



UNIVERSIDAD  
CATÓLICA  
DE CUENCA

**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA**

*Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo*

**UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR**

**CARRERA DE MEDICINA**

**“MANIFESTACIONES PULMONARES Y  
EXTRAPULMONARES DE COVID-19”**

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

**AUTOR: MARÍA PAZ SARMIENTO SARMIENTO**

**DIRECTOR: DRA. SUSANA PEÑA CORDERO**

**CUENCA - ECUADOR**

**2022**

**DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO**



**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA**

*Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo*

**UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR**

**CARRERA DE MEDICINA**

**“MANIFESTACIONES PULMONARES Y  
EXTRAPULMONARES DE COVID-19”**

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

**AUTOR: MARÍA PAZ SARMIENTO SARMIENTO**

**DIRECTOR: DRA. SUSANA PEÑA CORDERO**

**CUENCA - ECUADOR**

**2022**

**DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO**

## DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

**María Paz Sarmiento Sarmiento** portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0104745054**. Declaro ser el autor de la obra: “**MANIFESTACIONES PULMONARES Y EXTRAPULMONARES DE 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, 22 de septiembre de 2022



.....  
**María Paz Sarmiento Sarmiento**

**C.I. 0104745054**

## CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR

Certifico que el presente trabajo denominado "**MANIFESTACIONES PULMONARES Y EXTRAPULMONARES DE COVID-19**" realizado por **MARÍA PAZ SARMIENTO SARMIENTO** con documento de identidad **No. 0104745054**, previo a la obtención del título profesional de Médico, ha sido asesorado, supervisado y desarrollado bajo mi tutoría en todo su proceso, cumpliendo con la reglamentación pertinente que exige la Universidad Católica de Cuenca y los requisitos que determina la investigación científica.

Cuenca, 22 de septiembre de 2022



**DRA. SUSANA PEÑA CORDERO**  
**DIRECTORA / TUTORA**

## RESUMEN

**Antecedentes:** La enfermedad por SARS-Cov-2 es producida por el coronavirus, reportada por primera vez el 31 de diciembre del 2019, reconocida como Síndrome Respiratorio Severo Agudo por Coronavirus 2 por el Comité Internacional en Taxonomía de Virus, en un paciente con neumonía de etiología desconocida en Hubei, Wuhan, China. La OMS declaró una pandemia mundial el 11 de marzo del 2020.

**Objetivo general:** Describir las manifestaciones pulmonares y extrapulmonares de COVID-19 en niños y adultos en el período 2020 - junio 2021.

**Metodología:** Se realizó una revisión bibliográfica en las bases de datos de PubMed, Scopus, Springer y Sciencedirect sobre manifestaciones pulmonares y extrapulmonares de COVID-19, empleando los términos “COVID-19”, “SARS-Cov-2”, “clinical manifestations COVID-19”, “SARS-Cov-2 virology”, “patogenia COVID-19”, e incluyendo artículos de revisión bibliográfica, sistemática, meta-análisis, estudios descriptivos y reportes de casos desde el 2020 hasta el 06 de junio del 2021.

**Resultados:** Tanto en niños como adultos la sintomatología respiratoria como tos, disnea, rinorrea son las más frecuentes, sin embargo, puede debutar con a) manifestaciones gastrointestinales como náusea, vómito, diarrea; b) manifestaciones cardiacas como palpitaciones, taquicardia; c) manifestaciones neurológicas como anosmia, disgeusia. Además, en el transcurso de la enfermedad se pueden desarrollar síntomas renales, cutáneos, oculares, entre otros.

**Conclusiones:** La COVID-19 es una patología caracterizada por presentar síntomas respiratorios, no obstante, la clínica varía según la edad y comorbilidades del paciente. Por lo anterior, entre las manifestaciones pulmonares están la tos, disnea, cianosis, falla respiratoria, y entre las extrapulmonares diarrea, miocarditis, letargia, hiporreflexia, urticaria, tirotoxicosis, orquitis autoinmune, entre otras.

**Palabras clave:** SARS-Cov-2, COVID-19 síndrome, pandemia, enfermedad inflamatoria multisistémica

## **ABSTRACT**

**Background:** SARS-Cov-2 disease is caused by the coronavirus, reported for the first time on December 31, 2019, and recognized as Severe Acute Respiratory Syndrome due to Coronavirus 2 by the International Committee on Taxonomy of Viruses in a patient with pneumonia of unknown etiology in Hubei, Wuhan, China. WHO declared a worldwide pandemic on March 11, 2020.

**General Objective:** To describe the respiratory and extrapulmonary symptoms of COVID-19 in children and adults between 2020 and June 2021.

**Methodology:** A literature review was carried out using PubMed, Scopus, Springer, and Sciencedirect databases on both pulmonary and extrapulmonary COVID-19 symptoms, including the terms "COVID-19", "SARS-Cov-2," "clinical manifestations COVID-19," "SARS-Cov-2 virology," "pathogenesis COVID-19," and also including literature reviewed and systematic articles, meta-analyses, descriptive studies, and case reports from 2020 to June 6, 2021.

**Results:** Respiratory symptoms such as cough, dyspnea, and rhinorrhea are the most frequent in both children and adults; however, the symptoms may include a) gastrointestinal signs such as nausea, vomiting, and diarrhea; b) cardiac symptoms such as palpitations, tachycardia; c) neurological symptoms such as anosmia, dysgeusia. In addition, renal, cutaneous, and ocular symptoms, among others, are possible during the progress of the disease.

**Conclusions:** COVID-19 is a pathology with respiratory symptoms; however, the indicators vary according to the age and comorbidities of the patient. Therefore, pulmonary symptoms include cough, dyspnea, cyanosis, respiratory failure, and extrapulmonary symptoms include diarrhea, myocarditis, lethargy, hyporeflexia, urticaria, thyrotoxicosis, and autoimmune orchitis, among others.

**Keywords:** SARS-Cov-2, COVID-19 syndrome, pandemic, multisystemic inflammatory disease

**TABLA DE CONTENIDO**

RESUMEN .....	III
ABSTRACT .....	IV
INTRODUCCIÓN .....	1
JUSTIFICACIÓN .....	2
OBJETIVOS .....	3
DESARROLLO .....	3
EPIDEMIOLOGÍA .....	4
ETIOLOGÍA .....	5
FISIOPATOLOGÍA .....	5
CUADRO CLÍNICO .....	9
❖ Niños .....	9
❖ Adultos .....	13
• Respiratorias .....	13
DIAGNÓSTICO .....	18
COMPLICACIONES .....	18
PRONÓSTICO .....	19
METODOLOGÍA .....	19
RESULTADOS .....	20
Resultados bibliométricos .....	20
Resultados de manifestaciones clínicas en niños .....	21
Resultados de manifestaciones clínicas en adultos .....	22
DISCUSIÓN .....	24
LIMITACIONES .....	27
IMPLICACIONES .....	27
CONCLUSIONES .....	27
FINANCIAMIENTO .....	28
BIBLIOGRAFÍA .....	28
GLOSARIO .....	35
ANEXOS .....	36

**ÍNDICE DE FIGURAS**

Figura 1. Diagrama de flujo de estudios que se incluyeron en las revisiones bibliográficas.....	20
Figura 2. Selección de artículos según la base de datos y años .....	21

## INTRODUCCIÓN

El SARS-Cov-2 (Síndrome Respiratorio Severo Agudo por Coronavirus 2) se produce por el coronavirus, el cual fue reportado por primera vez en la ciudad de Wuhan, Hubei, China, en diciembre del 2019, y debido al rápido incremento de casos nacionales e internacionales, la OMS (Organización Mundial de la Salud) declaró una pandemia mundial el 11 de marzo del 2020(1). En Ecuador el primer caso se presentó el 29 de febrero del 2020, y se ha visto mayor mortalidad en hombres que en mujeres(2), y en las etnias montubias (14%) e indígenas (9%)(3).

Este virus de ARN (ácido ribonucleico) se transmite por gotas respiratorias, contacto directo, fómites, fecal-oral, o de forma vertical(4). Se ha demostrado que ingresa al organismo a través de los receptores ECA2 (enzima convertidora de angiotensina II) y la proteasa 2 de la serina de transmembrana (TMPRSS2), produciendo diversa sintomatología pulmonar y extrapulmonar, que varía según el grupo etario y las condiciones de los pacientes(5).

Tanto en niños como en adultos la patología debuta con síntomas respiratorios como rinorrea, tos, disnea, al igual que gastrointestinales como diarrea, náuseas y vómito. Sin embargo, se acompaña de muchas otras manifestaciones como encefalitis, pápulas, síndrome inflamatorio multisistémico en niños (MIS-C), inyección conjuntival, proteinuria, úlceras gastroduodenales, hiperbilirrubinemia, fibrilación auricular, disfunción miocárdica, entre otras(4).

Para su diagnóstico se han empleado pruebas serológicas como la RT-PCR (reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa)(6), también, exámenes de laboratorio como biometría, enzimas hepáticas y cardiacas, biomarcadores, además, de estudios de imagen como radiografía, tomografía, ecografía, resonancia magnética, entre otros(7). El pronóstico de estos pacientes va a depender de su sintomatología, complicaciones y comorbilidades(8).

## **JUSTIFICACIÓN**

El conocer las manifestaciones pulmonares y extrapulmonares del COVID-19 va a permitir actuar de mejor manera ante esta patología, y así, a futuro, disminuir sus complicaciones en este tipo de pacientes, debido a que el personal médico contará con mayor información sobre la detección y manejo en los diferentes servicios de salud.

Por otro lado, en la ciudad de Cuenca, sería de gran importancia el aporte estadístico sobre COVID-19. El contar con esta información permite a las distintas casas de salud tener una idea más clara sobre la situación que atraviesa la ciudad. Por consiguiente, se pueden actualizar los protocolos de salud no sólo en base a estadísticas internacionales, sino también locales, proporcionando al personal de salud la posibilidad de brindar una atención basada en información real del tipo de pacientes que reciben.

Debido a que la COVID-19 es una enfermedad instaurada en un corto período de tiempo, es importante realizar esta investigación, por lo que, en Ecuador, no existen suficientes revisiones bibliográficas sobre el tema, gracias a los múltiples requisitos que solicita el sistema nacional de salud para publicar estudios en seres humanos. Por ello, es imperativo ampliar la información existente sobre esta nueva patología.

Es por eso, que el impulsar a los estudiantes de medicina y personal de salud a la recolección de información a través de estudios, permitirá comprender sobre la situación de salud del país de una manera más amplia y detallada, y por consiguiente, se dará una mejor atención, y se reducirán las comorbilidades e incluso la mortalidad.

Este tipo de estudios, pueden incentivar a otras personas a realizar más proyectos, brindando un aporte para la sociedad. De esta manera, se podrá recolectar información detallada de las enfermedades, tanto a nivel provincial como nacional, y se elaborarán guías más enfocadas a la realidad nacional que internacional. Como consecuencia, los pacientes tendrán acceso a una atención de calidad.

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL**

Describir las manifestaciones pulmonares y extrapulmonares de COVID-19 en niños y adultos en el período 2020 – junio 2021.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Detallar los cuadros clínicos, manifestaciones pulmonares y extrapulmonares de COVID-19 en niños.
- Explicar los cuadros clínicos, manifestaciones pulmonares y extrapulmonares de COVID-19 en adultos.

## **DESARROLLO**

Los coronavirus son virus ARN que pueden producir enfermedades tanto en animales como humanos(1), los coronavirus humanos fueron descubiertos en los 60s, y hasta la actualidad existen 7, los cuales son el SARS-CoV (Síndrome Respiratorio Severo Agudo por Coronavirus) descubierto en el 2002, MERS-CoV (Síndrome Respiratorio de Oriente Medio) en el 2012, el SARS-CoV-2 (Síndrome Respiratorio Severo Agudo por Coronavirus 2) descubierto en el 2019(9), que producen alta mortalidad. Además existen otros que sólo producen resfriado común como el (HCoV)-229E, HCoV-NL63, HCoV-OC43, y HCoV-HKU1(10).

El 31 de diciembre de 2019, se identificó una variante de coronavirus reconocida como SARS-Cov-2 por el Comité Internacional en Taxonomía de Virus (ICTV por sus siglas en inglés), en un paciente con neumonía de etiología desconocida en Hubei, Wuhan, China. Debido al rápido contagio nacional e internacional, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró el 11 de marzo del 2020 una pandemia por COVID-19(1).

## EPIDEMIOLOGÍA

En la ciudad de Hubei, China el 31 diciembre del 2019 se identificó el primer caso de COVID-19(11), posteriormente se detectaron casos en Singapur, Japón, Corea, Italia, Irán, Malasia, Vietnam, Australia, Estados Unidos, Alemania(12), y así hasta llegar a los seis continentes, por lo que en agosto del 2020 se reportaron casos en 216 países y regiones de todo el mundo con más de 20 millones de casos y 733 mil muertes(11).

Según Worldometers hasta el día seis de junio del 2021, se reportaron en América 69'569.285 casos, con una incidencia de 17.423, los decesos son de 1'816.934, con un total de 59'573.550 recuperados, los casos activos son de 8'178.801 y los casos críticos son de 43.814, ocupando el primer puesto con respecto a los otros continentes con más casos de COVID-19(2).

Después, continúa Asia con 52'434.353 casos, que presenta una incidencia de 150.161, los decesos son de 711.070, los recuperados son 49'007.478, tienen 2'715.805 de casos activos y 28.628 casos críticos. Luego se encuentra Europa con 46'877.007 casos, su incidencia es de 21.103, los decesos son de 1078765, con un total de recuperados de 43'996.624, presentado 1'801.618 casos activos, y 12.498 casos críticos(2).

Posteriormente, África con 4'955.736 de casos, se observa una incidencia de 3.584, con un total de 132.519 decesos, tienen 362.667 casos activos, y 2.436 casos críticos. Finalmente, Oceanía presenta 69.365 casos, con una incidencia de 169, los decesos son de 1254, y la recuperación es de 66.847, presentando 1.264 casos activos, y 9 casos críticos(2).

En India, Alemania, Corea del Sur, Australia, Noruega y USA la edad en la que se dieron más casos de COVID-19 fue de 20-49 años(13,14); en Italia, España y Países Bajos el grupo etario más prevalente fue de más de 50 años(13). En Ecuador el primer caso se reportó el 29 de febrero del 2020 y el estado de excepción inició el 16 de marzo del mismo año(15).

Actualmente existen 432.353 casos, con una incidencia de 924 casos, el total de decesos es de 20.809 con 398.645 recuperaciones, presentando 12.899 casos activos y 492 casos críticos(2). La edad media en la que se dieron más casos fue de 42 años en hombres y 39 años en mujeres, mientras que la edad con mayor mortalidad fue de 62 años en hombres y 65 años en mujeres(16).

## **ETIOLOGÍA**

Los coronavirus pertenecen al género Nidovirales de la familia Coronaviridae, la cual se clasifica en las subfamilias Torovirinae y Coronavirinae, esta última se divide en coronavirus alfa, beta, gamma y delta(17). El SARS-Cov-2 pertenece al betacoronavirus, formado por ARN de polaridad positiva, está compuesto por una envoltura lipoproteica, y codifica 4 proteínas estructurales que son: a) la glicoproteína spike/S es de superficie, b) la proteína E perteneciente a la envoltura, c) la glicoproteína M se encuentra en la membrana, y d) la proteína N que está en la nucleocápside; cabe recalcar que la proteína S es la que le brinda su morfología de corona(18).

Se transmite por contacto directo, gotas respiratorias al toser o estornudar, por fómites, de forma vertical en el tercer trimestre del embarazo, y de forma fecal-oral, pudiendo ser en la etapa asintomática o sintomática; presentando un Ro de 2 a 2,5. El tiempo de incubación varía desde los 2 hasta los 14 días, con un promedio de 3 días(4).

## **FISIOPATOLOGÍA**

Para que el SARS-Cov-2 ingrese a las células, debe unirse la proteína S con la ECA2, enzima que se encuentra en los pulmones, endotelio, riñones, corazón, intestinos(5), tracto gastrointestinal, piel, mucosa oral y otros tejidos(19). La proteasa 2 de la serina de transmembrana (TMPRSS2) escinde la proteína S permitiendo la liberación de péptidos de fusión virales facilitando la fusión de membranas. La coexpresión de la ECA2 y TMPRSS2 permite la entrada del SARS-Cov-2 a las células del huésped(5).

La proteína S, tiene la subunidad S1 que se encarga de determinar el tropismo de la célula, y la subunidad S2 que permite la unión virión-membrana para que ingrese a la célula, aquí traduce 2 poliproteínas que conforman el complejo replicación-transcripción en lo que es una vesícula de doble membrana, luego el virión que ahora se encuentra en estas vesículas se une con la membrana plasmática y es liberado. Una vez el genoma viral está en el citoplasma, se desenvuelve como patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPS) para que se reconozcan por los receptores de patrones moleculares (PRR)(20).

Posteriormente, el gen inducible por ácido retinoico 1 (RGI-1), el receptor citosólico gen asociado a la diferenciación del melanoma (MDA-5), y la GMP-AMP sintasa cíclica (cGAS) son los que al reconocer el ARN del virus, reclutan moléculas adaptadoras que van a desencadenar una cascada de respuestas que llevan a que se active el factor de transcripción nuclear factor- $\kappa\beta$  y el factor 3 regulador de interferón (IRF3), lo que produce interferón  $\alpha$  y  $\beta$ , y citocinas proinflamatorias(20).

Los receptores ECA2 se encuentran en la células epiteliales alveolares tipo 2, cuando el virus ingresa al organismo se une a estos receptores y empieza a replicarse, una vez que están en los neumocitos, se desencadena una respuesta inflamatoria con liberación de citocinas y marcadores inflamatorios como la IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, IL-20, TNF- $\alpha$ , IFN- $\lambda$ , IFN- $\beta$ , CXCL10, MCP-1, MPC-1 $\alpha$ , y macrófagos(21).

Esta tormenta de citocinas atrae neutrófilos como LT CD4 y LT CD8, las cuales secuestran el tejido pulmonar, y combaten el virus, produciendo mientras tanto inflamación y daño en el pulmón. Las células del huésped producen apoptosis liberando partículas virales nuevas que infectan las células epiteliales alveolares tipo 2 adyacentes, y debido al daño persistente se pierden los neumocitos tipo 1 y 2, ocasionando daño alveolar difuso lo que lleva a un síndrome de distrés respiratorio agudo(21).

Para que se presenten las manifestaciones digestivas, el SARS-Cov-2 se une con los receptores ECA2, presentes raramente en el epitelio del esófago, pero ampliamente en los cilios del epitelio glandular, y en los enterocitos proximales y distales del intestino delgado. Debido a la interacción constante entre el virus y la ECA2, hay una alteración en la funcionalidad de los receptores y se produce diarrea(22). En las células epiteliales intestinales, la ECA2 es necesaria para mantener la homeostasis de los aminoácidos, la expresión peptídica antimicrobiana y el hábitat microbiano, por lo que una disminución de ECA2 interrumpe estos procesos incrementando la inflamación, con la cual se desencadena la reclutación de células Th, la tormenta de citocinas y el daño del órgano que se ve reflejado por mala absorción, alteración de las secreciones intestinales y activación del sistema nervioso entérico(23).

No está clara el mecanismo por el que se produce el daño hepático, no obstante, existe la hipótesis de las células diana del SARS-Cov-2 son las células endoteliales y los colangiocitos, ya que estos últimos expresan el receptor ACE2 y la TMPRSS2, lo que escinde la proteína S antes de que ingrese a las células dañando los colangiocitos. De igual manera, se han propuesto otros mecanismos como afectación viral directa, exacerbación de hepatopatías, estado hiperinflamatorio, daño medicamentoso, pero aún hace falta estudios al respecto. La tormenta de citocinas produce daño endotelial provocando CID y microangiopatía trombótica(24).

Las lesiones pancreáticas se producen por la expresión de los receptores ECA2 en el páncreas exocrino y en las células de los islotes, haciéndolo susceptible al SARS-Cov-2; por otro lado, se ha demostrado muerte de células alfa y beta por efectos citotóxicos virales debido al coronavirus, por eso, cuando las células de los islotes se ven atacadas se produce hiperglicemia y diabetes, además la hiperglicemia también se produce como respuesta al estrés(25). El daño renal se produce por la coexpresión de la ECA2 con TMPRSS2 en los

podocitos y células tubulares proximales, estas últimas podrían tener un efecto citopático a través de la invasión viral por SARS-Cov-2(5).

Los receptores ECA2 se encuentran en los miocitos cardíacos, se debe tener en cuenta que estos convierten la angiotensina 1 y 2 en péptidos cardioprotectores como la angiotensina 1-9 y angiotensina 1-7, en el momento en que hay una disminución en la regulación de ECA2 por el SARS-Cov-2, los péptidos cardioprotectores se pierden produciendo daño cardíaco, adicionalmente, la pérdida de ECA2 en el endotelio vascular podría incrementar el daño endotelial, la inflamación y trombosis(26).

Para que se produzcan manifestaciones neurológicas, el SARS-Cov-2 debe llegar al SNC a través de la circulación sanguínea, por vía neuronal retrógrada, o por la lámina cribosa del hueso etmoides. El daño al tejido neuronal se produce cuando el virus interactúa con los receptores ECA2(27) provocando edema de las células neuronales y su posterior necrosis(25).

El SARS-Cov-2 al ingresar al organismo produce una tormenta de citocinas liberando IL-1, IL-6, y TNF- $\alpha$  que activan el eje hipotálamo-hipófisis, lo que incrementa los niveles de cortisol, de igual manera, debido al estado inflamatorio existe un daño en la pituitaria y el hipotálamo, desencadenando hipofisitis secundaria a SARS-Cov-2, igualmente, el incremento de la esteroidogénesis produce inmunomodulación de las células Th-2, lo que retrasa la eliminación viral en fases tardías. Por otra parte, este virus produce péptidos similares a la ACTH, por lo que cuando se produce la respuesta autoinmune, los anticuerpos del huésped también atacan la ACTH originando una insuficiencia adrenal, además de que también existen receptores ECA2 en las glándulas suprarrenales(25).

Los receptores ECA-2 abundan en las espermatogonias, y en las células de Leydig y Sertoli; mientras que la TMPRSS-2 en las espermatogonias y espermátidas, lo que crea la hipótesis de que los testículos pueden actuar como reservorios virales. Se cree que el estrógeno y 17- $\beta$  estradiol actúan sobre subconjuntos celulares del sistema inmune a través de mecanismos

epigenéticos que modulan la actividad y el número de linfocitos, eliminando el virus más rápido, razón por la cual, las mujeres no tienen mayor afección que los hombres(25).

En los pacientes inmunocomprometidos, se plantea que la relación entre el síndrome de tormenta de citocinas y la sobreexpresión del sistema inmune en el COVID-19 incrementa la posibilidad de que el estado de inmunodeficiencia alivie esta sobreexpresión evitando formas graves de la enfermedad, sin embargo, es necesario que se realicen más estudios para su confirmación(4).

## **CUADRO CLÍNICO**

La pandemia por COVID-19 ha provocado altos índices de personas enfermas, hospitalizaciones y muerte, debido a que es considerada una patología compleja y multifacética. Las personas empiezan a presentar una escala de síntomas, que sin la administración de un temprano y adecuado tratamiento, requieren una hospitalización tardía que termina en una alta mortalidad(28).

Al ser una patología que afecta a personas de todas las edades, el cuadro clínico es variado, va desde asintomáticos, cuando la prueba para detectar COVID-19 es positiva pero no presenta síntomas, a pacientes con enfermedad respiratoria severa. De igual manera, muchos tienen manifestaciones extrapulmonares incluso como manifestación inicial de la enfermedad. Los cuadros sintomáticos pueden ser leves, moderados, severos, y críticos(29). Se describirán los cuadros clínicos en niños y adultos.

### **❖ Niños**

Se considera pacientes asintomáticos aquellos que presentan prueba de COVID-19 positiva, pero la clínica e imágenes son normales. En los casos leves presentan síntomas en el tracto respiratorio alto principalmente y pueden tener síntomas gastrointestinales, muchos no presentan fiebre y no presentan ruidos sobreagregados pulmonares. Cuando son moderados

se da neumonía con fiebre y tos seca o productiva, puede haber sibilancias sin hipoxia, disnea, ni estertores, incluso hay niños que sólo tienen hallazgos en la TC pero sin clínica(30).

Al tratarse de casos severos se observa que los síntomas principales son fiebre y tos, acompañados de síntomas gastrointestinales con progresión de la sintomatología en 1 semana, además se presenta hipoxia, disnea y desaturación. En los casos críticos los niños presentan rápidamente un síndrome de distrés respiratorio agudo o falla respiratoria, pueden desarrollar shock, coagulopatías o falla multiorgánica, lo que pone en gran riesgo su vida(30).

- **Respiratorias, sistémicas y digestivas**

En los pacientes en los que se diagnosticó neumonía o infecciones del tracto respiratorio alto, la principal clínica en la admisión fue eritema faríngeo, taquicardia y taquipnea(31). Entre la principal sintomatología está la fiebre y tos, pero se puede acompañar de otros como odinofagia(30), edema lingual, papilas pronunciadas(32), taquicardia, rinorrea, congestión nasal y taquipnea, siendo los síntomas menos frecuentes la diarrea, vómito, mialgia, fatiga, hipoxemia, dolor torácico(30), distrés respiratorio, falla respiratoria, crepitantes, dolor abdominal, estornudos, cianosis y linfadenopatías(31). En ocasiones la sintomatología gastrointestinal es la única manifestación de COVID-19(33).

En imagenología se reportó sombreado irregular bilateral o local en mayor proporción, y con menos frecuencia pulmón blanco y efusión pleural. En niños menores de 1 año, las imágenes generalmente son normales, sin embargo se puede observar patrón en vidrio deslustrado, y sombreado irregular bilateral o local(30). Los resultados de laboratorio mostraron eritrocitos y plaquetas elevadas, bajas o normales(31); leucocitosis, leucopenia, linfopenia, elevación de procalcitonina, PCR y LDH(30). Además, cuando existe afectación hepática se observa colestasis(32), las enzimas hepáticas como ALT y AST estaban elevadas(31), y ligeramente incrementada la GGT(32).

- **Cardiovasculares**

Entre las manifestaciones cardiacas más comunes están miocarditis, disfunción miocárdica y afectación arterial coronaria con síndrome inflamatorio multisistémico en niños (MIS-C), no obstante, es raro que se presenten. Representan mayor riesgo en pacientes con comorbilidades, obesidad y en menores de 1 año de edad; la mayoría tiene signos de hipoperfusión sistémica o shock(34). Manifestaciones vasculares como aneurismas e infartos isquémicos se presentaron en niños obesos(32). Se debe sospechar en niños con edema, galope, y frote pericárdico, controlando los signos vitales y el estado de hidratación del paciente(34).

En los resultados de laboratorio se evidencia trombocitopenia, linfopenia, neutrofilia, hipoalbuminemia; elevación de las aminotransferasas, LDH, CK, CK-MB PCR, procalcitonina, ferritina, VSG, péptido natriurético cerebral, porción N-terminal del pro-péptido natriurético tipo B (NT-proBNP), troponinas, dímero D, y fibrinógeno. En el ECG se ve cambios en el segmento ST, inversión de la onda T, QRS de bajo voltaje, bloqueo en la conducción AV, disfunción del nódulo sinusal, contracciones ventriculares prematuras, TV monomórfica o polimórfica, prolongación del intervalo QT(34).

- **Neurológicas**

Las manifestaciones neurológicas se presentan frecuentemente como cefalea, irritabilidad, astenia, letargia, somnolencia, hipotonía axial, hipertonía generalizada. Con menos frecuencia se presenta ageusia y anosmia(32). Otras presentaciones son encefalopatía, signos cerebelosos y del tronco encefálico, debilidad muscular, hiporreflexia(35). convulsiones, síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH), meningitis aséptica, encefalopatía aguda necrotizante, encefalomiелitis diseminada aguda. Se observa disminución del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) e IL-6 elevada(36). En la RM se presentan cambios en el esplenio del cuerpo caloso, en T2 hay lesiones hiperintensas

asociadas a restricción en la difusión, mielopatía cervical extensa. En el EEG se observa atenuación de la actividad de fondo y lesiones en cuerpo calloso(35).

- **Oculares y orales**

Si bien las manifestaciones oculares son raras, la gran mayoría se presenta como conjuntivitis(37). Se observa inyección conjuntival, epífora, eritema periorbitario(32), congestión conjuntival, hiperemia conjuntival(37). Se pueden observar los hallazgos con la lámpara de hendidura, por otro lado, en el fondo de ojo se puede observar vasculitis retiniana, infiltrados perivasculares y exudados retinianos(38). Entre las lesiones orales se puede observar candidiasis pseudomembranosa, lengua blanca, lengua geográfica, hiperemia faríngea, alteraciones del gusto(39). labios eritematosos y fisurados, lengua de fresa, las cuales se relacionaron con conjuntivitis y rash sistémico(40).

- **Cutáneas**

Como manifestaciones cutáneas están las áreas eritematosas con vesículas o pústulas en manos y pies(34), rash cutáneo, moteado, descamación facial o perianal, eritema, exantema(32), máculas eritemato-edematosas, pápulas, prurito, placas con ampollas superficiales, costra hemorrágica focal, eritema reticular, eritema multiforme, discromía ungueal, lesiones perniosisiformes acrales. Las lesiones pueden estar en el tronco, miembros superiores e inferiores, cara, labios, membranas mucosas, o en todo el cuerpo(41).

- **Renales**

Como manifestaciones renales los pacientes pueden presentar hematuria, proteinuria, uremia, IRA, oliguria, falla prerrenal(32), piuria estéril(37). También se reporta elevación de la creatinina, elevación de células blancas, hipocalcemia, hipoalbuminemia, elevación de PCR(42). En el ultrasonido renal se observa riñones alargados en ambos polos por encima del percentil 95 para la edad(5).

## ❖ **Adultos**

### • **Respiratorias**

La principal sintomatología respiratoria es fatiga, fiebre, tos, disnea(43), entre otras presentaciones está el dolor muscular, hemoptisis, producción de esputo, cefalea(44), se ha reportado pacientes con SDRA y afebriles. Además en la TC se observa comúnmente patrón de vidrio deslustrado, engrosamiento del tabique interlobulillar y pleural, broncograma aéreo, y patrón de empedrado; los hallazgos que se observan con menos frecuencia son bronquiectasias, efusión pleural, efusión pericárdica, linfadenopatía, entre otros, presentándose la mayoría de las veces de forma bilateral periférica, sin embargo sí se ha visto presentaciones uni/bilaterales periféricas o centrales(43).

Los lóbulos más afectados suelen ser el inferior derecho e izquierdo, seguido de los lóbulos superiores, y con menor frecuencia el lóbulo medio derecho, también se han visto casos en los que se afectan todos los lóbulos de forma unilateral o bilateral(43). En la ecografía pulmonar se observan líneas B de Kerley dispersas que se van fusionando con el progreso de la patología, también se observa engrosamiento pleural y derrames pleurales. En la biometría se ha encontrado linfopenia, PCR elevada, procalcitonina moderadamente elevada(45).

### • **Gastrointestinales**

Algunos pacientes inician con sintomatología gastrointestinal, mientras que otros la desarrollan junto con la enfermedad(23). Entre los síntomas se ha visto anorexia(22), diarrea, náusea, vómito(45) y dolor abdominal(31). Los síntomas infrecuentes son diarrea sanguinolenta, constipación, colitis hemorrágica, los cuales se han visto en pacientes con enfermedad severa. En la endoscopia se evidenció erosiones herpéticas y úlceras en el esófago, gastritis erosiva; úlceras en el estómago, duodeno y recto; y cambios isquémicos en la rectosigmoidoscopia. En la TC sólo se practica en pacientes con abdomen agudo y

peritonitis, en los reportes se observaron vólvulos en el intestino delgado, apendicitis aguda, hemoperitoneo y hemoneumoperitoneo(23).

- **Hepáticas**

En cuanto a las manifestaciones hepáticas, los resultados de laboratorio evidenciaron elevación común de ALT, AST(22) y GGT, mientras que es rara la de fosfatasa alcalina, también se reportó hipoalbuminemia, y aunque existen estudios que muestran hiperbilirrubinemia, se necesitan más investigaciones para relacionarlo con COVID-19. En la biopsia se encontraron hallazgos como endotelitis y microtrombos de fibrina en los sinusoides hepáticos, dilatación masiva de las ramas de la vena porta, trombosis luminal y fibrosis portal(24).

- **Renales y Metabólicas**

En pacientes que desarrollaron Insuficiencia Renal Aguda (IRA) se observó elevación de la creatinina y rhabdomiólisis(27). Se han reportado varios casos en los que los pacientes con COVID-19 desarrollan diabetes, cetosis, además presentan un incremento de la amilasa, lipasa, glucosa, y alteraciones de los niveles de glucosa(25).

- **Cardiacas**

Entre las manifestaciones cardiacas más frecuentes están lesión miocárdica, disfunción miocárdica, infarto al miocardio, cardiomiopatía de Takotsubo, shock cardiogénico, efusión pericárdica, arritmias, alteraciones en la conducción(34), taquicardia supraventricular, fibrilación auricular y ventricular, bradicardia, bloqueo AV; no obstante, las palpitaciones son la principal manifestación de arritmias cardiacas(19).

Se corrobora con elevación de troponina 1, CK, alfa-hidroxiacetato deshidrogenasa, LDH, NT-proBNP. Asimismo, se reportaron arritmias en pacientes con antecedentes de enfermedad

coronaria y falla cardiaca. En los estudios imagenológicos se puede evidenciar cardiomegalia y efusión pericárdica(27).

En el ecocardiograma se observa miopericarditis, cardiomiopatía inducida por estrés, isquemia, lesión miocárdica o infarto de miocardio, y efusión pericárdica(34). En patología se determinó necrosis, infiltración inflamatoria intersticial cardiaca, y en los vasos sanguíneos se observa microtrombos y vasculitis. El ECG expresa fibrilación auricular, flutter auricular, distensión del ventrículo derecho, depresión del segmento ST, inversión de la onda T, prolongación del intervalo QT, desviación del complejo QRS(19).

- **Neurológicas**

Por otra parte, a nivel cerebral se ha encontrado cefalea y mareo como la presentación predominante, también se ha observado isquemia, alteraciones de la conciencia, y con menos frecuencia la neuropatía periférica, desequilibrio autonómico, y síndrome de Guillain-Barré. En casos severos se ha presentado cambios del comportamiento y hemorragia intraventricular(46); mientras que miopatía y polineuropatía se desarrolló asociada con SRIS. Otras presentaciones reportadas son epilepsia, infarto cerebral, debilidad muscular, elevación de la CK, y muy raramente la rabdomiólisis(47). En la RM se observa alteraciones en la perfusión(46), con o sin mejora del bulbo olfatorio, se encontró infarto isquémico y hemorrágico, encefalitis, encefalopatías, y microhemorragias(48).

En el EEG no se reportaron anormalidades en los pacientes que presentaron convulsiones localizadas o generalizadas, convulsiones no epilépticas, mioclónicas; con síntomas psicóticos, encefalopatías, encefalitis, encefalitis del tronco cerebral, y encefalomiелitis. No obstante, se reporta actividad de fondo lenta difusa o focal en pacientes con infarto cerebral isquémico o hemorrágico, hemorragia intracraneal con trombosis venosa cerebral, síndrome de encefalopatía posterior reversible, vasculitis intracraneal, hemorragia subaracnoidea, leucoencefalitis o leucoencefalomiелitis aguda hemorrágica, y encefalopatía aguda

necrotizante. Los pacientes que presentaron síndromes inflamatorios como encefalomiелitis aguda diseminada, leucoencefalopatía aguda, leucoencefalitis aguda y meningoencefalitis no reportaron lesiones en las imágenes cerebrales(49).

- **Oculares**

Las manifestaciones oculares son poco frecuentes, sin embargo, en ocasiones son la única presentación de COVID-19, o es la sintomatología inicial de la patología. Se puede dar conjuntivitis, queratoconjuntivitis, fotofobia, disminución de la agudeza visual, eritema palpebral, sensación de cuerpo extraño, inyección conjuntival, hiperemia conjuntival, dolor ocular, quemosis, queratitis, y lagrimeo. En la tomografía de coherencia óptica (TOC) y fondo de ojo se observa manchas de algodón en la retina, en la TOC se ven microhemorragias, hiperreflectividad en las capas internas de las células plexiformes y ganglionares de la retina(37).

- **Orales**

Igualmente, se ha reportado lesiones en la mucosa oral como gingivitis, alteraciones del gusto como ageusia, hipogeusia o disgeusia; pudiendo ser estas manifestaciones signos de advertencia de trombosis periférica. Además, la anosmia, hiposmia y alteraciones del gusto en ocasiones son las únicas manifestaciones de la patología, o se inicia únicamente con este cuadro(44).

Entre otras lesiones orales están las úlceras, erosiones, placas blanquecinas o rojas, vesículas, ampollas, reactivación del herpes simple, lengua geográfica, necrosis de la papila interdental, boca seca, halitosis, hiperplasia papilar, macroglosia, y dolor en los músculos masticatorios y lengua; las cuales se pueden observar en lengua, mejillas, paladar, labios, y encías(44).

- **Cutáneas**

Generalmente las manifestaciones orales asocian con las cutáneas(44), las cuales se manifiestan como síntomas iniciales o en el transcurso de la enfermedad, entre las que se encuentran en casos leves se observó urticaria, en los moderados ampollas eruptivas asimétricas, picazón, dolor; pápulas eritematosas violáceas, máculas, ampollas, ampollas acrales, rash purpúrico, petequias, que se localizan en palmas, plantas, glúteos, fosa poplítea, muslos anteriores, abdomen bajo; la alopecia androgénica se localiza en la zona fronto-temporal y en el vértex craneal. En pacientes críticos isquemia acral con cianosis de dedos y talones, ampollas cutáneas, rash maculopapular, gangrena seca, necrosis(50).

- **Musculares**

La mialgia es uno de los principales síntomas de COVID-19, también se suele presentar debilidad muscular, y en casos severos se ha observado miositis y rhabdomiólisis con elevación de CK, rara vez se presenta miositis necrotizante autoinmune. La sarcopenia y caquexia se ha visto en pacientes con COVID-19 prolongado. En la RM se observa edema muscular, necrosis, atrofia, y hemorragia; se puede ver hipo/hiperintensidad, focos de realce en tejidos que no deben presentarlos, artefacto de blooming, infiltración grasa(51).

- **Hormonales**

Los pacientes con esta patología manifiestan elevación de prolactina, FSH, y LH, mientras que hay un descenso del estradiol, progesterona, TSH , GH, ACTH. Por otro lado, se ha reportado niveles normales de TSH, T3 y T4, aunque también se han visto niveles bajos de T3 y T4, tiroiditis subaguda, tirotoxicosis, no obstante, se necesitan más estudios para analizar la afectación tiroidea(25).

- **Gonadales**

No se ha demostrado la transmisión sexual de COVID-19, ni problemas de fertilidad masculina, se necesitan más estudios al respecto(52). Se ha reportado orquitis autoinmune,

mostrando en la autopsia destrucción de las células germinales con infiltrados linfocíticos en los testículos, además, se ha encontrado SARS-Cov-2 en el semen, y se ha visto una disminución de la testosterona sérica con aumento de la LH,(25) y disminución de la relación testosterona/LH, así como alteraciones en la espermatogénesis(52).

## **DIAGNÓSTICO**

El gold standard para la detección de COVID-19 es la RT-PCR que estudia muestras por hisopado nasofaríngeo u orofaríngeo, pero tiene la limitación de que los resultados se demoran en entregar, y se han reportado falsos negativos, tiene una sensibilidad del 60-71%(6).La radiografía tiene una sensibilidad del 62%, mientras que la TC tiene un 86-97% en pacientes con síntomas respiratorios, y un 50% en pacientes con síntomas constitucionales(45).

También están disponibles pruebas serológicas para la detección rápida de anticuerpos IgG e IgM en sangre, suero o plasma, con una sensibilidad y especificidad del 89.2% y 100% respectivamente para IgM, y del 91.9% y 100% para IgG. Otro método es por detección rápida de antígenos, en la que se usa hisopado nasofaríngeo o nasal, como muestras con una sensibilidad del 80% y una especificidad del 100% (53).

Además, se puede realizar biometría hemática, bioquímica sanguínea, pruebas de coagulación, biomarcadores de infección para orientar el diagnóstico clínico del paciente. Igualmente, se pueden solicitar estudios de imagen como radiografía, tomografía, ecografía, resonancia magnética, entre otros; y también exámenes específicos como EEG, ECG, y otros estudios según la clínica del paciente(7).

## **COMPLICACIONES**

Las principales complicaciones son falla respiratoria y SDRA. Entre las múltiples complicaciones están síndrome de falla multiorgánica, anemia hemolítica, encefalopatía hipóxica, taquiarritmia, tiroiditis subaguda, hipoproteinemia, la muerte(54), IRA, shock,

síndrome de lesión pulmonar aguda, SDRA, falla hepática, insuficiencia cardiaca aguda(55), infarto agudo del miocardio, embolia pulmonar, infarto isquémico, trombosis venosa profunda, miocarditis, embolismo arterial sistémico, entre otras(56).

## **PRONÓSTICO**

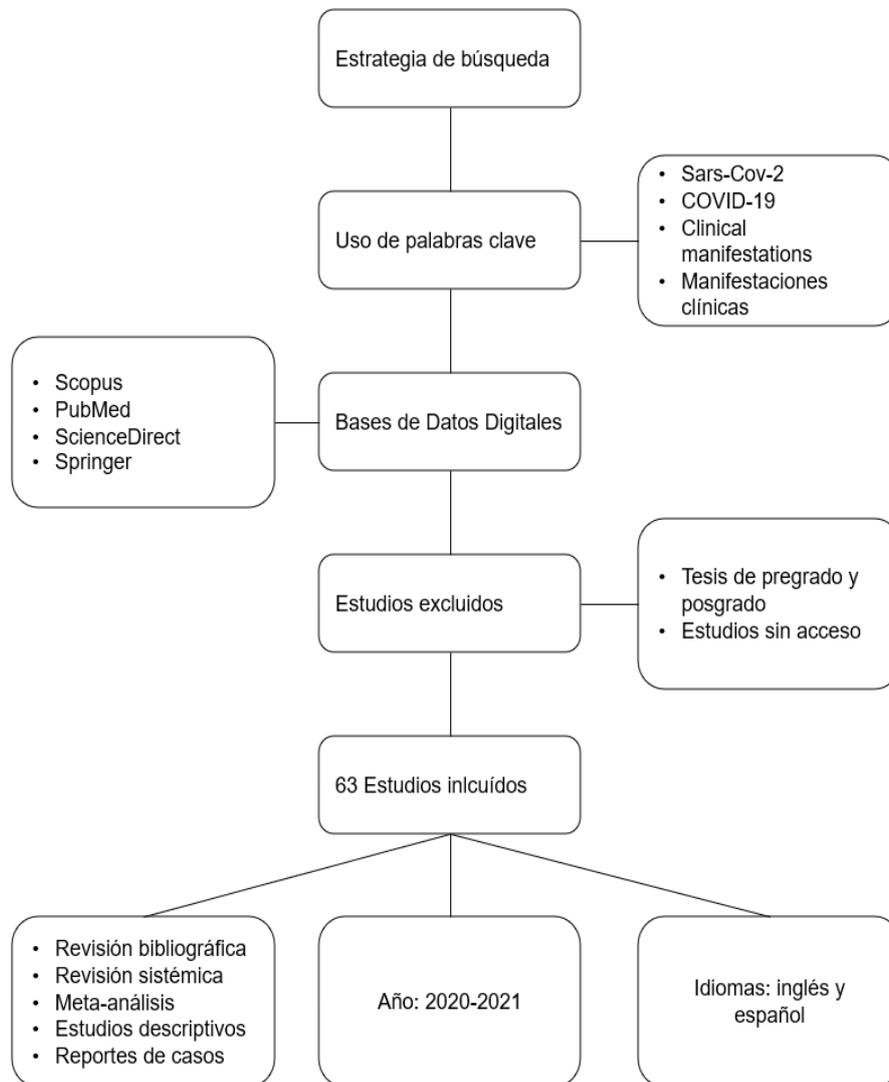
Los factores pronósticos que se asocian con patología severa son hemoptisis, dolor abdominal, fatiga, fiebre, mialgia, artralgia, neutrofilia, hiperbilirrubinemia elevación de BNP, BUN, CK, IL-6, VSG. Además, que se observe en radiología infiltrados consolidativos y efusión pleural. Por otro lado, los relacionados con mortalidad son personas mayores, sexo masculino, fumadores activos, comorbilidades como enfermedad cerebrovascular, EPOC, enfermedad renal crónica, enfermedades cardiovasculares, HTA, diabetes, demencia, obesidad, cáncer, dislipidemia, entre otras. Igualmente, si presentan en el transcurso falla respiratoria, hipotensión, hipoxemia, taquicardia, disnea, anorexia, taquipnea, marcadores miocárdicos, elevación de procalcitonina, células blancas, lactato, dímero D, LDH, PCR, AST, albúmina, creatinina; trombocitopenia o linfocitopenia(8).

## **METODOLOGÍA**

Se realizó una revisión bibliográfica en las bases de datos de PubMed, Scopus, Springer y Sciencedirect sobre manifestaciones pulmonares y extrapulmonares de COVID-19. Los términos empleados son COVID-19”, “SARS-Cov-2”, “clinical manifestations COVID-19”, “SARS-Cov-2 virology”, “patogenia COVID-19”, “manifestaciones clínicas COVID-19”. Se buscaron publicaciones en inglés y español de las revistas Reumatología Clínica, Journal of Infection in Developing Countries, Journal of the Chinese Medical Association, Clinical Imaging, Indian Pediatrics, Internal Medicine Journal, BMJ Case Reports, Radiography, Archives of Academic Emergency Medicine, entre otras. La búsqueda incluye artículos de revisión bibliográfica, revisión sistemática, meta-análisis, estudios descriptivos y reportes de

casos desde el 2020 hasta el 06 de junio del 2021; mientras que los estudios excluidos fueron tesis de pregrado y posgrado, y aquellos a los que no se pudo tener acceso en la base de datos.

**Figura 1. Diagrama de flujo de estudios que se incluyeron en las revisiones bibliográficas**

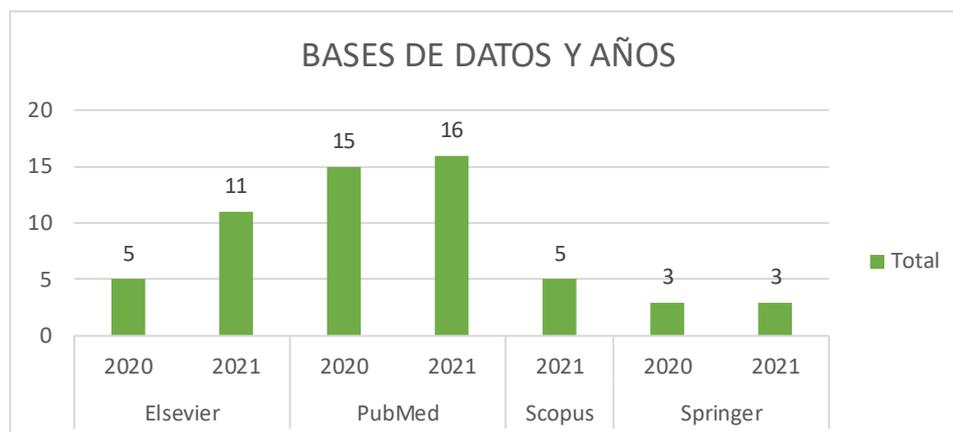


**Elaborado por:** autora

## RESULTADOS

### Resultados bibliométricos

Se obtuvieron los artículos de cuatro bases de datos digitales para la revisión bibliográfica, obteniendo de PubMed la mayor cantidad de artículos. Además, se incluyeron artículos de los años 2020 y 2021, arrojando más resultados de este último año.

**Figura 2. Selección de artículos según la base de datos y años**

**Elaborado por:** autora

### **Resultados de manifestaciones clínicas en niños**

Souza T et al.(31) concluye que de 1117 pacientes, el 14.2% fueron asintomáticos, 47.5% presentaron fiebre, 41.5% tos, 11.2% síntomas nasales, 8.1% diarrea, 7.1% náusea o vómito, 5% fatiga, y 3.5% distrés respiratorio. Zareef R et al.(33) reporta que las manifestaciones gastrointestinales son la presentación inicial e incluso la única en estos pacientes.

Pousa P et al.(32) expresa que de 199 pacientes, el 32.5% presentaron manifestaciones gastrointestinales, el 13.9% renales, el 11.4% cardiovasculares, el 10.9% enfermedad de Kawasaki, el 9.5% MIS-C, el 9.2% neurológicas, el 6.1% hematológicas y linfáticas, el 3.4% cutáneas, el 1.9% hepáticas, el 0.6% oculares, y el 0.5% olfatorias y gustatorias.

Las manifestaciones orales en pacientes con COVID-19 están asociados con MIS-C, cuando estas se presentan no se ha evidenciado miocarditis ni derrame pericárdico. La clínica oral más frecuente es edema labial o labios eritematosos, y en menor cantidad se presenta lengua de fresa(40). De igual manera, la injuria renal aguda, también es una manifestación de COVID-19 asociada con MIS-C, según Basalely A et al.(42) ocho niños desarrollaron IRA, y cuatro lo presentaron en la admisión, de los cuales 6 se encontraban en etapa 1, uno en etapa 2, y uno en etapa 3.

Boronat, S.(36) refiere que, de 3707 niños, 581 padecieron manifestaciones neurológicas inespecíficas como cefalea y fatiga, mientras que 25 presentaron encefalopatía, 17 signos meníngeos, y 12 convulsiones. Además, el 1% reportó parálisis de nervios craneales, síndrome de Guillain-Barré, y hemorragia intracraneal.

Shah S, et al.(41) de 149 pacientes, reportaron 4 casos con máculas edematosas eritematosas con pápulas y placas con un área central cianótica y bordes difusos, 22 con máculas purpúreas-violáceas eritematosas, 6 con máculas rojo-violáceas con ampollas superficiales con costras hemorrágicas y eritema reticulado con prurito, 3 con rash cutáneo con prurito y máculas eritematosas, 38 con parches rojos eritematosos con vesículas ampollosas y erosiones.

Pousa P, et al.(32) concluyó que de 193 pacientes, 73 (11.4%) presentan afectaciones cardiovasculares como hipotensión, elevación de enzimas cardíacas, taquicardia, hipocinesia mediobasal de la pared inferoseptal y pared inferior, dilatación moderada de la arteria coronaria, lesión miocárdica, shock cardiogénico, miocarditis, regurgitación mitral, infarto isquémico. Además, evidenció que el 0.6% presentaron manifestaciones oculares como conjuntivitis, eritema periorbitario y epífora.

### **Resultados de manifestaciones clínicas en adultos**

Shi Y et al.(29) concluye que la fiebre es el síntoma predominante, seguido en orden de frecuencia por tos seca, linfopenia, fatiga, SDRA, disnea, molestias faríngeas, mialgia, IRA e insuficiencia hepática, cardiovasculares, gastrointestinales, y shock séptico.

Mehta O, et al.(4) recabaron la información de varios estudios, concluyendo que de 55924 pacientes, 0.9% presentaron hemoptisis, 4.8% congestión nasal, 11.4% escalofríos, 13.9% odinofagia, 33.4% producción de esputo, 38.1% fatiga, 67.7% tos seca y 87.9% fiebre. En otro estudio con 1627 pacientes el 52.73% presentó anosmia, y de 1390 casos el 43.93% tuvo disgeusia. Por otro lado, de 1099 pacientes, 23 presentaron amigdalitis, 19 odinofagia (19), y tan solo 2 pacientes presentaron linfadenopatías.

Hashem N et al.(52) reporta que 33.3% de los pacientes tuvieron baja movilidad espermática con un alto índice de fragmentación de ADN del esperma, de estos, 2 pacientes también presentaron morfología espermática baja, tres indicaron disminución de la libido, y uno manifestó falla de erección en la mañana, presentando mayor predisposición los adultos jóvenes. No obstante, es una manifestación poco frecuente.

En cuanto a las manifestaciones neurológicas, Chowdhary A et al.(48) expresa que de 171 pacientes, 62 presentaron infartos isquémicos, 44 desorden inflamatorio del SNC, 41 infarto hemorrágico, 24 encefalitis, 11 encefalopatía, 6 afectación de los nervios craneales, 3 el síndrome de Guillain-Barré, y 3 afectación del bulbo olfatorio. De los cuales, 96 tuvieron COVID-19 severo y 75 no severo, sólo 49 pacientes fueron casos fatales.

Elhence, A. et al.(24) recolectaron información de varios estudios en diferentes países, concluyendo que en USA de 2804 pacientes 23.4% presentó diarrea, 23.2% náuseas y vómitos, y el 11.9% dolor abdominal. En Italia de 292 casos, existió elevación de enzimas hepáticas, la AST (26.7%), ALT (18.5%), bilirrubinas (10.6%), y fosfatasa alcalina (9.6%).

Muller, I. et al.(57) realizaron un estudio con 93 pacientes con COVID-19 en la unidad de cuidados intensivos, reportando a todos con niveles bajos de TSH y altos de T4, de los cuales 13 desarrollaron tirotoxicosis y 2 hipotiroidismo. Por otro lado, Rosa et al.(51) indicaron que de 615 pacientes, 17 presentaron artralgia y/o mialgia, 176 elevación de la CK, y 81 fatiga. Danthuluri V y Grant M(37) reportaron que de 127 pacientes, 11 presentaron manifestaciones oculares, de los cuales 5 los desarrollaron como debut de la misma. Abrishami, M et al.(58) en un estudio con 142 pacientes, expresa que 44 presentaron hiperemia conjuntival, 22 quemosis, 11 cataratas y 9 retinopatía diabética.

Mehta, O et al.(4) expresa que de 701 pacientes, el 5.1% desarrolló IRA, el 13.1% disminución del filtrado glomerular y elevación de urea, el 14.4% elevación de creatinina, 26.7% hematuria, y 43.9% proteinuria. En otra cohorte con 375 casos, se reportaron livedo reticularis

o necrosis (6%), erupciones maculopapulares (47%), vesículas (9%), eritema acral con vesículas o pústulas (19%), rash papulovesicular (34.7%) y petequias (1.4%).

Shafi A, et al.(59) en un estudio de 137 pacientes, el 7.3% presentó palpitaciones como síntoma inicial, por otro lado, se observó fibrilación auricular en el 7%, y en el 5.9% flutter, taquicardia ventricular y fibrilación ventricular. En un estudio en China con 191 pacientes, 44 de ellos presentaron falla cardiaca con un 64% de mortalidad.

## **DISCUSIÓN**

Stewart D et al.(5) refiere la fiebre, tos seca y neumonía como manifestaciones principales en niños, mientras que Souza T et al.(31) reporta la fiebre, tos, síntomas nasales, diarrea, náusea o vómito, fatiga y distrés respiratorio como principal sintomatología. Por otra lado, Zareef R et al.(33) concluye que las manifestaciones gastrointestinales puede ser la manifestación inicial e incluso la única.

Adicionalmente, Cui X et al.(30) reporta como síntomas dominantes la fiebre, tos, taquicardia, odinofagia, taquipnea, congestión nasal, rinorrea, vómitos, diarrea, mialgia o fatiga, dolor torácico, e hipoxemia. Pousa P et al.(32) concluye que la diarrea, dolor abdominal, y vómito son manifestaciones extrapulmonares primordiales, también se puede observar eritema faríngeo, glositis, papilas linguales pronunciadas, hiporexia, odinofagia, intolerancia alimenticia, IRA, alteraciones hepáticas, renales, cardiovasculares y neurológicas.

Zareef R et al.(33) asocia las manifestaciones cardiovasculares con MIS-C, indicando que 27 pacientes sufrieron shock cardiogénico, e indica que entre la clínica menos común están las arritmias. Pousa P et al.(32) reporta la taquicardia, el incremento de enzimas cardiacas, lesión cardiaca, IAM y arritmias como manifestaciones cardiacas. Aparte, Niaz T et al.(34) concluye que las manifestaciones cardiovasculares como la miocarditis, disfunción miocárdica y enfermedad coronaria están asociadas con MIS-C.

Basalely A et al.(42) indica que de 152 niños con COVID-19, 97 (63%) de ellos fueron ingresados por esta patología, 55 (36.2%) fueron diagnosticados con MIS-C, y 18 (11.8%) con IRA, de este último, el 50% presentó síntomas gastrointestinales. Al mismo tiempo, Stewart D et al.(5) reporta que de 52 pacientes, 15 (29%) presentaron IRA, la mayoría se presentaron en niños en UCI y asociados a MIS-C, predominando la diarrea y vómito como cuadro clínico.

Shah S et al.(41) en un estudio con 127 niños, concluye que las lesiones maculopapulares violáceas a eritematosas acrales con bordes indefinidos, en ocasiones bullas superficiales y costra hemorrágica focal, es la principal sintomatología cutánea. Pousa P et al.(32) refiere que las manifestaciones cutáneas son raras, pero se puede presentar como rash, exantema, eritema, moteado, y descamación facial. Niaz T et al.(34) indica el eritema con pústulas o vesículas en manos y pies como clínica dermatológica.

Pousa P et al.(32) indica que sólo se reportan tres síntomas oculares que son lagrimeo, eritema periorbital y conjuntivitis, mientras que Fernández C et al.(38) indica que de 17 pacientes pediátricos, el 12% presentó ojo rojo y 1 paciente tuvo cuadrantopsia temporal unilateral para posteriormente ser diagnosticado con neuritis óptica, 3 presentaron conjuntivitis bilateral, 2 epiescleritis unilateral, y 1 vasculitis retiniana unilateral con infiltrados perivasculares y exudados retinianos.

En adultos, Mehta O et al.(4) refiere la fiebre, tos seca, fatiga, tos productiva, dificultad para respirar, odinofagia, escalofríos, congestión nasal, y hemoptisis como clínica respiratoria predominante. Por otro lado, Shi Y et al.(29) indica como principal sintomatología respiratoria la fiebre, tos seca, fatiga, molestias en la faringe, cefalea y mialgia. Aparte, Navas J y Dudaryk R(45) expresan que la fiebre, tos, mialgia y fatiga son los síntomas principales de presentación.

Entre los principales síntomas gastrointestinales, Mehta O et al.(4) reporta la anorexia, náusea, vómito y diarrea, y como síntomas poco frecuentes el dolor abdominal y hemorragia gastrointestinal. Mientras que Behzad S et al.(27) expresa que la diarrea es la clínica fundamental. De igual manera, indica que 0.5-19% presentan IRA, y Mehta O et al.(4) añade la proteinuria, hematuria, creatinina y urea elevadas, con baja TFG como clínica renal. Lee I et al.(22) indica que del 16% al 53% tienen las enzimas hepáticas elevadas, pero Elhence A et al.(24) reporta un 4-39%, indicando afectación hepática.

Behzad S et al.(27) concluye que entre la clínica cardíaca se presenta lesión miocárdica, elevación de las enzimas cardíacas, y arritmias; de otra manera, Mehta O et al.(4) reporta cambios electrocardiográficos, enzimas cardíacas también incrementadas, hipertensión, miocarditis aguda y fulminante, arritmias ventriculares, fibrilación atrial, cardiomiopatía por estrés, hipotensión, falla cardíaca, y síndrome coronario agudo.

Kase Y y Okano H(46) expresan como cuadro neurológico la presencia de neuropatía periférica, mareo, cefalea, alteraciones en la perfusión cerebral, síndrome de Guillain-Barré, y cambios en el comportamiento. Asimismo, KneperstseV et al. indica la anosmia, mareo, cefalea, hipogeusia, hiposmia, desórdenes cerebrovasculares, y síndrome de Guillain-Barré.

Danthuluri V y Grant M(37) reportaron manifestaciones oculares como conjuntivitis, keratoconjuntivitis, fotofobia, ojo rojo, hiperemia conjuntival, edema palpebral, quemosis, queratitis, manchas de algodón en la retina, y microhemorragias retinianas. Por otra parte, Mehta O et al.(4) expresa la conjuntivitis, quemosis, sensación de cuerpo extraño, y epífora como síntomas oculares.

Wollina U et al.(50) refiere isquemia acral, sabañones en dedos y talones, petequias, púrpura, rash como piel de gallina, urticaria, exantema en flexuras, eritema multiforme, rash maculopapular, moteado, pitiriasis, alopecia androgénica como clínica cutánea. Mehta O et al.(4) reporta el exantema papular como síntoma principal, seguido de rash papulovesicular,

pápulas purpúreas rojas acrales dolorosas, urticarica, lívedo reticularis, y petequias. Behzad S(27) indica la presencia de rash eritematoso, urticaria generalizada y vesículas como piel de gallina, pero estas lesiones se encuentran localizadas en el tronco.

### **LIMITACIONES**

Debido a que la pandemia por COVID-19 continua, existe información limitada sobre esta patología y los estudios, por este motivo, debido a la emergencia sanitaria, no existe la suficiente evidencia y confiabilidad. Por otra parte, a pesar de que la gran mayoría de estudios son de acceso gratuito, existen múltiples artículos interesantes a los que no se pudo acceder. Adicionalmente, gracias a los avances en las investigaciones, día a día se presenta nueva información sobre esta condición, que incluso deja como obsoletos a estudios publicados con anterioridad.

### **IMPLICACIONES**

El rápido contagio de esta patología y la alta mortalidad, representa un problema de salud pública mundial, por lo que implica un alto gasto a nivel de atención de salud, por ello, la pandemia representa una fuerte crisis económica. Adicionalmente, la aparición de nuevas cepas implica distinta sintomatología, por lo que el personal de salud debe estar calificado para diagnosticarla y realizar un correcto diagnóstico diferencial.

### **CONCLUSIONES**

El SARS-Cov-2 es una patología que se caracteriza por presentar síntomas respiratorios, no obstante, el cuadro clínico varía ampliamente según los distintos grupos de edad y el estado del paciente. En los niños, su sintomatología puede ser típica, inespecífica, o pueden tener manifestaciones extrapulmonares como debut de la enfermedad. Por otro lado, en el caso de los niños, se ha observado con frecuencia una asociación con MIS-C.

En general, entre la clínica extrapulmonar más común, se encuentran los síntomas gastrointestinales, olfatorios y gustatorios, músculo-esqueléticos, cardíacos y sistémicos; mientras que los neurológicos, cutáneos, oculares, orales, gonadales, y hormonales, se presentan con poca frecuencia, siendo signos de gravedad en algunos casos.

## **FINANCIAMIENTO**

No existe financiamiento de terceros ni conflicto de intereses.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Habas K, Nganwuchu C, Shahzad F, Gopalan R, Haque M, Rahman S, et al. Resolution of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2020;18(12):1201-11.
2. COVID Live Update: 213,794,412 Cases and 4,461,720 Deaths from the Coronavirus - Worldometer [Internet]. Disponible en: [https://www.worldometers.info/coronavirus/?utm\\_campaign=homeAdvegas1?%20](https://www.worldometers.info/coronavirus/?utm_campaign=homeAdvegas1?%20)
3. Sanchez, Alex, Aparicio, Katihuska, Miranda, Cynthia, Castillo, Catty, Arellano, Norma. COVID-19: epidemiología, virología y transmisibilidad. *EUGENIO ESPEJO.* 2021;15(3):90-104.
4. Mehta O, Bhandari P, Raut A, Kacimi S, Huy N. Coronavirus Disease (COVID-19): Comprehensive Review of Clinical Presentation. *Front Public Health.* 2020;8:582932.
5. Stewart D, Hartley J, Johnson M, Marks S, du Pré P, Stojanovic J. Renal dysfunction in hospitalised children with COVID-19. *Lancet Child Adolesc Health.* 2020;4(8):e28-9.
6. Alsharif W, Qurashi A. Effectiveness of COVID-19 diagnosis and management tools: A review. *Radiography (Lond).* 2021;27(2):682-7.

7. Hasan S, Rahman M, Parisa Tamannur, Ali Azam, Khandkar Ali, Farzana Khan, et al. Clinical Characteristics and Diagnostic Challenges of COVID-19: An Update From the Global Perspective. *Front Public Health*. 2020;8:567395.
8. Izcovich A, Ragusa M, Tortosa F, Lavena MA, Agnoletti C, Bengolea A, et al. Prognostic factors for severity and mortality in patients infected with COVID-19: A systematic review. *PLoS One*. 2020;15(11):e0241955.
9. Malik Y. Properties of Coronavirus and SARS-CoV-2. *Malays J Pathol*. 2020;42(1):3-11.
10. Chen B, Tian EK, He B, Tian L, Han R, Wang S, et al. Overview of lethal human coronaviruses. *Signal Transduct Target Ther*. 2020;5(1):89.
11. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol*. 2021;19(3):141-54.
12. Ahn DG, Shin HJ, Kim MH, Lee S, Kim HS, Myoung J, et al. Current Status of Epidemiology, Diagnosis, Therapeutics, and Vaccines for Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *J Microbiol Biotechnol*. 2020;30(3):313-24.
13. Jakhmola S, Baral B, Chandra H. A comparative analysis of COVID-19 outbreak on age groups and both the sexes of population from India and other countries. *The Journal of Infection in Developing Countries*. 2021;15(03):333-41.
14. Monod M, Blenkinsop A, Xi X, Hebert D, Bershan S, Tietze S, et al. Age groups that sustain resurging COVID-19 epidemics in the United States. *Science*. 2021;371(6536):eabe8372.

15. Santillan A. Caracterización epidemiológica de covid-19 en Ecuador. *InterAmerican Journal of Medicine and Health*. 2020;3:1-7.
16. Ortiz E, Simbaña K, Gómez L, Diaz A, Barreto A, Moyano C, et al. Epidemiological, socio-demographic and clinical features of the early phase of the COVID-19 epidemic in Ecuador. *PLoS Negl Trop Dis*. 2021;15(1):e0008958.
17. Mohamadian M, Chiti H, Shoghli A, Biglari S, Parsamanesh N, Esmaeilzadeh A. COVID-19: Virology, biology and novel laboratory diagnosis. *J Gene Med*. 2021;23(2):e3303.
18. Dabanch J. EMERGENCIA DE SARS-COV-2. ASPECTOS BÁSICOS SOBRE SU ORIGEN, EPIDEMIOLOGÍA, ESTRUCTURA Y PATOGENIA PARA CLÍNICOS. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 2021;32(1):14-9.
19. Long B, Brady W, Bridwell R, Ramzy M, Montrieff T, Singh M, et al. Electrocardiographic manifestations of COVID-19. *Am J Emerg Med*. 2021;41:96-103.
20. Cajamarca J, Guavita D, Buitrago J, Gallego-Cardona L, Navas A, Cubides H, et al. SARS-CoV-2 (COVID-19) en pacientes con algún grado de inmunosupresión. *Reumatol Clin*. 2021;17(7):408-19.
21. Parasher A. COVID-19: Current understanding of its Pathophysiology, Clinical presentation and Treatment. *Postgrad Med J*. 2021;97(1147):312-20.
22. Lee IC, Huo TI, Huang YH. Gastrointestinal and liver manifestations in patients with COVID-19. *J Chin Med Assoc*. 2020;10.1097/JCMA.0000000000000319.
23. Kariyawasam J, Jayarajah U, Riza R, Abey Suriya V, Seneviratne SL. Gastrointestinal manifestations in COVID-19. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2021;trab042.

24. Elhence A, Vaishnav M, Biswas S, Chauhan A, Anand A, Shalimar null. Coronavirus Disease-2019 (COVID-19) and the Liver. *J Clin Transl Hepatol*. 2021;9(2):247-55.
25. Garg M, Gopalakrishnan M, Yadav P, Misra S. Endocrine Involvement in COVID-19: Mechanisms, Clinical Features, and Implications for Care. *Indian J Endocrinol Metab*. 2020;24(5):381-6.
26. Sattar Y, Ullah W, Rauf H, Hafeez Virk, Yadav S, Chowdhury M, et al. COVID-19 cardiovascular epidemiology, cellular pathogenesis, clinical manifestations and management. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2020;29:100589.
27. Behzad S, Aghaghazvini L, Radmard A, Gholamrezanezhad A. Extrapulmonary manifestations of COVID-19: Radiologic and clinical overview. *Clin Imaging*. 2020;66:35-41.
28. McCullough P, Alexander P, Armstrong R, Arvinte C, Bain AF, Bartlett R, et al. Multifaceted highly targeted sequential multidrug treatment of early ambulatory high-risk SARS-CoV-2 infection (COVID-19). *Rev Cardiovasc Med*. 2020;21(4):517-30.
29. Shi Y, Wang G, Cai X peng, Deng J wen, Zheng L, Zhu H hong, et al. An overview of COVID-19. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2020;21(5):343-60.
30. Cui X, Zhao Z, Zhang T, Guo W, Guo W, Zheng J, et al. A systematic review and meta-analysis of children with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Med Virol*. 2021;93(2):1057-69.
31. Souza T, Nadal J, Nogueira R, Pereira R, Brandão M. Clinical manifestations of children with COVID-19: A systematic review. *Pediatr Pulmonol*. 2020;10.1002/ppul.24885.

32. Pousa P, Mendonça T, Oliveira E, Simões A. Extrapulmonary manifestations of COVID-19 in children: a comprehensive review and pathophysiological considerations. *Jornal de Pediatria*. 2021;97(2):116-39.
33. Zareef R, Younis N, Bitar F, Eid A, Arabi M. COVID-19 in Pediatric Patients: A Focus on CHD Patients. *Front Cardiovasc Med*. 2020;7:612460.
34. Niaz T, Hope K, Fremed M, Misra N, Altman C, Glickstein J, et al. Role of a Pediatric Cardiologist in the COVID-19 Pandemic. *Pediatr Cardiol*. 2021;42(1):19-35.
35. Raj S, T. Vasanthi, Baineni R, Sivabalan S. Neurological Manifestations of COVID-19 in Children. *Indian Pediatr*. 2020;57(12):1185-6.
36. Boronat S. Neurologic Care of COVID-19 in Children. *Front Neurol*. 2020;11:613832.
37. Danthuluri V, Grant M. Update and Recommendations for Ocular Manifestations of COVID-19 in Adults and Children: A Narrative Review. *Ophthalmol Ther*. 2020;9(4):853-75.
38. Fernández C, Granados M, Nieves M, Calvo C, Falces I, Noval S. COVID-19 ocular findings in children: a case series. *World J Pediatr*. 2021;17(3):329-34.
39. Bardellini E, Bondioni MP, Amadori F, Veneri F, Lougaris V, Meini A, et al. Non-specific oral and cutaneous manifestations of Coronavirus Disease 2019 in children. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2021;24461.
40. Halepas S, Lee KC, Myers A, Yoon RK, Chung W, Peters SM. Oral manifestations of COVID-2019-related multisystem inflammatory syndrome in children: a review of 47 pediatric patients. *J Am Dent Assoc*. 2021;152(3):202-8.

41. Shah S, Akhade K, Ganguly S, Nanda R, Mohapatra E, Goel AK. Cutaneous manifestations associated with COVID-19 in children: A systematic review. *J Family Med Prim Care*. 2021;10(1):93-101.
42. Basalely A, Gurusinghe S, Schneider J, Shah S, Siegel L, Pollack G, et al. Acute kidney injury in pediatric patients hospitalized with acute COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children associated with COVID-19. *Kidney Int*. 2021;100(1):138-45.
43. Bao C, Liu X, Zhang H, Li Y, Liu J. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) CT Findings: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Am Coll Radiol*. 2020;17(6):701-9.
44. Farid H, Khan M, Jamal S, Ghafoor R. Oral manifestations of Covid-19-A literature review. *Rev Med Virol*. 2021;e2248.
45. Navas J, Dudaryk R. Management of Respiratory Distress Syndrome due to COVID-19 infection. *BMC Anesthesiol*. 2020;20(1):177.
46. Kase Y, Okano H. Neurological pathogenesis of SARS-CoV-2 (COVID-19): from virological features to clinical symptoms. *Inflamm Regen*. 2021;41(1):15.
47. Verstrepen K, Baisier L, De Cauwer H. Neurological manifestations of COVID-19, SARS and MERS. *Acta Neurol Belg*. 2020;120(5):1051-60.
48. Chowdhary A, Subedi R, Tandon M, Wen S, Patel J, Kataria S, et al. Relevance and Clinical Significance of Magnetic Resonance Imaging of Neurological Manifestations in COVID-19: A Systematic Review of Case Reports and Case Series. *Brain Sci*. 2020;10(12):1017.

49. Vellieux G, Sonnevile R, Vledouts S, Jaquet P, Rouvel A, Marie Ortho. COVID-19-Associated Neurological Manifestations: An Emerging Electroencephalographic Literature. *Front Physiol.* 2020;11:622466.
50. Wollina U, Karadağ A, Rowland C, Chiriac A, Lotti T. Cutaneous signs in COVID-19 patients: A review. *Dermatol Ther.* 2020;33(5):e13549.
51. Rosa A, Pinuccia E, Merlo I, Rea F, Siciliano G, Corrao G, et al. Muscle manifestations and CK levels in COVID infection: results of a large cohort of patients inside a Pandemic COVID-19 Area. *Acta Myol.* 2021;40(1):1-7.
52. Hashem N, Abdelnour S, Alhimaidi A, Swelum A. Potential impacts of COVID-19 on reproductive health: Scientific findings and social dimension. *Saudi J Biol Sci.* 2021;28(3):1702-12.
53. Yüce M, Filiztekin E, Özkaya KG. COVID-19 diagnosis -A review of current methods. *Biosens Bioelectron.* 2021;172:112752.
54. SeyedAlinaghi S, Afsahi A, MohsseniPour M, Behnezhad F, Salehi M, Barzegary A, et al. Late Complications of COVID-19; a Systematic Review of Current Evidence. *Arch Acad Emerg Med.* 2021;9(1):e14.
55. Tiruneh S, Tesema Z, Azanaw M, Angaw D. The effect of age on the incidence of COVID-19 complications: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev.* 2021;10(1):80.
56. Page E, Ariëns R. Mechanisms of thrombosis and cardiovascular complications in COVID-19. *Thromb Res.* 2021;200:1-8.

57. Muller I, Cannavaro D, Dazzi D, Covelli D, Mantovani G, Muscatello A, et al. SARS-CoV-2-related atypical thyroiditis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(9):739-41.
58. Abrishami M, Tohidinezhad F, Daneshvar R, Omidtabrizi A, Amini M, Sedaghat A, et al. Ocular Manifestations of Hospitalized Patients with COVID-19 in Northeast of Iran. *Ocular Immunology and Inflammation.* 2020;28(5):739-44.
59. Shafi AMA, Shaikh SA, Shirke MM, Iddawela S, Harky A. Cardiac manifestations in COVID-19 patients—A systematic review. *Journal of Cardiac Surgery.* 2020;35(8):1988-2008.

## GLOSARIO

**SARS - Cov- 2:** es un virus de la gran familia de los coronavirus que causa una enfermedad respiratoria llamada COVID-19.

**COVID-19:** Es una enfermedad infecciosa respiratoria aguda, a veces grave, causada por un nuevo coronavirus SARS-CoV-2.

**Virus:** es un microorganismo infeccioso que consta de un segmento de ácido nucleico (ADN o ARN) rodeado por una cubierta proteica. Un virus no puede replicarse solo; por el contrario, debe infectar a las células y usar componentes de la célula huésped para fabricar copias de sí mismo.

**Ácido ribonucleico:** es un ácido presente en todas las células vivas que tiene similitudes estructurales con el ADN, está formado por una sola cadena, tiene un eje formado por grupos fosfato alternantes y el azúcar ribosa. Unida a cada azúcar hay una de cuatro bases: adenina (A), uracilo (U), citosina (C) o guanina (G). Algunos ARN participan en la regulación de la expresión génica.

**Enzima:** es un catalizador biológico. Es una proteína que acelera la velocidad de una reacción química específica en la célula. La enzima no se destruye durante la reacción y se utiliza una y otra vez.

**Insuficiencia respiratoria:** es un deterioro de la oxigenación, de la eliminación de dióxido de carbono o de ambas, que pone en peligro la vida. La insuficiencia respiratoria puede deberse a una alteración del intercambio de gases o a una disminución de la ventilación.

**Hiporreflexia:** es la disminución a la respuesta de reflejos osteotendinosos.

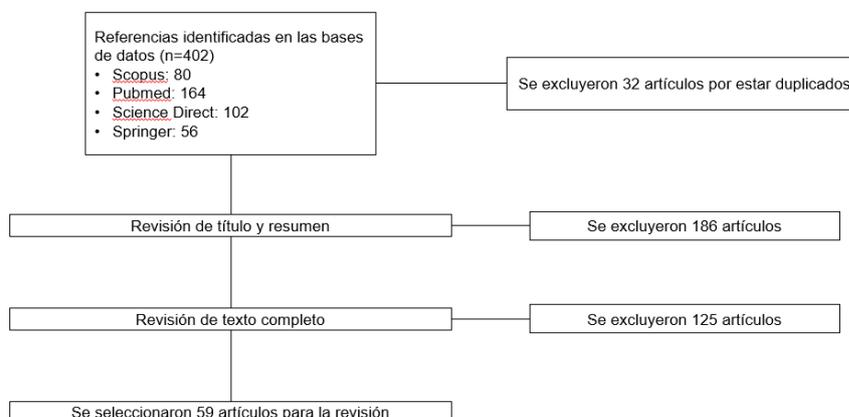
**Meningitis:** es la inflamación de las meninges y el espacio subaracnoideo. Puede ser consecuencia de infecciones, otras enfermedades o reacciones a fármacos.

**Liquen:** es una dermatosis que cursa con pápulas únicas o múltiples, de superficie rugosa y surcada de estrías, en ocasiones pruriginosos.

**Oliguria:** es la reducción del volumen urinario por debajo del necesario para eliminar los residuos metabólicos producidos en condiciones basales (<400ml/24h)

## ANEXOS

### Anexo 1: Selección de artículos



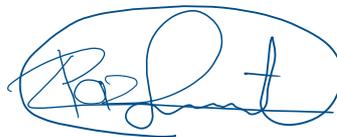
**Elaborado por:** autora

**Fuente:** artículos

## AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

**María Paz Sarmiento Sarmiento** portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0104745054**. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación **“MANIFESTACIONES PULMONARES Y EXTRAPULMONARES DE 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, 22 de septiembre de 2022



.....  
**María Paz Sarmiento Sarmiento**

**C.I. 0104745054**