a 14 comienzan los síntomas, con agravamiento de los mismos, debido a la tormenta de citoquinas (67).

Se ha presentado disminución de las células T, en especial las células TCD4+, TCD8+, células B, células asesinas naturales (NK) (68), incremento de IL 2, 6, 10 e interferón (IFN) en sangre periférica (18).

La ECA-2 se manifiesta en la parte más externa de los linfocitos, infectándolos y produciendo su destrucción, llevando a cuadros de linfopenia (69,70).

Las manifestaciones frecuentes abarcan linfopenia (83.2%), trombocitopenia (36.2%) y leucopenia (33.7%), predominantes en los cuadros graves (13). Además, es común encontrar pacientes con linfopenia y trombocitopenia leve asociada (71).

La linfopenia, trombocitopenia, elevaciones de los neutrófilos, procalcitonina, LDH, PCR, IL-6 y ferritina, se asociaron al desarrollo de SDRA, ingreso a UCI y muerte (72,73).

La ECA2 se expresa en el endotelio vascular de diversos órganos, facilitando la entrada del virus y produciendo endotelitis por su capacidad citotóxica (8), todo esto lleva a una mayor elaboración de fibrina, activación del complemento y formación de microtrombos, produciendo alteraciones microvasculares (74).

La coagulopatía inicial se caracteriza por elevación de los valores del dímero D, productos de degradación de la fibrina (PDF) y del factor I. Alteraciones en la prueba del TP, de tromboplastina parcial activado (TPT) y del conteo plaquetario es infrecuente en estadíos iniciales (75).

La presencia de comorbilidades que incrementan el riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) son: la falla de la función endotelial, la inmovilización por un largo periodo de tiempo, la presencia de inflamación, la deshidratación, los factores de riesgo cardiovasculares, antecedentes de TEV y la trombofilia. Además, la liberación de los mediadores inflamatorios y la aplicación de hormonas e inmunoglobulinas llevan a un incremento en la viscosidad de la sangre, acompañado de ventilación mecánica y de cateterismo venoso central, puede predisponer a mayor daño endotelial. La combinación de todos ellos conduce a trombosis venosa profunda (TVP), embolia pulmonar (EP) letal debido a la migración de trombos, por ello es fundamental la tromboprofilaxis (76).

En personas con neumonía grave la incidencia de TEV es del 25%, acompañada de linfopenia, valores alterados de dímero D y TPT; los valores de dímero D nos ayuda a identificar los pacientes con elevado riesgo (77). Las complicaciones trombóticas abarcan el 31% en los pacientes con requerimientos de UCI por COVID-19, a pesar de la administración de la tromboprofilaxis, la EP fue la complicación más frecuente en el 81% (78).

CAPÍTULO V

5.1 DISCUSIÓN

A medida que la pandemia evoluciona, también lo hará la necesidad de más información, para reforzar nuestra comprensión sobre la COVID-19, en la práctica clínica se encuentra afectado frecuentemente el sistema respiratorio, sin embargo, se ha documentado daño en otros órganos (79).

5.1.1 Manifestaciones Gastrointestinales

Xiao et al. (15), Cheung et al. (16), Ling et al. (17) y Gu et al. (25), coinciden en que la infección gastrointestinal se debe al ingreso del virus, por medio del receptor ECA-2, afectando directamente al sistema digestivo, produciendo síntomas entéricos por la mala absorción de los enterocitos invadidos, haciéndolo más vulnerable a la infección por COVID-19.

En los estudios realizados por Guan et al. (13), Cheung et al. (16), Chen et al. (21) y Pan et al. (22), muestran sintomatología gastrointestinal idéntica, presentándose cuadros de: náusea, vómito, diarrea, dolor abdominal y anorexia, asociándose directamente a una mayor duración del inicio de los síntomas y de la eliminación viral. Además, Cai et al. (14) y Xu et al. (17), mencionan que el 76.3% y el 53% de sus pacientes respectivamente, es frecuente encontrar valores alterados de AST, ALT, BT y GGT.

Se establece una ruta de contagio adicional (fecal-oral), determinada por la similitud en los estudios de Xiao et al. (15), Cheung et al. (16), Han et al. (24), Gu et al. (25), en la que indican la presencia ARN del virus en muestra de heces, confirmándose la liberación de viriones infecciosos en el tracto gastrointestinal.

Tomando en cuenta la guía actual del Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), para la disposición de pacientes con COVID-19, la decisión de suspender las normas de bioseguridad para la transmisión en pacientes hospitalizados se basa específicamente en la negatividad de la prueba RT-PCR de mínimo 2 muestras secuenciales de tracto respiratorio, recolectadas con ≥ 24 horas de diferencia (80), sin embargo, Xiao et al. (15) y Cheung et al. (16) manifiestan que en más del 20% y 70% de

los pacientes se observó que la prueba del ARN viral continuó positiva en las muestras de heces, inclusive posteriormente a los resultados del tracto respiratorio, indicando que la infección y la transmisión fecal-oral puede permanecer después de la eliminación del virus en el tracto respiratorio, por lo tanto, las precauciones para evitar el contagio deben continuar y la prueba RT-PCR se debe realizar de manera rutinaria.

Guan et al. (13) y Chen et al. (21), demuestran que los síntomas gastrointestinales (diarrea 2% y vómito 1%) resultaron infrecuentes, por el contrario, Cai et al. (14), Cheung et al. (16), Pan et al.(22), indican que es una molestia frecuente en sus pacientes, incluyendo principalmente anorexia (78.6%) y diarrea (34%). La presencia y duración de la sintomatología digestiva está asociada a una mayor invasión del virus al sistema digestivo, expresándose con una mayor positividad de ARN en la heces y carga viral, lo que no sucedió con aquellos con sintomatología infrecuente (16,24,25). Además, Gu et al. (25) y Wang et al. (30), presentaron a la diarrea como sintomatología inicial de la infección por SARS-CoV-2.

Cheung et al. (16) y Wang et al. (30), en analogía mencionan con frecuencia cuadros graves relacionados a pacientes con síntomas gastrointestinales y específicamente el dolor abdominal en pacientes con requerimiento de la UCI.

5.1.2 Manifestaciones Cardiovasculares

La lesión cardíaca, el shock y las arritmias, son las principales manifestaciones descritas por Kochi et al. (27), Carrillo et al. (29) y Wang et al. (30).

En los estudios realizados por Kochi et al. (27), Wang et al. (29), Shi et al. (32) y Guo et al. (33), concuerdan que la lesión cardíaca está establecida por la elevación de los valores séricos de la troponina I de alta sensibilidad, asociada a desenlace fatal. Además, la hipoxia puede desencadenar a fibrilación auricular (27,29).

Guo et al. (33) y Zhou et al. (34) en similitud determinaron la presencia de enfermedades coexistentes en sus pacientes como: HTA, miocardiopatía y enfermedad coronaria, predisponen a sufrir lesión miocárdica durante el curso de la COVID-19.

5.1.3 Manifestaciones Endocrinológicas

Li et al. (35), indican que el 6.38% de los pacientes con COVID-19 pueden desarrollar cuadros de cetosis e inducir a cetoacidosis diabética al 20%, debido a que el SARS-CoV-2 podría acelerar la degradación de grasas induciendo al desarrollo de estos cuadros, por otro lado, Pérez et al. (37), Liu et al. (36) y Formiga et al. (42), en semejanza manifiestan que el SARS-CoV-2 se une a los islotes de Langerhans por el receptor ECA-2, destruyéndolos y favoreciendo a los estados hiperglucémicos.

Pérez et al. (37), asociaron la presencia de DM con desenlace fatal, por el contrario, Li et al. (35), indican que la presencia de DM no se asoció a mortalidad, pero sí a una estancia hospitalaria más prolongada.

Finer et al.(42), mencionan que pacientes con obesidad y presencia de comorbilidades como la DM, poseen una mayor predisposición a desarrollar enfermedad grave, por el contrario, Simonnet. (43), detalla que la obesidad es un factor importante para la gravedad de la infección por SARS-CoV-2, pero no se relaciona a la edad o la presencia de comorbilidades.

5.1.4 Manifestaciones Neurológicas

Existen diversas manifestaciones neurológicas vinculadas con la COVID-19, las cuales se encuentran detalladas de la misma manera por Hernando et al.(44) y Wang et al. (47), entre ellas, abarcan: mareos, mialgias, anosmia, cefalea, cuadros convulsivos, alteraciones del sensorio, meningoencefalitis, GBS, hemorragia e infarto cerebral.

Vaira et al. (50) y Lechein et al. (51), concuerdan en que la disfunción olfatoria (hiposmia-anosmia), son las principales manifestaciones y aparecen antes que el resto de síntomas, sin asociación a rinorrea u obstrucción nasal, pero si a fiebre. Además, Vaira et al. (50), indican que no sabe con exactitud qué tiempo tomará la recuperación de los mismos, en contraste, Lechien et al (51), manifiesta que la funcionalidad olfativa y gustativa se recuperará a lo largo de las 2 semanas después de la resolución de las molestias generales.

Mao et al. (45), en su estudio mencionaron que las personas con COVID-19 grave tuvieron una tendencia elevada a presentar manifestaciones neurológicas (enfermedad cerebrovascular aguda, alteración de estado de conciencia y lesión de la musculatura esquelética) en pacientes con enfermedad leve o moderado. Además, en concordancia con Hernando et al (44), establecen que los síntomas musculoesqueléticos se presentaron en el 10.7% y lo definieron por la presencia de debilidad, dolor y alteraciones en los niveles de creatinina quinasa.

5.1.5 Manifestaciones Cutáneas

Hedou et al. (55), detallan que las lesiones cutáneas no son habituales, debido a que en su estudio sólo realizaban el examen físico a personas con enfermedades respiratorias o que requieren hospitalización, más no al resto, sin embargo el 20.4% presentaron manifestaciones cutáneas, que incluyen erupciones violáceas maculopapulares y urticaria, desapareciendo en una mediana de 48 horas, por el contrario, Galván et al. (56), establecen una duración más prolongada que va de 6 a 8 días en las lesiones maculopapulares y de 8,6 días en pacientes con urticaria. Los dos autores en analogía asociaron las lesiones a prurito y la presencia de lesiones livedoides o necróticas en pacientes graves, producto de la oclusión de los vasos sanguíneos pequeños.

5.1.6 Manifestaciones Renales

Gupta et al. (8) y Li et al. (60), de manera semejante mencionan cuadros disfunción renal aguda, incluido proteinuria, hematuria, elevación del BUN en sangre y creatinina plasmática.

Su et al. (58) y Diao et al. (61), revelan resultados similares en sus estudios post mortem, reportando mediante ME partículas muy parecidas al SARS-CoV-2 en el epitelio tubular y por inmunotinción acumulación de antígeno NP del SARS-CoV-2 en los túbulos renales.

5.1.7 Manifestaciones Visuales

Se ha demostrado la presencia de ARN del virus en la secreción conjuntival, constituyendo una fuente de transmisión (62-65). De manera que, estudios realizados por Emparan et al. (62) y Xia et al. (63), indican que las manifestaciones oculares son infrecuentes, por el contrario, Wu et al. (64), mencionan que el 32% de sus pacientes presentaron sintomatología compatible con la conjuntivitis, como epifora, congestión conjuntival o quemosis, la presencia de dicha sintomatología se asoció a enfermedad grave, con una mayor carga viral.

5.1.8 Manifestaciones Vasculares y Hematológicas

Los estudios de Guan et al. (13), Young et al. (70), Fan et al. (71), presentan resultados laboratoriales similares, que comprenden cuadros de linfopenia, trombocitopenia, leucopenia y elevación de la PCR.

Li et al. (67), mencionan que en la etapa inicial de la COVID-19, los valores de leucocitos y linfocitos se encuentran normales o ligeramente bajos, sin embargo, a medida que progresa la enfermedad, Liu et al. (18), Wu et al. (69) y Cui et al. (77), muestran cuadros de linfopenia en sus pacientes, justificada por el ataque del SARS-CoV-2 a los mismos. Además, Feng et al. (23) y Wang et al. (68), evidenciaron disminución de los linfocitos TCD4+, TCD8+, células B y natural Killer.

Se han reportado alteraciones en la coagulación, donde Connors et al. (75) y Cui et al. (77), especifican de la misma manera el incremento del dímero D, PDF y Factor I, presentándose en los estadíos iniciales, más no el TP, TPT y el recuento plaquetario que resultó infrecuente.

Cui et al. (77), mostraron incidencia de TEV en el 25% de sus pacientes, relacionándolo con mal pronóstico, estableciendo el incremento significativo del dímero D como un predictor para la identificación de grupos de alto riesgo, lo que significa que no solo predice la trombosis, también sirve para monitorear la efectividad de los anticoagulantes, en semejanza, Klok et al. (78), marcan una incidencia muy similar del 27% a pesar del empleo de la profilaxis antitrombótica, además, mencionan a la prolongación espontánea

del TP >3 segundos y del TPT >5 segundos como predictores independientes de complicaciones trombóticas.

5.1 Limitaciones

Existe limitación en el acceso a los artículos con costo.

5.2 Implicaciones en la práctica clínica

Los estudios de laboratorio e imágenes se los debe requerir después de la sospecha clínica, la misma que debe ser posterior a un interrogatorio y examen físico completo.

Reconocemos la importancia de las manifestaciones extrapulmonares en la COVID-19, debido a que no siempre cursa con sintomatología respiratoria, enfocándonos de una manera global en la sintomatología de todos los aparatos y sistemas.

CAPÍTULO VI

6.1 CONCLUSIONES

Las manifestaciones extrapulmonares por COVID-19 no están dilucidadas por completo, con frecuencia afectan al sistema gastrointestinal, endocrinológico, cardiovascular, neurológico, cutáneo, oftalmológico, renal, hematológico y vascular.

- Manifestaciones gastrointestinales: son infrecuentes, representando el 25.4%, los síntomas predominantes son la anorexia (50%) y la diarrea (34%), acompañada de alteraciones en los valores de la AST, ALT y GGT en el (76%).
- Manifestaciones Cardiovasculares: se presentan con regularidad, arritmias (16,7%), shock (8,7%) y lesión cardíaca (7,2%).
- Manifestaciones endocrinológicas: desarrollo de CAD (20%), seguido de cuadros de cetosis (6.38). Un IMC >35 está estrechamente relacionado con la necesidad de VMI en un 68.8% de los casos.
- Manifestaciones neurológicas: la sintomatología frecuente son las alteraciones gustativas (ageusia 88.8%), alteraciones olfatorias (hiposmia 20,4% y anosmia 79,6%), mialgias (19.3%), mareo (16.8%) y cefalea (13.1%).
- Manifestaciones cutáneas: resultaron infrecuentes (4.9%), entre las principales se encuentran las erupciones maculopapulares (47%) y pseudo-sabañosas (19%).
- Manifestaciones renales: presencia de proteinuria (87%) y hematuria (44%); la IRA se presentó en el 27,6% y se asocia a mortalidad.
- Manifestaciones visuales: el 31,5% presentaron sintomatología similar a la conjuntivitis.
- Manifestaciones hematológicas y vasculares: La linfopenia (83,2%), trombocitopenia (36.2%) y la leucopenia (33.7%), son las alteraciones más frecuentes. El TEV se presentó en un 25% y la embolia pulmonar un 81%, representando la complicación más frecuente.

Esta investigación señala la importancia de una búsqueda activa de síntomas y signos clínicos no solo respiratorios, con el afán de obtener un mejor abordaje diagnóstico y terapéutico a tiempo.

La falta de reconocimiento temprano puede conducir a la propagación involuntaria de la enfermedad sobre todo en pacientes con enfermedad leve que no han sido diagnosticados y desconocen su potencial de infectar a otros.

6.2 RECOMENDACIONES

A lo largo de la pandemia por la COVID-19 se ha deducido que es fundamental el desarrollo de una comprensión más generalizada de las patofisiologías más frecuentes y la manera en las cuales se manifiestan.

Es fundamental que los científicos colaboren en descifrar muchas incógnitas de esta patología aún desconocida en muchos aspectos, mediante la realización de nuevos estudios que documenten de forma apropiada los patrones de daño histológico.

Se debe dilucidar por completo como el virus llega a diversos tejidos extrapulmonares, la anticipación de las consecuencias de la lesión multiorgánica, aclarar cuales son los factores que intervienen directamente sobre la forma de presentación y gravedad de la patología.

Un punto muy importante es la necesidad de un apoyo por parte de psicología, los consejos higiénico dietéticos y la rehabilitación de manera oportuna, si fuera necesario.

Las investigaciones de calidad, transparentes, dentro de los derechos éticos y morales, realizadas por científicos de diferentes lugares del mundo, llevarían a la comunidad en general a un éxito frente a esta pandemia.

CAPÍTULO VII

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. OMS | Coronavirus causante del Síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV) [Internet]. WHO. World Health Organization; [citado 8 de agosto de 2020]. Disponible en: <http://www.who.int/features/qa/mers-cov/es/>
2. Hui DS, Azhar EI, Madani TA, Ntoumi F, Kock R, Dar O, et al. The continuing epidemic threat of 2019's novel coronaviruses to global health - The latest outbreak of 2019's novel coronaviruses in Wuhan, China. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2020; 91:264-6. Disponible en: [https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712\(20\)30011-4/abstract](https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712(20)30011-4/abstract)
3. Guarner J. Three Emerging Coronaviruses in Two Decades The Story of SARS, MERS, and Now COVID-19. *Am J Clin Pathol* [Internet]. 2020;153(4):420-1. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqaa029>
4. Bogoch II, Watts A, Thomas-Bachli A, Huber C, Kraemer MUG, Khan K. Pneumonia of unknown aetiology in Wuhan, China: potential for international spread via commercial air travel. *J Travel Med* [Internet]. 2020;27(2). Disponible en: <https://doi.org/10.1093/jtm/taaa008>
5. Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it [Internet]. [citado 7 de abril de 2021]. Disponible en: [https://www.who.int/es/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/es/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it)
6. La OMS caracteriza a COVID-19 como una pandemia - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud [Internet]. [citado 7 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/noticias/11-3-2020-oms-caracteriza-covid-19-como-pandemia>
7. Secretaría General de Comunicación de la Presidencia. Se registra el primer caso de coronavirus en Ecuador [Internet]. Secretaría General de Comunicación de la Presidencia. 2020 [citado 8 de agosto de 2020]. Disponible en: <https://www.comunicacion.gob.ec/se-registra-el-primer-caso-de-coronavirus-en-ecuador/>
8. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med* [Internet]. 2020;26(7):1017-32. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0968-3>
9. Enfermedad por el Coronavirus (COVID-19) | OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud [Internet]. [citado 8 de agosto de 2020]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/tag/enfermedad-por-coronavirus-covid-19>
10. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Internet]. [citado 18 de abril de 2021]. Disponible en: <https://covid19.who.int>

11. Actualización de casos de coronavirus en Ecuador – Ministerio de Salud Pública [Internet]. [citado 18 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.salud.gob.ec/actualizacion-de-casos-de-coronavirus-en-ecuador/>
12. Repositorio Único Nacional de Información en Salud - Ministerio de Salud [Internet]. [citado 18 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.minsa.gob.pe/reunis/>
13. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Características clínicas de la enfermedad por coronavirus 2019 en China. *N Engl J Med* [Internet]. 2020;382(18):1708-20. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
14. Cai Q, Huang D, Yu H, Zhu Z, Xia Z, Su Y, et al. COVID-19: Abnormal liver function tests. *J Hepatol* [Internet]. 2020;73(3):566-74. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7194951/>
15. Xiao F, Tang M, Zheng X, Liu Y, Li X, Shan H. Evidencia de infección gastrointestinal por SARS-CoV-2. *Gastroenterología* [Internet]. 2020;158(6):1831-1833.e3. Disponible en: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.02.055>
16. Cheung KS, Hung IFN, Chan PPY, Lung KC, Tso E, Liu R, et al. Gastrointestinal manifestations of SARS-CoV-2 infection and virus load in fecal samples from a Hong Kong cohort: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* [Internet]. 2020;159(1):81-95. Disponible en: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.03.065>
17. Ling X, Jia L, Mengj L, Dongliang Y, Xin Z. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver* [Internet]. 2020;40(5):6. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/liv.14435>
18. Liu J, Li S, Liu J, Liang B, Wang X, Wang H, et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. *EBioMedicine* [Internet]. 2020; 55:102763. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102763>
19. Bangash MN, Patel J, Parekh D. COVID-19 y el hígado: pocos motivos de preocupación. *Lancet Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2020;5(6):529-30. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30084-4](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30084-4)
20. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathologic findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2020;8(4):420-2. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X)
21. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Características epidemiológicas y clínicas de 99 casos de neumonía por el nuevo coronavirus de 2019 en Wuhan, China: un estudio descriptivo. *The Lancet* [Internet]. 2020;395(10223):507-13. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)

22. Pan L, Mu M, Yang P, Sun Y, Wang R, Yan J, et al. Características clínicas de los pacientes con COVID-19 con síntomas digestivos en Hubei, China: un estudio descriptivo, transversal y multicéntrico. *Rev Amer Gastroenterol* [Internet]. 2020;115(5):766-73. Disponible en: <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000620>
23. Feng Y, Ling Y, Bai T, Xie Y, Huang J, Li J, et al. COVID-19 with Different Severities: A Multicenter Study of Clinical Features. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2020;201(11):1380-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1164/rccm.202002-0445OC>
24. Han C, Duan C, Zhang S, Spiegel B, Shi H, Wang W, et al. Síntomas digestivos en pacientes con COVID-19 con gravedad leve de la enfermedad: Presentación clínica, pruebas de ARN viral en heces y resultados. *Rev Amer Gastroenterol* [Internet]. 2020;115(6):916-23. Disponible en: <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000664>
25. Gu J, Han B, Wang J. COVID-19: Manifestaciones gastrointestinales y posible transmisión fecal-oral. *Gastroenterología* [Internet]. 2020;158(6):1518-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.02.054>
26. Llover MN, Jiménez MC. Current status of treatments for COVID-19. *Fmc* [Internet]. 2021;28(1):40-56. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.fmc.2020.10.005>
27. Kochi AN, Tagliari AP, Forleo GB, Fassini GM, Tondo C. Complicaciones cardíacas y arrítmicas en pacientes con COVID-19. *Rev Electrofiol Cardiovasc* [Internet]. 2020;31(5):1003-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/jce.14479>
28. Wit E, Van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS y MERS: conocimientos recientes sobre coronavirus emergentes. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. 2016;14(8):523-34. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.81>
29. Carrillo-Esper R, Melgar Bieberach RE, Tapia-Salazar M, Jacinto-Flores SA, Campa-Mendoza ÁN, Pérez-Calatayud ÁA, et al. Manifestaciones extrapulmonares de la infección por SARS-CoV-2. *Cir Cir* [Internet]. 2020;88(5):4426. Disponible en: <https://doi.org/10.24875/CIRU.20000363>
30. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 patients hospitalized with pneumonia infected by the new Coronavirus 2019 in Wuhan, China. *JAMA* [Internet]. 2020;323(11):1061. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
31. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, Chuich T, Laracy J, Biondi-Zoccai G, et al. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the COVID-19 pandemic. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2020;75(18):2352-71. Disponible: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.031>
32. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol* [Internet]. 2020;5(7):802. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0950>

33. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, et al. Implicaciones cardiovasculares de los resultados mortales de los pacientes con enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* [Internet]. 2020;5(7):1-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1017>
34. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality in hospitalized adult patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet Lond Engl* [Internet]. 2020;395(10229):1054-62. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
35. Li J, Wang X, Chen J, Zuo X, Zhang H, Deng A. La infección por COVID-19 puede causar cetosis y cetoacidosis. *Diabetes Obes Metab* [Internet]. 2020;22(10):1935-41. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/dom.14057>
36. Liu F, Long X, Zhang B, Zhang W, Chen X, Zhang Z. ACE2 Expression in Pancreas May Cause Pancreatic Damage After SARS-CoV-2 Infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2020;18(9):2128-2130.e2. Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7194639/>
37. Pérez-Martínez P, Carrasco Sánchez FJ, Carretero Gómez J, Gómez-Huelgas R. Solving one of the pieces of the puzzle: COVID-19 and type 2 diabetes. *Rev Clin Esp* [Internet]. 2020;220(8):507-10. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.rceng.2020.05.004>
38. Wu Z, McGoogan JM. Important features and lessons from the 2019 coronavirus disease outbreak (COVID-19) in China: summary of a report of 72 314 cases from the China Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* [Internet]. 2020;323(13):1239-42. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>
39. Chow N, Fleming K, Gierke R, Hall A. Estimaciones preliminares de la prevalencia de determinadas condiciones de salud subyacentes entre los pacientes con enfermedad por coronavirus 2019- Estados Unidos, 12 de febrero al 28 de marzo de 2020. *Inf Sem Morb Mortal* [Internet]. 2020;69(13):382-6. Disponible en: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6913e2>
40. Callejas Rubio JL, Aomar Millán I, Moreno Higuera M, Muñoz Medina L, López López M, Ceballos Torres Á. Tratamiento y evolución del síndrome de tormenta de citoquinas asociados a infección por SARS-CoV-2 en pacientes octogenarios. *Rev Española Geriatr Gerontol* [Internet]. 2020;55(5):286-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.regg.2020.05.004>
41. Formiga F, Tarazona-Santabalbina FJ. Diabetes y COVID-19 en el adulto mayor, simbiosis nociva. *Rev Esp Geriatria Gerontol* [Internet]. 2020;55(6):315-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.regg.2020.07.006>
42. Finer N, Garnett SP, Bruun JM. COVID-19 and obesity. *Obes Clin* [Internet]. 2020;10(3):123-65. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/cob.12365>

43. Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, Raverdy V, Noulette J, Duhamel A, et al. Alta prevalencia de obesidad en el síndrome respiratoria agudo severo por coronavirus-2 (SARS-CoV-2) que requiere ventilación mecánica invasiva. *Obes Silver Spring Md* [Internet]. 2020;10-22. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/oby.22831>
44. Hernando JEC. Seguimiento de los pacientes con secuelas no respiratorias de la COVID-19. *Fmc* [Internet]. 2021;28(2):81-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.fmc.2020.11.004>
45. 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* [Internet]. 2020;8. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127>
46. Li Y-C, Bai W-Z, Hashikawa T. El potencial neuroinvasivo del SARS-CoV-2 puede desempeñar un papel en la insuficiencia respiratoria de los pacientes con COVID-19. *Rev Virol Med* [Internet]. 2020;92(6):552-5. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/jmv.25728>
47. Wang H-Y, Li X-L, Yan Z-R, Sun X-P, Han J, Zhang B-W. Possible neurological symptoms of COVID-19. *Ther Adv Neurol Disord* [Internet]. 2020;13:15. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/1756286420917830>
48. Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidencia de que el virus COVID-19 se dirige al SNC: distribución tisular, interacción huésped-virus y mecanismos neurotrópicos propuestos. *Neuroci Quím ACS* [Internet]. 2020;11(7):995-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1021/acscemneuro.0c00122>
49. Butowt R, Bilinska K. SARS-CoV-2: El olfato, la infección cerebral y la necesidad urgente de muestras clínicas que permiten una detección temprana del virus. *Neuroci Quím ACS* [Internet]. 2020;11(9):1200-3. Disponible en: <https://doi.org/10.1021/acscemneuro.0c00172>
50. Vaira LA, Salzano G, Deiana G, Riu GD. Anosmia y ageusia: hallazgos comunes en pacientes con COVID-19. *El Laringoscopio* [Internet]. 2020;130(7):1787-1787. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/lary.28692>
51. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Sisti DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodriguez A, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a European multicenter study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* [Internet]. 2020;277(8):2251-61. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00405-020-05965-1>
52. Moriguchi T, Harii N, Goto J, Harada D, Sugawara H, Takamino J, et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2020; 94:55-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.062>
53. Zhao H, Shen D, Zhou H, Liu J, Chen S. Síndrome de Guillain-Barré asociado a la infección por SRAS-CoV-2: ¿causalidad o coincidencia? *Lancet Neurol* [Internet]. 2020;19(5):383-4. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30109-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30109-5)

54. Wu Y, Xu X, Chen Z, Duan J, Hashimoto K, Yang L, et al. Nervous system involvement following infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav Immun* [Internet]. 2020; 87:18-22. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.03.031>
55. Hedou M, Carsuzaa F, Chary E, Hainaut E, Cazenave-Roblot F, Regnault MM. Comentario sobre "Manifestaciones cutáneas en COVID-19: una primera perspectiva" por Recalcati S. *Rev Acad Eur Dermatol Venereol* [Internet]. 2020;34(7):e299-300. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/jdv.16519>
56. Galván Casas C, Català A, Carretero Hernández G, Rodríguez-Jiménez P, Fernández-Nieto D, Rodríguez-Villa Lario A, et al. Clasificación de las manifestaciones cutáneas de COVID-19: estudio rápido, prospectivo, de consenso nacional a nivel nacional en España con 375 casos. *Rev Br Dermatol* [Internet]. 2020;183(1):71-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/bjd.19163>
57. González González F, Cortés Correa C, Peñaranda Contreras E. Manifestaciones cutáneas en pacientes con COVID-19: características clínicas y mecanismos fisiopatológicos postulados. *Actas Dermo-Sifiligráficas* [Internet]. 2020;156(16):125-32. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ad.2020.11.013>
58. Su H, Yang M, Wan C, Yi L-X, Tang F, Zhu H-Y, et al. Renal histopathological analysis of 26 post-mortem findings of COVID-19 patients in China. *Kidney Int* [Internet]. 2020;98(1):219-27. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.04.003>
59. Ronco C, Reis T. Renal involvement in COVID-19 and justification for extracorporeal therapies. *Nat Rev Nephrol* [Internet]. 2020;16(6):308-10. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41581-020-0284-7>
60. Li Z, Wu M, Yao J, Guo J, Liao X, Song S, et al. Precaución sobre las disfunciones renales de los pacientes con COVID-19. *medRxiv* [Internet]. 2020;4(26):25. Disponible en: <https://doi.org/10.1101/2020.02.08.20021212>
61. Diao B, Wang C, Wang R, Feng Z, Tan Y, Wang H, et al. El riñón humano es un objetivo de la nueva infección por coronavirus 2 (SARS-CoV-2) del síndrome respiratorio agudo severo. *medRxiv* [Internet]. 2020;13(1):17. Disponible en: <https://doi.org/10.1101/2020.03.04.20031120>
62. Empanan JPO, Sardi-Correa C, López-Ulloa JA, Viteri-Soria J, Penniecook JA, Jimenez-Román J, et al. COVID-19 and the eye: ¿how much do we really know? A review of the best evidence. *SciELO* [Internet]. 2020;14(1):12. Disponible en: <https://preprints.scielo.org/index.php/scielo/preprint/view/602>
63. Xia J, Tong J, Liu M, Shen Y, Guo D. Evaluación de coronavirus en lágrimas y secreciones conjuntivales de pacientes con infección por SARS-CoV-2. *Rev Virol Med* [Internet]. 2020;92(6):589-94. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/jmv.25725>

64. Wu P, Duan F, Luo C, Liu Q, Qu X, Liang L, et al. Characteristics of the ocular findings of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Hubei province, China. *JAMA Ophthalmol* [Internet]. 2020;138(5):575-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2020.1291>
65. Liang L, Wu P. There may be virus in conjunctival secretion of patients with COVID-19. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 2020;68(110):15-10. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/aos.14413>
66. Marinho PM, Marcos AAA, Romano AC, Nascimento H, Belfort R. Retinal findings in COVID-19 patients. *The Lancet* [Internet]. 2020;395(10237):1610. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31014-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31014-X)
67. Li T, Lu H, Zhang W. Clinical observation and management of patients with COVID-19. *Emerg Microbes Infect* [Internet]. 2020;9(1):687-90. Disponible: <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1741327>
68. Wang F, Nie J, Wang H, Zhao Q, Xiong Y, Deng L, et al. Characteristics of the alteration of the peripheral lymphocyte subset in COVID-19 pneumonia. *J Infect Dis* [Internet]. 2020;65(15):12-32. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa150>
69. Xu H, Zhong L, Deng J, Peng J, Dan H, Zeng X, et al. High expression of the 2019-nCoV receptor ACE2 in epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci* [Internet]. 2020;12(15):12-55. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41368-020-0074-x>
70. Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, Low JG, Tan SY, Loh J, et al. Epidemiologic characteristics and clinical course of patients infected with SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA* [Internet]. 2020;323(15):1488-94. Disponible: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.3204>
71. Fan BE, Chong VCL, Chan SSW, Lim GH, Lim KGE, Tan GB, et al. Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. *Am J Hematol* [Internet]. 2020;95(6):131-E134. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ajh.25774>
72. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in 2019 Coronavirus pneumonia patients in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* [Internet]. 2020;180(7):1-11. Disponible: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>
73. Lippi G, Plebani M. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem* [Internet]. 2020;505:190-1. Disponible: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.03.004>
74. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet Lond Engl* [Internet]. 2020;395(10234):1417-8. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5)
75. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *J Blood Med* [Internet]. 2020;135(23):26. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood.2020006000>

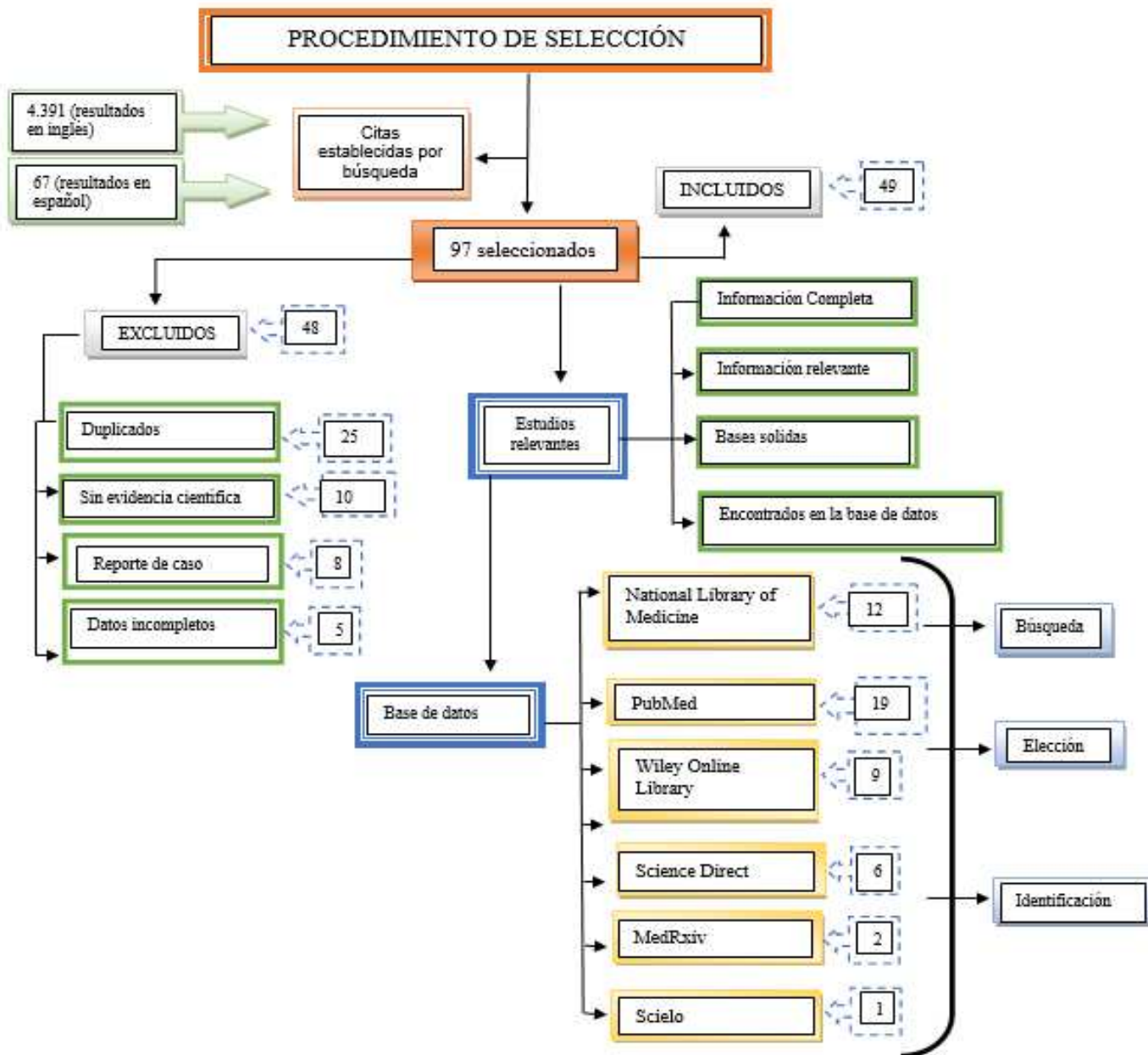
76. Witt DM, Nieuwlaat R, Clark NP, Ansell J, Holbrook A, Skov J, et al. 2018 American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: optimal management of anticoagulation therapy. *Blood Adv* [Internet]. 2018;2(22):3257-91. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018024893>
77. Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost JTH* [Internet]. 2020;18(6):1421-4. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/jth.14830>
78. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers D a. MPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* [Internet]. 2020; 191:145-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.013>
79. Ruiz-Bravo A, Jiménez-Valera M, Ruiz-Bravo A, Jiménez-Valera M. SARS-CoV-2 and Acute Respiratory Syndrome Pandemic (COVID-19). *Ars Pharm* [Internet]. 2020;61(2):63-79. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2340-98942020000200001
80. CDC. Healthcare Workers [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 [citado 19 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/disposition-hospitalized-patients.html>

CAPÍTULO VIII

8. ANEXOS

8.1 Anexo N° 1

Flujograma de estudios encontrados por medio de la ardua búsqueda en base de datos.



8.2 Anexo N° 2.

Mapa organizacional de la revisión bibliográfica sobre “Manifestaciones extrapulmonares por la enfermedad COVID-19”.

MANIFESTACIONES GASTROINTESTINALES							
#	AUTOR	TÍTULO/BASE DE DATOS	DISEÑO	MUESTRA (N)/EDAD	SEXO	INTERVENCIÓN	RESULTADOS
1	Guan et al. (13)	Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China/PubMed	Estudio observacional retrospectivo y multicéntrico.	n = 1099 Edad media: 47 años	Hombres: 58.1% Mujeres: 41.9%	Se recolectó los datos de 552 hospitales, las condiciones fueron: ingreso a UCI, uso de VMI o el fallecimiento.	Diarrea 3,8%. Elevación de AST en 112 (18,2%) de 615 pacientes con enfermedad no grave 56 (39,4%) de 142 pacientes con enfermedad grave. Niveles elevados de ALT en 120 (19,8%) de los pacientes con enfermedad no grave y 38 (28,1%) de 135 con enfermedad grave.
2	Huang et al. (14)	COVID-19: abnormal liver function tests. /ScienceDirect	Estudio transversal	n= 417 Edad media: 47 años	Mujeres: 27% Hombres: 52.5%	Se obtuvieron registros clínicos y resultados de pruebas hepáticas anormales.	318 (76.3%) tuvieron resultados anormales en pruebas hepáticas 90 (21.5%) tuvieron lesión hepática durante la hospitalización. La presencia de pruebas hepáticas anormales se hizo más pronunciada durante la hospitalización en 2 semanas, con 49 (23,4%), 31 (14,8%), 24 (11,5%) y 51 (24,4%) pacientes que tenían ALT, AST, BT. Los niveles de GGT se elevaron a más de 3 veces el límite superior de la normalidad.
3	Xiao et al. (15)	Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-CoV-2/2020/PubMed	Estudio observacional retrospectivo	n= 39 Edad= 10 meses a 78 años	Hombres: 64.1% Mujeres: 35.9%	Se recogieron muestras clínicas de hisopos de suero, nasofaríngeos y orofaríngeos; orina; heces y tejidos de los pacientes hospitalizados.	ARN del SARS-CoV-2 en el (53.42%) (23.29%) pacientes resultado positivo en heces tras resultados negativos en muestras respiratorias. Infiltración de linfocitos ocasionales en el epitelio escamoso esofágico. En la lámina propia del estómago, células plasmáticas infiltrantes y linfocitos con edema intersticial
4	Cheung et al.(16)	Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples from a Hong Kong Cohort/NCBI	Revisión sistemática y metanálisis	Revisión sistemática n= 59 Edad mediana: 58.5 años Metaanálisis Estudios: 2034 n: 4243 Edad mediana: 45.1 años	Revisión sistemática Hombres: 45.8% Mujeres: 54.2% Metaanálisis Hombres: 57.3% Mujeres: 42.7%	Se analizaron los datos agrupados sobre la prevalencia de los síntomas gastrointestinales.	Revisión sistemática: Síntomas gastrointestinales 25.4%: Vómitos 1.7%, diarrea 22%, dolor/malestar abdominal 11.9%. ARN viral del virus en heces positivo 15.3%, incluidos los pacientes sin síntomas, los pacientes con diarrea tenían mayor positividad de ARN en heces y carga viral que aquellos sin diarrea. Metaanálisis: Prevalencia de síntomas gastrointestinales 17.6% Pérdida de apetito el 26.8%, diarrea 12.5%, náusea/vómito 10.2%, dolor y malestar abdominal 9.2%.
5	Xu et al. (17)	Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. Liver Int Off J Int Assoc Study Liver/PubMed	Revisión bibliográfica	La infección puede resultar en daño hepático por efectos citopáticos directos inducidos por el virus y/o inmunopatología producida por las respuestas inflamatorias excesivas. La Incidencia de lesión hepática difirió del 14.8% al 53% indicado por niveles de ALT/AST y bilirrubinas elevados.			

6	Pan et al. (22)	Clinical Characteristics of COVID-19 Patients With Digestive Symptoms in Hubei, China: A Descriptive, Cross-Sectional, Multicenter Study. Am J Gastroenterol/PubMed	Estudio descriptivo, transversal y multicéntrico.	n= 204 Edad media: 52.9 años	Hombres: 52.5% Mujeres: 47.5%	Busca determinar la clínica, los datos de laboratorio y tratamiento.	El 50,5% presentaron síntomas digestivos: anorexia 78,6%, diarrea 34%, vómitos 3,9% y malestar abdominal 1,9%. Estadía más prolongada en comparación con aquellos sin síntomas digestivos Niveles altos de enzimas hepáticas
7	Han et al. (24)	Digestive Symptoms in COVID-19 Patients With Mild Disease Severity: Clinical Presentation, Stool Viral RNA Testing, and Outcomes. Am J Gastroenterol/PubMed	Estudio de cohorte prospectivo	n= 206 Edad media: 62.5 años	Hombres: 44.2% Mujeres: 55.8	Seguimiento clínico y comparación de las características clínicas entre aquellos con síntomas digestivos y aquellos con síntomas respiratorios.	69 pacientes con síntomas digestivos como respiratorios. Entre los 2 grupos, 67 presentaron diarrea, de los cuales en el 19.4% fue el primer síntoma. En pacientes con síntomas digestivos, mayor duración de los síntomas y eliminación viral, 73.3% frente a 14.3%.
8	Chen et al. (21)	Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study/ScienceDirect	Estudio retrospectivo de un solo centro.	n = 99 Edad media= 55.5	Hombres: 67.7% Mujeres: 32.3%	Se analizaron las condiciones a nivel epidemiológico, demográfico, clínico, resultados de imagenología y de laboratorio.	Los síntomas gastrointestinales poco comunes: diarrea 2%, náusea y vómito 1%.
9	Feng et al. (23)	COVID-19 with Different Severities: A Multicenter Study of Clinical Features/PubMed	Estudio retrospectivo multicéntrico	n=476 Edad mediana: 53 años	Hombres: 56.9% Mujeres: 43.1%	Se recopilaron datos epidemiológicos, demográficos, clínicos, de laboratorio.	Los síntomas digestivos constituyen parte de la clínica. Niveles de ALT, AST, BT altos en pacientes graves.
10	Gu et al. (25)	Gastrointestinal Manifestations and Potential Fecal-Oral Transmission/PubMed	Revisión Bibliográfica	La detección viral en biopsia y heces determinó la presencia del virus incluso en aquellos dados de alta. ECA2 se expresa en el tejido epitelial y estratificado del esófago, en los enterocitos absorbentes del íleon y el colon, produciendo síntomas entéricos como la diarrea. La lesión hepática leve a moderada incluye aminotransferasas elevadas, hipoproteinemia y prolongación del TP, el 60% de los pacientes tenían insuficiencia hepática. La presencia ARN viral en el tejido del hígado confirmó la infección por coronavirus en el hígado. La hepatotoxicidad está relacionada a hepatitis vírica o resultado vinculado a la toxicidad por fármacos.			

MANIFESTACIONES CARDIOVASCULARES

#	AUTOR	TÍTULO/BASE DE DATOS	DISEÑO	MUESTRA (N)/EDAD	SEXO	INTERVENCIÓN	RESULTADOS
11	Kochi et al. (27)	Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19/Wiley Online Library	Revisión Bibliográfica	La lesión cardíaca, el shock y las arritmias se encuentran presentes en el 7.2%, 8.7% y 16.7%, frecuente en personas con requerimiento de UCI. Elevación del nivel de troponina en un 27.8%. La miocarditis y el bloqueo auriculoventricular, podrían representar las primeras manifestaciones clínicas de la infección. Las patologías cardiovasculares crónicas pueden perder su estabilidad. La hipoxemia desencadena fibrilación auricular y se puede volver persistente.			
12	Carillo et al. (29)	Manifestaciones extrapulmonares de la infección por SARS-CoV-2/PubMed	Revisión Bibliográfica	La COVID-19 se ha relacionado con el desarrollo de arritmias, lesión del miocardio, infarto agudo de miocardio, inflamación vascular, miocarditis por disfunción sistólica, pericarditis, derrame pericárdico. La hipoxia puede desencadenar fibrilación auricular.			

13	Wang et al. (30)	Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China/NCBI	Estudio retrospectivo, de un solo centro.	n = 138 Edad media: 56 años	Hombres: 54.3% Mujeres: 45.7%	Se recopilaron y analizaron información demográfica, clínica, de laboratorio, radiológicos y de tratamiento. Se compararon pacientes críticamente enfermos y los no críticos.	26,1% pacientes fueron trasladados a la UCI por complicaciones, entre una las arritmias 44,4% y el 4.3% falleció.
14	Shi et al. (32)	Association of Cardiac Injury with Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China/PubMed	Estudio de Cohorte	n= 416 Edad mediana: 64 años	Hombres:49.3% Mujeres: 50.7%	Se recopilaron y analizaron datos de laboratorio clínico, radiológicos y de tratamiento. Se compararon lo pacientes con lesión y sin lesión cardiaca y se analizó la asociación entre el daño cardiaco y mortalidad.	Insuficiencia cardíaca crónica 4.1%. Los pacientes con lesión cardiaca presentaron disnea, fatiga, dolor en el pecho y mayor estancia hospitalaria.
15	Zhou et al. (34)	Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study/Science Direct	Estudio descriptivo de cohorte retrospectivo.	n= 191 Edad: 56 años	Hombres: 62% Mujeres: 38%	Se extrajo datos demográficos, clínicos, de tratamiento y laboratorio, de los registros médicos electrónicos.	El 48% presencia de comorbilidades: HTA 30%, DM 19% y patología coronaria 8% Niveles elevados de troponina I cardiaca de alta sensibilidad en más de la mitad de los que fallecieron.
16	Guo et al. (33)	Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)/PubMed	Estudio observacional retrospectivo de un solo centro	n= 183 Edad media: 58.5 años	Hombres: 65.4% Mujeres: 34.6%	Se recopilaron y analizaron datos demográficos, hallazgos de laboratorio, comorbilidades y tratamiento en pacientes con y sin elevación de los niveles de troponina T.	El 35.3% presentaban HTA, enfermedad coronaria y miocardiopatía y el 27.8% lesión miocárdica según los niveles de troponina T y sus valores poseen tendencia a ser más elevados, Pacientes con valores elevados de la troponina T tuvieron arritmias malignas frecuentes. Mortalidad del 13.3% en comparación para los que no poseían enfermedades subyacentes fue del 7.62%.

MANIFESTACIONES ENDOCRINOLÓGICAS

#	AUTOR	TÍTULO/BASE DE DATOS	DISEÑO	MUESTRA (N)/EDAD	SEXO	INTERVENCIÓN	RESULTADOS
17	Li et al. (35)	COVID-19 infection may cause ketosis and ketoacidosis. /Wiley Online Library	Estudio observacional retrospectivo.	n= 658 Edad media: 47 años	Hombres: 45.1% Mujeres: 54.9%	Se recopilaron los datos epidemiológicos, demográficos y clínicos, así como imágenes de tomografía computarizada de los pulmones, investigaciones de laboratorio.	El 6,4% presentó cetosis al ingreso, eran más jóvenes, prevalencia de DM y trastornos digestivos, más larga la estancia hospitalaria y mayor tasa de mortalidad. El 5.7% tenía DM y el 64.3% no. El 20% desarrollaron CAD, el 26.7% desarrollaron acidosis y el 25% falleció.
18	Liu et al. (36)	ACE2 expression in pancreas may cause pancreatic damage	Estudio observacional retrospectivo	n= 121 Edad media: 57 años	Hombres: 62% Mujeres: 38%	Se utilizó una base de datos pública para explorar la expresión y	Nivel de ARN mensajero de ECA-2 es mayor en el páncreas que en el pulmón. La ECA-2 se expresa tanto en las glándulas exocrinas como en los islotes.

		after SARS-CoV-2 infection/NCBI				distribución de ACE2 en páncreas normales	
19	Pérez et al. (37)	Solving one of the pieces of the puzzle: COVID-19 and type 2 diabetes/NCBI	Revisión bibliográfica	Elevada frecuencia de DM2 en cuadros severos, con mayor prevalencia en personas mayores del 35% Incidencia de DM2 en el 6% en pacientes ambulatorios, 24% en hospitalización y 32% en UCI Con desenlace fatal del 50%.			
20	Formiga et al. (41)	Diabetes y COVID-19 en el adulto mayor, simbiosis nociva /NCBI	Revisión bibliográfica	Virus puede producir la destrucción de los islotes Langerhans y producir DM insulino dependiente En personas jóvenes se ha reportado casos de cetoacidosis diabética Pacientes diabéticos presentan mayores necesidades de insulina. La DM añadida presenta peor pronóstico a la infección.			
21	Finer et al.(42)	COVID-19 y Obesidad/Wiley Online Library	Revisión bibliográfica	La obesidad es más frecuente en adultos mayores y asociada a HTA, DM y enfermedades cardiovasculares, incrementa la gravedad.			
22	Simonnet et al.(43)	High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation/Wiley Online Library	Estudio de cohorte retrospectivo	n= 124 Edad media: 60 años	Hombres: 73% Mujeres: 27%	Analizó las características clínicas, incluidas el IMC y la necesidad de VMI	El IMC >30 estuvo presente en el 47.6% y el IMC >35 del 28.2%. El 68.8% pacientes requirieron VMI y fue mayor en pacientes con el IMC >35 que correspondió al 85.7%
MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS							
#	Autor	TÍTULO/BASE DE DATOS	DISEÑO	MUESTRA (N)/EDAD	SEXO	INTERVENCIÓN	RESULTADOS
23	Hernando et al. (44)	Seguimiento de los pacientes con secuelas no respiratorias de la COVID-19 /Science Direct	Revisión Bibliográfica	Síntomatología leve como: mareos, mialgias, anosmia, ageusia y cefalea Síntomatología grave: alteración de la conciencia, ictus, convulsiones, meningoencefalitis, GBS.			
24	Wang et al. (47)	Potential neurological symptoms of COVID-19/PubMed	Revisión Bibliográfica	Síntoma principal fiebre Síntomas: cefalea, desmotivación, falta de energía, inestabilidad al caminar, hemorragias cerebrales e infarto cerebral.			
25	Vaira et al. (50)	Anosmia and Ageusia/Wiley Online Library	Revisión bibliográfica	Presencia de ageusia y anosmia asociada a fiebre (> 37,5 ° C) como síntoma de inicio.			
26	Mao et al. (45)	Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China/NCBI	Estudio observacional retrospectivo	n= 214 Edad media: 52.7%	Hombres: 40.7% Mujeres: 59.7%	Se extrajeron datos de los síntomas neurológicos.	El 36.4% presentaron sintomatología neurológica. Pacientes graves en comparación con los no graves, presentaron enfermedades cerebrovasculares agudas 5.7% frente a 0.8%, alteración de la conciencia 14.8% frente a 2.4% y alteraciones músculo esqueléticas 19.3% frente a 4.8%.
27	Lechien et al. (51)	Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-	Estudio retrospectivo multicéntrico	n= 417 Edad media: 36.9 años	Hombres: 36.9% Mujeres: 63.1%	Se han estudiado según la edad, etnia, comorbilidades y	La aparición de la fiebre se asocia a disfunción olfatoria El 85.6% reportaron alteraciones olfativas, el 79.6% eran anósmicos y el 20.4% hipósmicos. 88.8% presentaron trastornos gustativos.

		moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19) /Wiley Online Library				síntomas generales y otorrinolaringológicos.	
MANIFESTACIONES CUTÁNEAS							
#	AUTOR	TÍTULO/BASE DE DATOS	DISEÑO	MUESTRA (N)/EDAD	SEXO	INTERVENCIÓN	RESULTADOS
28	Hedou et al. (55)	Comment on 'Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective' by Recalcati/PubMed	Estudio prospectivo.	n= 103 Edad media: 47 años	Hombres: 31.1% Mujeres: 68.9%	Analizar la incidencia y los tipos de manifestaciones cutáneas.	5(4.9%) presentaron manifestaciones cutáneas. 2 erupción eritematosa y urticaria ubicados en el rostro y la región superior del cuerpo, aparecieron durante la enfermedad y una urticaria durante la fase prodrómica. Desaparecen en una mediana de 48 horas.
29	Galván et al(56)	Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases/NCBI	Estudio prospectivo	n= 375 Edad media: 49.09 años	Hombres: 40.8% Mujeres: 59.2%	Realizaron una encuesta de recolección de casos a nivel nacional de imágenes y datos clínicos	47% erupciones maculopapulares, 19% lesiones pseudo-sabañones, 19% lesiones de urticaria,9% erupciones vesiculares, 6% livedo o necrosis.
MANIFESTACIONES RENALES							
#	AUTOR	TÍTULO/BASE DE DATOS	DISEÑO	MUESTRA (N)/EDAD	SEXO	INTERVENCIÓN	RESULTADOS
30	Gupta et al. (8)	Extrapulmonary manifestations of COVID-19/PubMed	Revisión bibliográfica	IRA es frecuente y se asocia a mortalidad. Hematuria en casi la mitad y la proteinuria en un 87% de los pacientes. La hiperpotasemia y la acidosis son alteraciones frecuentes.			
31	Su et al. (58)	Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China/NCBI	Estudio observacional retrospectivo	n=26 Edad media: 69 años	Hombres: 73% Mujeres:27%	Analizaron las anomalías renales en 26 autopsias mediante microscopía óptica, observación ultraestructural e inmunotinción.	9 mostraron incremento de la creatinina sérica y proteínas en la orina. MO: lesión difusa del túbulo proximal con lesión del borde en cepillo, deterioro vacuolar. EM: grupo de partículas similares al SARS-CoV-2, en el epitelio tubular y los podocitos. Inmunotinción con anticuerpo de nucleoproteína fue + en los túbulos.
32	Li Z et al. (60)	Caution on Kidney Dysfunctions of COVID-19 Patients/MedRxiv	Estudio Observacional retrospectivo y multicéntrico	n = 193 Edad media: 66 años	Hombres: 49% Mujeres: 51%	Los datos se compararon entre tres grupos: pacientes con COVID 19 no grave 128, pacientes graves 65 y un grupo de control de otras neumonías 28.	Signos de disfunción renal: proteinuria 59%, hematuria 44%, niveles elevados de BUN en sangre 14% y 10% de creatinina sérica. Proteinuria, hematuria, incremento de nitrógeno ureico en sangre, creatinina sérica, ácido úrico y dímero D se asociaron a muerte.
33	Diao et al. (61)	Human Kidney is a Target for Novel Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-	Estudio observacional retrospectivo	n= 85 Edad: 21 a 92 años	Hombres: 65.8% Mujeres: 34.2%	Análisis de la tasa de filtración glomerular estimada, tejidos renales de 6 pacientes con exámenes post mortem	27,06% de los pacientes presentaron IRA. La tinción (H&E): Necrosis tubular aguda grave e infiltración de linfocitos en los tejidos renales. La inmunohistoquímica: antígeno NP del SARS-CoV-2 se acumulaba en los túbulos renales.

		CoV-2) Infection/ MedRxiv				analizados con (H&E) y la expresión in situ del antígeno de la proteína (NP) marcadores de células inmunes y el complemento, las partículas virales en los riñones se investigaron por (EM)	La observación EM: partículas similares a virus son visibles en los riñones.
--	--	------------------------------	--	--	--	---	--

MANIFESTACIONES VISUALES

#	AUTORES	TÍTULO/BASE DE DATOS	DISEÑO	MUESTRA (N)/EDAD	SEXO	INTERVENCIÓN	RESULTADOS
34	Emparan et al. (62)	COVID-19 and the eye: how much do we really know/Scielo	Revisión bibliográfica	Presencia de partículas virales en las lágrimas y la conjuntiva como potencial de transmisión conjuntival. Las manifestaciones oculares son infrecuentes y podrían parecerse a una infección viral de la superficie ocular.			
35	Xia y Col. (63)	Evaluación de coronavirus en lágrimas y secreciones conjuntivales de pacientes con infección por SARS - CoV - 2/PubMed	Estudio prospectivo de serie de casos intervencionistas	n= 30 Edad media: 54.50 años	Hombres: 70% Mujeres: 30%	Se obtuvieron muestras de secreciones lagrimales y conjuntivales.	La prueba de PCR resultó positiva para el ARN del SARS-CoV-2 en dos frotis. Un paciente presentó síntomas de conjuntivitis.
36	Wu et al. (64)	Characteristics of Ocular Findings of Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China/2020/NCBI	Estudio analítico, retrospectivo.	n= 38 Edad media: 65.8 años	Hombres: 65,8% Mujeres: 34,2%	Se analizaron los signos y síntomas oculares, así como resultados de análisis de sangre y PCR de hisopos nasofaríngeos y conjuntivales.	28 pacientes hallazgos positivos para COVID-19 con en RT-PCR de hisopos nasofaríngeos, y de estos, 2 pacientes con hallazgos positivo en la conjuntiva y la nasofaringe. 12 pacientes con manifestaciones oculares compatibles con conjuntivitis, que incluían hiperemia de la conjuntiva, quemosis, epífora o incremento de las secreciones. Los pacientes con sintomatología ocular, presentaron niveles elevados de glóbulos blancos, neutrófilos, procalcitonina, PCR que los pacientes sin síntomas oculares.
37	Liang et al. (65)	There may be virus in conjunctival secretion of patients with COVID-19/Wiley Online Library	Revisión bibliográfica	La cantidad de virus en la secreción conjuntival es baja y se encuentra asociada a la severidad de la enfermedad.			
38	Marinho et al. (66)	Retinal findings in patients with COVID-19/PubMed	Estudio observacional retrospectivo	n=12 Edad: 25 a 69 años	Hombres: 50% Mujeres: 50%	Utilizar tomografía de coherencia óptica (OCT) para evaluar a los pacientes con COVID-19.	Lesiones hiperreflectantes a nivel del tejido glandular y capas sinápticas internas con mayor prominencia en el haz papilomacular de los ojos. 4 pacientes con manchas algodonosas y microhemorragias a lo largo de la arcada retiniana.


MANIFESTACIONES HEMATOLÓGICAS Y VASCULARES

#	AUTOR	TÍTULO/BASE DE DATOS	DISEÑO	MUESTRA (N)/EDAD	SEXO	INTERVENCIÓN	RESULTADOS
39	Li et al. (67)	Clinical observation and management of COVID-19 patients/NCBI	Revisión bibliográfica	Leucocitos y linfocitos de sangre periférica permanecen normales o relativamente bajos en la fase temprana de la inflamación.			

40	Xu et al. (69)	High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa/NCBI	Revisión bibliográfica	Fiebre es común al inicio de la enfermedad ECA-2 se expresa en los linfocitos dentro de la mucosa oral, atacándolos y conduciendo a la enfermedad grave en los pacientes.			
41	Young et al. (70)	Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients infected with SARS-CoV-2 in Singapore/PubMed	Estudio descriptivo	n= 18 Edad mediana:47 años	Hombres: 50% Mujeres:50%	Se recopilaron datos clínicos, laboratorio y radiológicos.	36% pacientes con linfopenia y 38% con elevación de la PCR.
1	Guan et al. (13)	Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China/2020/ PubMed	Estudio observacional retrospectivo y multicéntrico	n= 1099 Edad media: 47 años	Hombre: 58,1% Mujeres: 41,9%	Se recolectó los datos de 552 hospitales en 30 provincias.	Linfopenia está presente en el 83,2%; trombocitopenia en el 36,2% y leucopenia en el 33,7%. La mayoría tenían valores elevados de la PCR, asociándose a gravedad.
42	Fan et al.(71)	Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection/Wiley Online Library	Estudio observacional retrospectivo	n=201 Edad media: 51 años	Hombres: 63.7% Mujeres; 36.3%	Describir los aspectos clínicos y resultados de personas con neumonía.	El 36.9% de los pacientes presentaron linfopenia, el 20% trombocitopenia leve, con recuento de plaquetas normales.
43	Wu et al. (72)	Risk Factors Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients with Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China/NCBI	Estudio de cohort retrospectivo	n=201 Edad media: 51 años	Hombres: 63.7% Mujeres; 36.3%	Describir la clínica y resultados de pacientes con neumonía.	La elevación de la fiebre se vinculó con el desarrollo de SDRA se presentó en el 38.3% y fiebre 46.3% En el 85.6% de los pacientes aumentó la PCR y el 68.2% la LDH. el 64% presentaron linfopenia y el 34.5% neutrofilia.
44	Lippi G. (73)	Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis/PubMed	Metanálisis	n=27	Elevación de la procalcitonina con proyección hacia cuadros complicados en la COVID-19.		
45	Connors et al. (75)	COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation/Scienc eDirect	Revisión bibliográfica	Al inicio se da elevación del dímero D y PDF/fibrinógeno. El TP, TPT, recuento de plaquetario es poco frecuente en estadios iniciales. La elevación del dímero D, la sepsis y la coagulopatía de consumo indican riesgo de muerte.			
46	Liu et al. (18)	Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients/PubMed	Estudio observacional retrospectivo.	n= 40 Edad media: 48.7 años	Hombres: 37.5% Mujeres: 62.5%	Se recogieron longitudinalmente muestras de sangre periférica y se examinaron en busca de subconjuntos de linfocitos mediante citometría de flujo y perfil de citocinas mediante inmunoensayos específicos.	13 pacientes graves mostraron disminución significativa y sostenida en los recuentos de linfocitos y de células T, en especial las T CD8+, así como niveles de IL 2,6,10 E IFN mientras que 27 con cuadros leves presentaron incremento en el recuento de neutrófilos.

47	Wang et al. (68)	Characteristics of peripheral lymphocyte subset alteration in COVID-19 pneumonia/NCBI	Estudio observacional, analítico retrospectivo	n= 60 Media de edad: 60 años	Hombres: 37% Mujeres: 63%	Los niveles de subconjuntos de linfocitos periféricos se midieron mediante citometría de flujo antes y después del tratamiento, y se analizó su asociación con las características clínicas y la eficacia del tratamiento.	Los linfocitos totales, las células TCD4+, TCD8+, las células B y las células NK, disminuyeron. Después del tratamiento el 67% de los pacientes presentaron aumento de células TCD8+ y linfocitos B.
48	Cui et al. (77)	Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia/Wiley Online Library	Estudio Observacional, analítico, retrospectivo.	n= 81 Edad media: 59.9 años	Hombres: 46% Mujeres: 54%	Resultados de los valores de coagulación y la ecografía de las venas de los miembros inferiores de estos pacientes se recopilaron y analizaron retrospectivamente.	La incidencia de TEV fue del 25%, de los cuales 8 murieron por esta patología. El grupo de TEV tuvo recuento de linfocitos más bajos, tiempo de tromboplastina parcial activa y dímero D elevados.
49	Klok et al. (78)	Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19/Science Direct	Estudio retrospectivo multicéntrico.	n=184 Edad media: 64 años	Hombres: 76% Mujeres: 24%	Se evaluó la incidencia de embolia pulmonar aguda sintomática, trombosis arteriales en todos los pacientes.	La ecografía demostró TEV en 27% y 3.7% de eventos trombóticos arteriales. La Embolia pulmonar fue la complicación trombótica más frecuente en un 81%.

8.3 Anexo N° 3. Oficio de aceptación de tutor

 **Universidad
Católica
de Cuenca**

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR – CARRERA DE MEDICINA

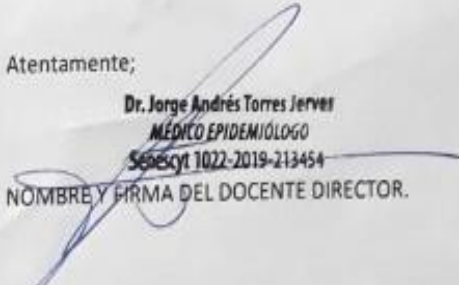
Cuenca, 9 De Diciembre del 2020.

CARTA DE ACEPTACIÓN COMO DIRECTOR DE REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Yo, Jorge Torres Jervis con C.C.: 0104553987, docente de Epidemiología de la Carrera de MEDICINA de la Universidad Católica de Cuenca, acepto asesorar el trabajo de Titulación- Revisión Bibliográfica **“MANIFESTACIONES EXTRAPULMONARES POR COVID 19”**, perteneciente al estudiante Katherine Y. Jaramillo Z.

Con sentimientos de distinguida consideración.

Atentamente;


Dr. Jorge Andrés Torres Jervis
MÉDICO EPIDEMIÓLOGO
Sesescyt 1022-2019-213454

NOMBRE Y FIRMA DEL DOCENTE DIRECTOR.

8.4 Anexo N° 4. Oficio de aceptación de asesor de metodología de la investigación.



UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR – CARRERA DE MEDICINA

Cuenca, Cuenca 30 de noviembre del 2020.

CARTA DE ACEPTACIÓN COMO DIRECTOR Y ASESOR DE REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Yo, JULIO CÉSAR DIEDA S., con C.C.: 1108583785, docente de SALUD PÚBLICA de la Carrera de MEDICINA de la Universidad Católica de Cuenca, acepto asesorar el trabajo de Titulación-Revisión Bibliográfica **“MANIFESTACIONES EXTRAPULMONARES POR COVID 19”**, perteneciente al estudiante Katherine Y. Jaramillo Z.

Con sentimientos de distinguida consideración.

Atentamente;

NOMBRE Y FIRMA DEL DOCENTE ASESOR.

8.5 Anexo N° 5. Certificado del Centro de Idiomas



CENTRO DE IDIOMAS

ABSTRACT

Background: SARS-CoV-2 comprises the Orthocoronavirinae subfamily responsible for diseases in animals and humans, its symptomatology ranges from mild, moderate, to severe clinical pictures. **Objective:** To describe the main extrapulmonary manifestations of COVID-19 disease caused by SARS-COV-2. **Material and Methods:** A literature review of 49 articles was conducted using PubMed, Wiley Online Library, National Library of Medicine, MedRxiv, and Scielo search engines from March 2020 to April 2021, selecting those based on the inclusion criteria. **Results:** Frequent extrapulmonary manifestations by COVID-19 occur in the systems: Gastrointestinal with anorexia (78.6%) and diarrhea (34%); cardiovascular reveal arrhythmias (16.7%), shock (8.7%) and cardiac injury (7.2%); endocrinological states of diabetic ketoacidosis (20%) and ketosis (6.38%); nervous cases of ageusia (88.8%), anemia (79.6%) and myalgias (19.13%); immunological cutaneous evidence of maculopapular eruptions (47%); renal the presence of ARF (27.6%); visual expose symptomatology similar to conjunctivitis (31.5%); Hematological and Vascular has been with lymphopenia (83.2%) and pulmonary embolism (81%). **Conclusions:** In addition to fever and respiratory symptomatology, COVID-19 often shows extrapulmonary symptoms, affecting the gastrointestinal, cardiovascular, endocrine, nervous, cutaneous immune, renal, visual, hematologic, and vascular systems.

KEYWORDS: COVID 19, CORONAVIRUS, SIGNS AND SYMPTOMS, SARS COV 2

www.ucacue.edu.ec

CENTRO DE IDIOMAS

Cuenca, 14 de septiembre de 2021

EL CENTRO DE IDIOMAS DE LA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA, CERTIFICA QUE EL DOCUMENTO QUE ANTECEDE FUE TRADUCIDO POR PERSONAL DEL CENTRO PARA LO CUAL DOY FE Y SUSCRIBO


Janneth Adriana Suquinagua Alvarado
SECRETARIA



8.6 Anexo N° 6. Informe de anti plagio

manifestaciones extrapulmonares

INFORME DE ORIGINALIDAD

1 %	1 %	0 %	0 %
INDICE DE SIMILITUD	FUENTES DE INTERNET	PUBLICACIONES	TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1	actualidadradio.com	1 %
	Fuente de Internet	

Excluir citas Activo

Excluir coincidencias < 1%

Excluir bibliografía Activo

8.7 Anexo N° 7. Autorización de publicación en el repositorio institucional

 <p>Universidad Católica de Cuenca</p>	<p>AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL</p>	<p>CÓDIGO: F – DB – 30 VERSION: 01 FECHA: 2021-04-15 Página 1 de 1</p>
---	---	--

Katherine Yarizel Jaramillo Zambrano portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0706441649**. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación **“Manifestaciones extrapulmonares por la enfermedad Covid-19”** de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de éste trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, **14 de septiembre de 2021**

F: 

Katherine Yarizel Jaramillo Zambrano

C.I. 0706441649

CAPÍTULO IX

9.1 Financiamiento

Este trabajo fue por financiación interna

9.2 Aspectos éticos

No se presentan conflictos de intereses.

9.3 Recursos humanos

El proceso de la elaboración de este trabajo de revisión bibliográfica será guiado y dirigido por profesionales vinculados a la medicina y a la metodología de la investigación.

9.4 Cronograma de trabajo

Mes Actividades	junio 2020	julio 2020	agosto - noviembre 2020	diciembre 2020	enero - abril 2021	mayo - Agosto 021	Septiembre 2021
Aceptación del tema	X						
Realización del protocolo		X					
Búsqueda de artículos científicos			X				
Sintetizar la información				X			
Desarrollo del contenido final					X		
Correcciones solicitadas						X	
Exposición del trabajo							X