



Universidad del Azuay.
Facultad de medicina.

*Trabajo de graduación previo a la obtención del título de
médico*

TÍTULO: *Manifestaciones y complicaciones
extrapulmonares de la enfermedad COVID-19 (virus
SARS-CoV-2)*

AUTORES: *Martin Encalada Abad
Paúl Andrés Castanier Méndez*

TUTORA: *Dra Carla Marina Salgado Castillo*

Cuenca, Ecuador

2021

Índice

Resumen:	1
Abstract:	1
Introducción	2
Generalidades:	2
Fisiopatología:	2
Diagnóstico:	2
Clínica:	3
Objetivos:	4
Metodología:	4
Palabras clave:	4
Criterios de inclusión y exclusión:	4
Universo y muestra:	5
Desarrollo:	6
Artículos PCR exclusivo:	6
Gastrointestinal.....	6
Renal	9
Cardiovascular.....	11
Sistema nervioso	15
Cutáneo	17
Ocular.....	18
Artículos con PCR o criterios clínicos + imagenológicos (OMS):	18
Renal:	18
Cardiovascular:.....	19
Cutáneo:	19
Neurológico:.....	19
Discusión:.....	20
Limitaciones y fortalezas:	24
Conclusiones:	25
Anexos:	27
Anexo 1: tabla de STROBE de artículos transversales.	27
Anexo 2: Comentario de artículos revisados:.....	29
Anexo 3: Definición de caso de la OMS.....	37
Bibliografías:.....	38

Índice tablas

Tabla 1: Estudios incluidos en aparato gastrointestinal.	6
Tabla 2: Continuación estudios incluidos en aparato gastrointestinal.....	7
Tabla 3: estudios incluidos en sistema renal:	9
Tabla 4: Estudios incluidos en sistema cardiovascular.	11
Tabla 5: Continuación estudios incluidos en el sistema cardiovascular.....	12
Tabla 6: Estudios incluidos en sistema nervioso.....	15
Tabla 7: Estudios incluidos de manifestaciones cutáneas	17
Tabla 8: Estudios incluidos de manifestaciones oculares	18

Índice figuras:

Figura 2: Flujograma de artículos incluidos en el estudio.....	5
--	---

Resumen:

Introducción: La infección por SARS-Cov-2 presenta una clínica muy variable, desde una infección asintomática, hasta una enfermedad crítica. se han reconocido múltiples manifestaciones y complicaciones extrapulmonares **Metodología:** Se realizó una revisión no sistemática, incluyendo 34 estudios observacionales. El objetivo general fue describir las manifestaciones y complicaciones extrapulmonares del virus SARS-CoV-2. **Resultados:** Dentro de la clínica gastrointestinal, la diarrea es la manifestación más común con incidencias que varían entre 10 y 33%. La lesión renal aguda (LRA), se reporta de manera variable entre 6.6 % y el 46 % de pacientes. Se hallaron eventos tromboembólicos en 27% de pacientes en UCI y una incidencia de ECV del 5.1%. **Conclusiones:** Las manifestaciones extrapulmonares se presentan con gran frecuencia en la infección por SARS-CoV-2. El conocimiento de las mismas es un punto clave en el diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2 para mantener un tratamiento y aislamiento precoz de los pacientes.

Abstract:

Introduction: SARS-Cov-2 infection is characterized by presenting highly variable symptoms, from an asymptomatic infection to a life-threatening illness. Multiple extrapulmonary manifestations and complications have been recognized **Methods:** A non-systematic review was carried out, including 34 observational studies. The general objective was to describe the extrapulmonary manifestations and complications of the SARS-CoV-2 virus. **Results:** Within the gastrointestinal system, diarrhea is the most common manifestation with incidences that vary between 10 and 33%. Acute kidney injury (AKI) is reported in a variable way between 6.6% and 46% of patients. Thromboembolic events were found in 27% of ICU patients and an incidence of CVA of 5.1%. **Conclusions:** Extrapulmonary manifestations occur with great frequency in SARS-CoV-2 infection. Considering these becomes a key point in the diagnosis of SARS-CoV-2 infection to offer early treatment and isolation of patients.

Translated by



Martin Encalada Abad



Paúl Castanier Méndez

Introducción:

El 7 de enero del 2020 se aisló por primera vez en China un nuevo coronavirus en pacientes con cuadros de neumonía de origen desconocido en la capital de la provincia de Hubei: Wuhan (1). Se le dio el nombre de SARS-CoV-2. Oficialmente, el 11 de marzo del 2020 la organización mundial de la salud (OMS) declaró a esta patología como pandemia mundial (2) con el nombre de enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). Hasta el momento (septiembre 2021), existen 232 075 351 de casos confirmados en el mundo y 4 752 988 de muertes. En Ecuador se han reportado 508 655 casos confirmados y 32 747 muertes, sabiendo que estos números son una aproximación debido al alto porcentaje de infradiagnóstico (3).

Generalidades:

El SARS-CoV-2 es un virus ARN de cadena sencilla, perteneciente a la familia de los Coronavirus, subgénero sarbecovirus, subfamilia *Orthocoronavirinae*. Se les llama coronavirus por la corona de puntas que se observa a través de microscopía electrónica, correspondientes a la glicoproteína S (espiga) que se distribuye por toda la superficie del virus. La característica más llamativa de este tipo de coronavirus es la estrecha unión de la proteína espiga (S) con el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE 2) expresada en el humano, lo que explicaría la transmisión tan eficaz del SARS- CoV-2 (4).

Fisiopatología:

La entrada del virus SARS-CoV-2 al cuerpo humano se da principalmente mediante gotas de Flügge y aerosoles que son expulsados a través del estornudo, la tos o el habla; de esta manera, se da acceso al tracto respiratorio a través de las mucosas (nasal, orofaríngea y laríngea) con su posterior migración a las vías respiratorias inferiores por continuidad. A nivel de la membrana alveolo-capilar, el virus es capaz de invadir el torrente sanguíneo, causando viremia y de esta manera es capaz de unirse a cualquier célula que exprese el receptor ACE 2 en su superficie (cerebro, corazón, arterias, hígado, intestino, riñones y testículos) (4) (5).

Diagnóstico:

Para el diagnóstico de Covid-19, se requiere de la presencia de una serie de criterios (clínicos, epidemiológicos, imagenológicos) que sugieren infección por esta enfermedad, para posteriormente realizar una prueba confirmatoria de laboratorio. Es por esto, que la OMS ha generado la definición de casos para Covid-19, aplicable principalmente en el primer contacto con un paciente. Existen 3 niveles de sospecha

de infección (sospechoso, probable y confirmado), que se detallan en la imagen adjunta a anexos (Anexo 3) (6).

Para la confirmación diagnóstica mediante laboratorio, la prueba inicial preferida para Covid-19 es la RT-PCR, para detectar el ARN del virus de manera directa. La especificidad de esta prueba puede llegar hasta el 100% siempre que se realice en condiciones adecuadas (7) (8).

Clínica:

La infección por SARS-Cov-2 se caracteriza por presentar una clínica muy variable, que puede ir desde una infección asintomática, hasta una enfermedad crítica para la vida (8). La sintomatología más común dentro de la presentación inicial de esta enfermedad incluye fiebre (83-99%), tos (59-82%), fatiga (44-70%), anorexia (40-84%), disnea (31-40%) y mialgias (11-35%) (9). Si bien la expresión principal de esta enfermedad es un síndrome respiratorio agudo, poco a poco empezaron a reconocerse múltiples manifestaciones extrapulmonares. Tal es el caso del estudio realizado por Rodrigo Adriana, et al, en España, en donde al estudiar las características clínicas del virus, se encontró que hasta un 18.6% de pacientes presentaron diarrea, 7.5% vómitos, e incluso síndrome confusional en un 5.5% de la muestra (10). Otros síntomas extrapulmonares descritos son anosmia, ageusia, palpitaciones, entre otros (11).

Por otra parte, pacientes con enfermedad de moderada a severa, independientemente de la insuficiencia respiratoria aguda, presentaron otro tipo de complicaciones, como insuficiencia renal aguda o eventos cardiovasculares, probablemente debido a daño directo del virus sobre estos sistemas, o como consecuencia del síndrome inflamatorio multisistémico y el fallo orgánico. En la ciudad de Wuhan se estudió a 52 pacientes admitidos a UCI buscando complicaciones y se encontró en 15 pacientes (29%) insuficiencia renal aguda (12). Por su parte, en el hospital universitario de Milán, Lodigiani y colaboradores estudiaron a 388 pacientes confirmados con COVID-19, encontrando que los eventos tromboembólicos ocurrieron en 28 pacientes (7.7% de los casos) (95% CI 5.4%-- 11.0%) (13).

Es de suma importancia estudiar estos signos y síntomas, ya que, en algunos casos, incluso la infección puede darse sin sintomatología respiratoria. El conocimiento de las manifestaciones y complicaciones extrapulmonares es un punto clave en el diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2 para mantener un tratamiento y aislamiento precoz de los pacientes, sobre todo para disminuir la morbimortalidad del virus.

Objetivos:

General:

- Describir las manifestaciones y complicaciones extrapulmonares del virus SARS-CoV-2.

Específicos:

- Describir, en caso de existir, la asociación entre manifestaciones extrapulmonares y mortalidad.
- Describir, en caso de existir, la asociación entre manifestaciones extrapulmonares y estancia hospitalaria.

Metodología:

Se realizó un estudio de revisión no sistemática, acerca de las manifestaciones y complicaciones extrapulmonares de la enfermedad por el virus SARS-Cov-2. Para la presente, se llevó a cabo una búsqueda en diferentes plataformas en línea de artículos observacionales publicados en revistas médicas indexadas reconocidas. Las bases de datos consultadas fueron: Pubmed, Medline, SciELO, L-OVE (Living overview of the evidence) y el registro de estudios Cochrane para COVID-19. Se definió manifestación como expresión clínica al momento del diagnóstico o durante el transcurso de la enfermedad, que no modifique el curso natural de la misma; mientras que complicación se definió como cualquier expresión que afecte el curso de la enfermedad, causando prolongación de la estancia hospitalaria o morbimortalidad.

Palabras clave:

Coronavirus [MeSH Terms]; “Extrapulmonary manifestations”; ”SARS-CoV-2”; ”Clinical characteristics AND Covid-19”; ”renal”, “neurologic”; “coagulopathy, consumption [MeSH Terms]”; “cutaneous manifestations AND Covid-19” “Digestive symptoms AND Covid-19” “cardiovascular complications AND Covid-19” “Covid-19 AND complications”.

Criterios de inclusión y exclusión:

Los criterios de inclusión fueron los siguientes: estudios observacionales realizados en pacientes adultos con diagnóstico de Covid-19 probable o confirmado (según criterios de la OMS), realizados en 2020, que incluyan solamente virus SARS-Cov-2. En un inicio, se tenía planificado incluir solamente estudios de pacientes con diagnóstico

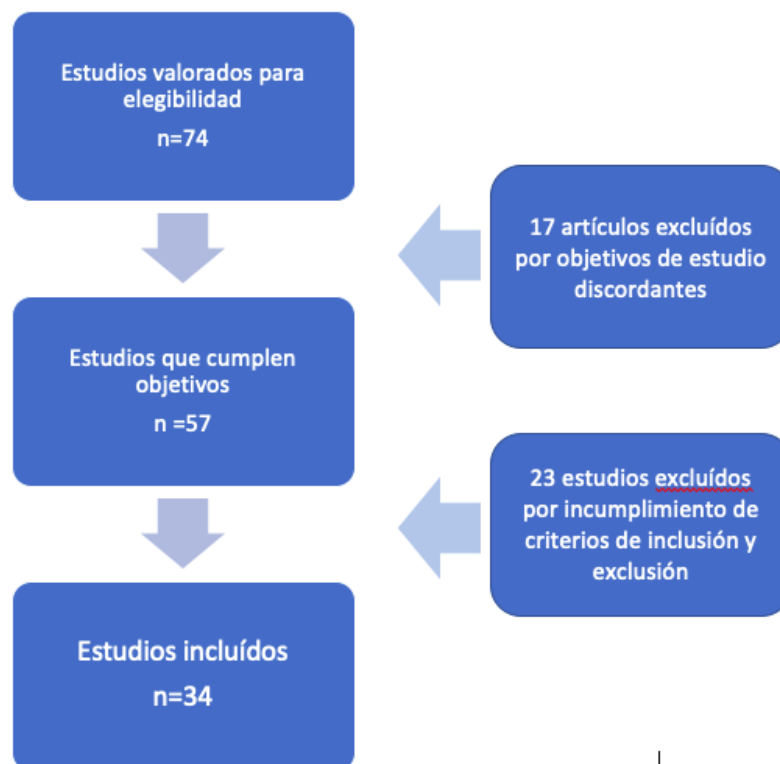
confirmado por RT- PCR para COVID-19, sin embargo, durante el desarrollo de este estudio, se publicó la guía interina de manejo de la OMS para COVID-19 (14), en la cual se especifica que todo paciente con diagnóstico probable (criterios clínicos + imagenológicos) se debería aislar y tratar inmediatamente como paciente positivo; es por esto, que se incluyeron 5 artículos con estos métodos diagnósticos.

Los criterios de exclusión utilizados fueron los siguientes: estudios exclusivos de población pediátrica, estudios exclusivos sobre pacientes gestantes, estudios que incluyan diferentes tipos de coronavirus (SARS-COV, MERS-COV, etc.), estudios que no cumplan o especifiquen criterios diagnósticos de COVID-19 y manifestaciones clínicas que se atribuyan a tratamiento o soporte.

Universo y muestra:

Tras la búsqueda inicial, se obtuvieron un total de 74 artículos, sin embargo, se incluyeron en el presente trabajo 34 de los mismos, con un total de 31 713 pacientes.

Figura 2: Flujograma de artículos incluidos en el estudio.



Elaborada por: Paúl Andrés Castanier Méndez – Martín Encalada Abad

Desarrollo:

Artículos PCR exclusivo:

Gastrointestinal

Tabla 1: Estudios incluidos en aparato gastrointestinal.

APARATO Y SISTEMA	AUTOR	OBJETIVO	MUESTRA	MEDICIÓN	POBLACION	RESULTADOS	HALLAZGOS	STROBE	SESGO
GASTRO-INTESTINAL	(Lei Pan)	Prevalencia y desenlace de pacientes con COVID 19 y síntomas GI	204	PCR	Hospitalizados	50.4% Síntomas GI (con anorexia); sin anorexia: 18.6%; exclusivo GI: 2.9%; Diarrea 17%	Mientras mas grave la enfermedad, mas síntomas GI. Carga viral?; Mayor estadia hospitalaria (p: 0.013)	21/22	selección, información
GASTRO-INTESTINAL	(Ramachandran)	síntomas GI con mortalidad, hospitalización e intubación.	150	PCR	Hospitalizados	20% síntomas GI, 14.7% diarrea, 10.7% náusea o vómito.	No se asocio síntomas GI con ningún resultado; como en Lei Pan, et al	17/22	Selección, información
GASTRO-INTESTINAL	(Lu Lin)	síntomas GI en pacientes con COVID 19.	95	PCR	Hospitalizados	Diarrea 24.2%, náusea 17.9%, vómito 4.2%, reflujo 2.1%, disfunción hepática 32.6%	De los pacientes con diarrea, 17 recibieron antibioticoterapia. Se encontró una P(0.034) en relación al uso de antibióticos y la incidencia de diarrea.	17/22	Información
GASTRO-INTESTINAL	(Meaghan M. Phipps)	Lesión hepática aguda asociada a COVID-19.	2273	PCR	Ambulatorios y hospitalizados	lesión hepática grave con un pico de ALT en solo el 6,4% de los pacientes	Los valores máximos de ALT más altos también se asociaron significativamente con la gravedad general de la enfermedad y los resultados clínicos medidos.	20/22	Selección
GASTRO-INTESTINAL	(Walker Redd)	Prevalencia y manifestaciones gastrointestinales por COVID 19	318	PCR	Hospitalizados	195 (61.3%) síntomas GI; La manifestación más común es la anorexia 110 (34.8%), diarrea 107 (33.7%), la náusea y vómito (26.4 y 15.4%)	Cuando los síntomas gastrointestinales fueron individualmente evaluados, se observaron tasas significativamente más altas de náuseas y anorexia entre pacientes con anosmia y ageusia	19/22	Selección

GI: Gastrointestinal

Fuente: estudios incluidos en clínica gastrointestinal

Elaborada por: Paúl Andrés Castanier Méndez – Martín Encalada Abad

Tabla 2: Continuación estudios incluidos en aparato gastrointestinal

APARATO Y SISTEMA	AUTOR	OBJETIVO	MUESTRA	MEDICION	POBLACION	RESULTADOS	HALLAZGOS	STROBE	SESGO
GASTRO- INTESTINAL	(Geehan Suleyman)	clinica y resultados en COVID-19 - comparar ambulatorio y hospitalizados	463	PCR	Hospitalizados y Ambulatorios	diarrea 21.7%, nausea 20.4%, vomito 11.5%, dolor de cabeza 16%.	Diarrea se asocio más a pacientes hospitalizados que a ambulatorios (tratamiento?) (p: 0.01). La cefalea se asociaron mas a ambulatorios que a hospitalizados (p:0.001).	18/22	Informacion
GASTRO- INTESTINAL	(Nanshan Chen)	Epidemiologia y clinica de pacientes con COVID 19	99	PCR	Hospitalizados	Al ingreso: confusión 9 (9%), cefalea 8 (8%), diarrea 2 (2%), náusea y vomito 1 (1%).	50% de pacientes tenían enfermedades crónicas. Más hombres que mujeres fueron hospitalizados.	17/22	selección, información
GASTRO- INTESTINAL	(Irit Natchtigal)	Curso clinico y los factores asociados con resultados adversos.	1904	PCR	Hospitalizados	diarrea 169 (9.9%)	Diarrea no se asoció a muerte ni ingreso a UCI. Comorbilidades en un 46%, lo que puede influir	20/22	Informacion
GASTRO- INTESTINAL	(Michael G Argenziano)	Pacientes con COVID 19 y el desarrollo de su enfermedad	1000	PCR	Hospitalizados y ambulatorios	Mialgias 268 (26.8%), diarrea 236 (23%), náuseas y vomito 101 (10%) síncope 48 (4.8%); complicaciones: LRA 288 (28.8%), arritmia de nueva aparicion 79 (7.9%), fallo cardiaco 24 (2.4%), SCA 8 (0.8%).	Los pacientes hospitalizados, especialmente los de las unidades de cuidados intensivos, tenían más comorbilidades.	20/22	seleccion, informacion
GASTRO- INTESTINAL	(Dawei Wang)	Epidemiologia y características clínicas de pacientes con COVID 19	138	PCR	Hospitalizados	Diarrea 14 (10%), nausea y vomito 19 (13.7%), cefalea 9 (6.5%), mareo 13 (9.4%), vomitos 5 (3.6%), dolor abdominal 3 (2.2%).	Complicaciones: SCA 10 (7.2%), arritmias 23 (16.7%), LRA 5 (3.6%)	18/22	Informacion

LRA: Lesión renal aguda; SCA: Síndrome coronario agudo

Fuente: estudios incluidos en clínica gastrointestinal

Elaborada por: Paúl Andrés Castanier Méndez – Martín Encalada Abad

Dentro de la clínica gastrointestinal, se encontró que la diarrea es la manifestación más comúnmente reportada, con incidencias que varían entre 10 y 33%, seguida de náusea y vómito con porcentajes entre 2 y 20%. Otras manifestaciones descritas son dolor abdominal, reflujo gastroesofágico, hemorragias intestinales y alteración de la función hepática.

Uno de los estudios mas significativos encontrados en esta área es el conducido por Lei Pan, et al, en el cual de una muestra de 204 pacientes diagnosticados de COVID-19, se encontró una incidencia de clínica gastrointestinal de 50.4% (103 pacientes). Es importante recalcar, que la anorexia fue incluida en este grupo, siendo un síntoma comúnmente encontrado, pero muy inespecífico; es por esto, que excluyendo a la misma, la clínica gastrointestinal se reduce a un 18.6% (38 pacientes). Dentro de este

grupo, la diarrea fue el síntoma más incidente con un 17% (35 pacientes), seguida de náusea y vómito con un 1.9% y dolor abdominal con el 0.9%. Incluso, se encontró en un 2.6% clínica exclusivamente gastrointestinal. Por otra parte, se encontró significancia estadística en la elevación de enzimas hepáticas (p: ALT: 0.011; AST: 0.032) y del tiempo de protrombina (P: 0.024) en pacientes SARS Cov-2 positivos, indicando alteración de la función hepática. Por último, se identificó que los pacientes con COVID-19 y clínica gastrointestinal tuvieron un tiempo más prolongado desde el inicio de los síntomas hasta el ingreso hospitalario (9 vs 7.3 días) (p: 0.013) en comparación a pacientes con COVID-19 y sin síntomas gastrointestinales; Además se encontró que mientras más grave era la clínica gastrointestinal, mayor era la severidad de la enfermedad, lo que podría explicarse por una mayor carga viral (1).

En su estudio realizado en Brooklyn-New York, Ramachandran, et al, encontraron en una muestra de 150 pacientes, que el 20% presentaba síntomas gastrointestinales (excluyendo anorexia); siendo nuevamente la diarrea la manifestación más común (14.7%), seguido de la náusea con un 10.7%. Sin embargo, a diferencia del estudio conducido por Pan, et al, no se encontró significancia estadística en gravedad ni clínica previa al ingreso en pacientes con síntomas gastrointestinales (15).

En el estudio liderado por Geehan, se comparó las características clínicas entre pacientes con diagnóstico de COVID-19 manejados de manera ambulatoria vs intrahospitalaria, encontrando que la diarrea estuvo presente en mayor proporción en pacientes hospitalizados que en ambulatorios (24.3% vs 13.1%) (p: 0.01) (16).

Lu lin, et al y Meaghan Phipps, et al, hallaron de manera similar la alteración de función hepática dentro de la afectación gastrointestinal del COVID-19. Por su parte, Lu Lin, en un estudio conducido en Zhuhai, China, encontró alteración de la función hepáticas en un 32% (31 pacientes) (17). Es importante destacar que en este estudio, todos los síntomas gastrointestinales se presentaron durante la hospitalización, pudiendo ser el tratamiento una variable confusora para el análisis, generando un importante sesgo de información que está presente en la mayoría de estudios. Meaghan Phipps y colaboradores encontraron que la elevación inicial y máxima de las enzimas hepáticas fue significativamente mayor en pacientes con COVID-19 (p: 0.001 en ambos casos), hallándose incluso lesión hepática grave con un pico de transaminasas (ALT: 444 U/L, AST: 697 U/L) en un 6.4% de los pacientes (18).

Renal

Tabla 3: estudios incluidos en sistema renal:

APARATO Y SISTEMA	AUTOR	OBJETIVO	MUESTRA	MEDICION	POBLACION	RESULTADOS	HALLAZGOS	STROBE	SESGO
RENAL	(José Portoles)	Carga de daño renal en el COVID-19	1603	PCR o TC y clínica según criterios OMS	Hospitalizados	21% de los pacientes han tenido alguna afectación renal a su llegada y el 11,4% desarrolló lesión renal aguda durante su estancia.	La ERC previa, el daño renal agudo a la llegada al hospital o la LRA durante el ingreso deben reconocerse como factores de riesgo de COVID-19 grave.	20/22	Selección
RENAL	(Guangchang Pei)	Afectación renal y pronóstico de pacientes con COVID-19	333	PCR	Hospitalizados	El 65,8% (219) pacientes presentaban proteinuria y el 41,7% (139) pacientes tenían hematuria. 22 pacientes (6.6%) presentaron LRA, 3 a la admisión, 19 hospitalizados.	Los pacientes con afectación renal tuvieron una mayor mortalidad global (11,2%) en comparación con los pacientes sin afectación renal (1,2%)	20/22	
RENAL	(Jamie Hirsch)	incidencia de IRA en pacientes adultos, hospitalizados, con COVID 19	5449	PCR	Hospitalizados	36.6% LRA. 14.3% diálisis. 89.7% en ventilación mecánica hizo LRA vs el 21.7% de los no ventilados.	La LRA se asocio de manera significativa al requerimiento de ventilación mecánica y necesidad de vasoactivos (p<0.001); comorbilidades, sexo masculino y edad mayor se asociaron como FR. El fallo multisistémico de la insuficiencia respiratoria aguda se mostro altamente sugestivo de causante.	19/22	Selección, información
RENAL	(Zhen Li)	Repercusión renal de pacientes con COVID 19 y mortalidad	193	PCR	Hospitalizados	Alteración de la función renal en 9% (12 de 128) de pacientes con COVID leve. 66%, (43 de 65) LRA en pacientes con COVID grave	Se añadieron pacientes con neumonía de diferente etiología, demostrando el aumento de lesión renal en pacientes con COVID en comparación a los otros pacientes	17/22	Selección
RENAL	(Blanca Tarragon)	Diferentes presentaciones de LRA en pacientes con COVID 19.	41	PCR	Hospitalizados	El 56.1% tuvo algún tipo de deterioro renal a la llegada, el resto durante la hospitalización	Causas: 61% prerenal, sepsis y NTA 24.4%, alteraciones tubulares y glomerulares 14.6%.	18/22	Selección
RENAL	(Lili Chan)	Incidencia, mortalidad y pronóstico de LRA en pacientes con COVID 19	3993	PCR	Hospitalizados >48 horas	46%: LRA, de los cuales 19%: diálisis. 24% del total: ingreso a UCI, de los cuales el 76%: LRA. Mortalidad: 50% en los pacientes con LRA y 8% en los que no desarrollaron LRA.	Significancia estadística en relación de LRA con UCI, ventilación mecánica y uso de vasopresores (p<0.001), los FR mas asociados fueron sexo, edad, K alto al ingreso y enfermedad renal crónica. Del total solo el 30% recupero la función renal y fueron dados de alta. 35% no la recupero a corto plazo.	18/22	Selección, información
RENAL	(Jingyuan Xu)	Características clínicas y resultados en pacientes con COVID 19 severo complicado con LRA	671	PCR	UCI exclusivo	Mortalidad: 54%. Mortalidad en LRA:72%, sin AKI: 42%. 39% de LRA en COVID 19. De estos, el 33%: diálisis.	Los pacientes con LRA tuvieron mas mortalidad, eran mayores, presentaban mas comorbilidades, menor seroconversion. tratamientos similares en pacientes con y sin LRA	18/22	Selección, información

TC: tomografía computarizada; ERC: enfermedad renal crónica; LRA: lesión renal aguda; FR: Factores de riesgo; NTA: necrosis tubular aguda

Fuente: estudios incluidos en manifestaciones renales

Elaborada por: Paúl Andrés Castanier Méndez – Martín Encalada Abad

La lesión renal aguda (LRA), siendo una de las complicaciones más comunes, se reportó de manera variable en un intervalo bastante amplio entre 6.6% y el 46%. Esta diferencia tan notoria en cuanto a la incidencia de lesión renal aguda depende de dos variables principalmente: 1. La población estudiada (pacientes ambulatorios,

hospitalizados o en cuidados intensivos) y sus características demográficas (comorbilidades); 2. Criterios utilizados para diagnóstico de LRA; y es que, varios estudios se presentaron con la dificultad de no contar con una función renal previa, por lo que algunos consideraban la función renal del ingreso como la basal, mientras otros descartaban a estos pacientes.

En un estudio multicéntrico, con una muestra de 5449 paciente, realizado en New York, EEUU, Jamie Hirsch y colaboradores reportaron una incidencia de LRA del 36.6% (1993 pacientes) hospitalizados en 13 centros hospitalarios; De estos pacientes, el 14.3% (285 pacientes) precisó tratamiento renal sustitutivo (diálisis). Se encontró además, que en el grupo de pacientes graves bajo ventilación mecánica, el 89.7% requirió diálisis, mientras en el resto de pacientes solamente un 21.7%. Por otra parte, la LRA se asoció de manera significativa con una p de <0.001 al requerimiento de ventilación mecánica y a la necesidad de uso de vasoactivos, lo cual se muestra altamente sugestivo de que la falla multiorgánica y el estado de shock serían los principales causantes del desarrollo de LRA severa (etiología prerrenal) (19). Incidencias similares de LRA se encontraron en los estudios de Chan y Xu (46% y 39%, respectivamente) (20) (21).

En la investigación liderada por Lili Chan en Manhattan, EEUU se tomó muestras de uroanálisis completos, encontrando alteraciones en el 97% de muestras (tanto en pacientes con LRA como en pacientes sin la misma), siendo la proteinuria el hallazgo más común (84%). Es por esto, que discuten que la afectación renal por el virus SARS-Cov-2 no solamente puede deberse a etiología prerrenal sino a daño directo sobre el tejido del riñón, ya que pacientes sin enfermedad severa ni lesión renal aguda (LRA) presentaron de igual manera alteración de varios valores en el uroanálisis (20).

Pei y colaboradores estudiaron la repercusión renal y el pronóstico de 333 pacientes hospitalizados por COVID-19, reportando que la mortalidad global de los pacientes con afectación renal fue del 57.1%, en comparación a los pacientes sin la misma: 3%, lo cual alcanzó significatividad estadística ($p < 0.001$) (22). De manera similar, Jingyuan Xu, et al, buscaron la mortalidad en pacientes exclusivamente ingresados a unidad de cuidados intensivos, encontrando que, en pacientes con LRA la mortalidad era de 72% vs una mortalidad de 42% en pacientes sin LRA ($P < 0.001$) (21).

Finalmente, en el estudio conducido por Zhen Li, et al, se reportó la alteración de la función renal en pacientes con COVID leve y grave, encontrándose una incidencia de LRA en 43 (66%) pacientes con COVID grave, mientras que solo se reportó una leve alteración de la creatinina sérica (sin llegar a LRA) en 12 pacientes (9%) infectados con enfermedad leve (23).

Cardiovascular

Tabla 4: Estudios incluidos en sistema cardiovascular.

APARATO Y SISTEMA	AUTOR	OBJETIVO	MUESTRA	MEDICION	POBLACION	RESULTADOS	HALLAZGOS	STROBE	SESGO
CARDIOVASCULAR	(Gregory Piazza)	Frecuencia, factores de riesgo, manejo y resultados de eventos tromboembolicos en COVID 19.	1114	PCR	Hospitalizados - UCI - ambulatorios	Dolor de pecho 9.5%. Complicaciones: tromboembolismo mayor en 66 (5.9%). pero solo en UCI: 35.3%. Eventos tromboembolicos en UCI: 35.3%, No UCI: 2.6%, ambulatorio: 0%.	Mortalidad del 5.7%, de estas el 89% por "sepsis", el resto (7%) por adversos CV. complicaciones tromboembolicas suceden a pesar de trombopprofilaxis. Se piensa que el estado protrombotico es debido a encamamiento, inflamacion sistematica y daño endotelial.	18/22	Seleccion, informacion
CARDIOVASCULAR	(Mateo Pagnesi)	Resultados, laboratorios y hallazgos en pacientes con vs sin HTP y DVD	200	PCR	Hospitalizados - excluye UCI	HTP 12% (24) DVD 14.5% (29). Significativamente mas muertes y mas ingresos a UCI en HTP (41 vs 8%), No en DVD. en 77% de los que tuvieron HTP se encontro TEP. Dimero D mayor en HTP (3.4 vs 1.1)	DVD no se asocio para nada a peores resultados pero HTP si (Muerte o ingreso a UCI p < 0.001). Gran asociacion HTP y TEP. Tambien se encontro COVID mas severo y peores laboratorios en HTP.	17/22	Seleccion, informacion
CARDIOVASCULAR	(Shadi Yagui)	Caracteristas de los pacientes con COVID y ECV, comparar con ECV sin COVID y con cohorte historica	3556	PCR	Hospitalizados	32 (1%) de la cohorte tenian COVID+ECV isquemico. De estos 65.6% eran criptogenicos vs 30.4% en los controles. mortalidad de 63.6% vs 6.3% en historica. FR CV en COVID 3% vs 25% en historica	Los pacientes con COVID tienen mayor Dimero D al ingreso (p: 0.011), mayor numero de criptogenicos comparado con controles (p: 0.003), mortalidad tambien (p<0.001) y menos FR CV	17/22	seleccion, informacion
CARDIOVASCULAR	(Tao Guo)	Asociación de la enfermedad cardiovascular con desenlaces mortales en pacientes con COVID-19.	187	PCR	Hospitalizados	52 (27,8%) presentaron lesión miocárdica, (elevación de los niveles de troponina t), y la mortalidad fue marcadamente mayor en pacientes con niveles elevados de TnT que en pacientes con niveles normales de TnT (59,6% vs 8,9%).	La lesión miocárdica se asocia significativamente con el desenlace fatal de COVID-19, mientras que el pronóstico de los pacientes con enf. cardiovascular subyacente pero sin lesión miocárdica es relativamente favorable.	20/22	Selección

CV: Cardiovascular; HTP: hipertensión pulmonar; DVD: disfunción del ventrículo derecho; TEP: tromboembolia pulmonar; ECV: evento cerebrovascular;

Fuente: estudios incluidos en sistema cardiovascular

Elaborada por: Paúl Andrés Castanier Méndez – Martín Encalada Abad

Tabla 5: Continuación estudios incluidos en el sistema cardiovascular

APARATO Y SISTEMA	AUTOR	OBJETIVO	MUESTRA	MEDICION	POBLACION	RESULTADOS	HALLAZGOS	STROBE	SESGO
CARDIOVASCULAR	(Anuradha Lala)	Lesión miocárdica y resultados asociados en una cohorte con COVID-19	2736	PCR	Hospitalizados	Lesión miocárdica (troponina por encima de 0,03 ng / ml) estuvo presente en el 36% de los pacientes hospitalizados por COVID-19	la lesión miocárdica es común entre los pacientes hospitalizados con COVID-19, pero es más a menudo leve, asociada con un nivel bajo de elevación de la concentración de troponina	21/22	Información
CARDIOVASCULAR	(Gennaro Giustino)	Alteraciones ecocardiográficas asociadas a lesión miocárdica y pronóstico en pacientes con COVID-19.	305	PCR	Hospitalizados	Disfunción de ventrículo derecho: 50 (16%); Disfunción de ventrículo izquierdo: 45 (14%); disfunción global: 35 (10%); disfunción diastólica: 25. (8%)	La lesión miocárdica en pacientes con anomalías ecocardiográficas importantes se asoció fuertemente con un mayor riesgo de muerte intrahospitalaria.	17/22	Selección
CARDIOVASCULAR	(Charles Fauvel)	Factores de riesgo y características de pacientes con TEP en una cohorte de pacientes con COVID-19.	1240	PCR o TC y clínica según criterios OMS	Hospitalizados	103 (8,3%) fueron diagnosticados de TEP.	Sexo masculino y retraso desde el inicio de los síntomas hasta la hospitalización se asociaron con un mayor riesgo de TEP.	19/22	Información
CARDIOVASCULAR	(Akshay Shah)	Incidencias de hemorragias y eventos tromboticos, así como buscar variaciones de laboratorios entre grupos	187	PCR o TC y clínica según criterios OMS	UCI exclusivo	43.3% complicaciones tromboticas, TEP 22.5%, TVP 11.8%; complicaciones hemorragicas en un 8%; Mortalidad: 31.6%	No se encontró mas mortalidad en grupo con complicaciones, pero si mas estadia hospitalaria (p. 0.003). Aumento de Dimeros D, troponinas y fibrinogeno significativo.	17/22	Información, selección
CARDIOVASCULAR	(Peng Wang)	relación entre tiempo desde inicio de síntomas hasta ingreso a UCI y pronóstico, así como con complicaciones extrapulmonares	45	PCR	UCI exclusivo	77.8% complicaciones extrapulmonares, 33.3% LRA, 60% disfunción hepática, hipernatremia 73%. El grupo de >7 días tuvo mas complicaciones extrapulmonares (95 vs 64%, p: 0.034)	Sugieren que grupo de >7 días se asocia a mas extrapulmonares y de manera indirecta a mas mortalidad.	18/22	Información, selección

TEP: tromboembolia pulmonar; TVP: trombosis venosa profunda; TC: tomografía computarizada; LRA: lesión renal aguda

Fuente: estudios incluidos en sistema cardiovascular

Elaborada por: Paúl Andrés Castanier Méndez – Martin Encalada Abad

El sistema cardiovascular se ha caracterizado por ser un foco frecuente de complicaciones extrapulmonares del COVID-19, manifestándose de diferentes maneras; las más comunes son las complicaciones tromboembólicas, con incidencias que varían desde 5.9 a 22.5%, dependiendo del nivel de atención (UCI – no UCI – ambulatorio). Por otra parte, se ha encontrado también lesión miocárdica aguda expresada por elevación de troponinas con frecuencias que oscilan entre 27 y 36% de pacientes con COVID-19.

En el estudio llevado a cabo por Piazza en Boston, EEUU, se encontró que, en una cohorte de 1114 pacientes, el 4.6% presentó tromboembolismo venoso sintomático

(Trombosis Venosa Profunda-TVP y Tromboembolia Pulmonar-TEP), del total de pacientes entre ambulatorios, hospitalizados y en UCI. Al realizar un análisis específico según el área que provenía el paciente, se encontraron dichos eventos en 27% de los pacientes UCI, 2.2% de los pacientes en hospitalización general y ningún caso en los pacientes ambulatorios. De igual manera, se encontró una mortalidad del 5.7%, de la cual el 7% se debió a complicaciones tromboembólicas, sugiriendo relación entre severidad de la enfermedad y complicaciones tromboembólicas (24).

Matteo Pagnesi y colaboradores, llevaron a cabo un estudio transversal en Milan, Italia, en donde estudiaron la incidencia de disfunción ventricular derecha e hipertensión pulmonar diagnosticadas por ecocardiografía en pacientes de hospitalización general, con sus implicaciones pronósticas. Encontraron que el 14.5% presentaba disfunción del ventrículo derecho (DVD) y un 12% hipertensión pulmonar (HTP). De igual manera, se evidenció que la HTP se relacionó de manera significativa a muerte e ingreso a UCI ($p < 0.001$), no así la DVD. En este mismo estudio se observó que en el 77% de los pacientes con HTP se presentaba una imagen contrastada de tórax sugestiva de TEP, adjudicándola como la principal causante de la hipertensión pulmonar. Por último, se encontró que en pacientes con HTP, el Dímero D fue significativamente mayor que en pacientes sin HTP (3.4 vs 1.1 mg/ml), lo cual resalta la importancia de este estudio como prueba inicial en pacientes a la admisión (25). Asimismo, en un estudio conducido por Giustino, et al, se reportaron las alteraciones ecocardiográficas asociadas a lesión miocárdica en 305 pacientes con COVID-19, encontrándose disfunción de ventrículo derecho: 50 pacientes (16%); Disfunción de ventrículo izquierdo: 45 (14%); disfunción global: 35 (10%); disfunción diastólica: 25. (8%) (26).

Lala, et al, desarrollaron una investigación sobre la incidencia de lesión miocárdica en 2736 pacientes infectados por SARS-CoV-2 estudiando la elevación de la troponina I. Así, encontraron que la lesión miocárdica (troponina por encima de 0,03 ng / ml) estuvo presente en el 36% de los pacientes, sin embargo, en la mayoría fue una elevación leve ($< 0,9$ ng / ml). 1.751 (64%) pacientes tenían una troponina inicial dentro del rango normal. Pocos (86 pacientes, 3,1%) tuvieron una troponina superior a 1 ng / ml dentro de las 24 h del ingreso, mientras que 173 (6,3%) tuvieron una elevación de troponina superior a 1 ng / ml en algún momento de su estancia hospitalaria. Además, se encontró que los marcadores de fase aguda e inflamatorios también fueron más altos entre los pacientes con elevaciones de troponina más

sustanciales. En particular, la mediana del dímero D, la PCR, la LDH y la procalcitonina fueron mayores en pacientes con troponinas iniciales elevadas (2,54 mg / ml, 149,9 mg / l, 520,0 U / l y 0,81 ng / ml, respectivamente) que aquellos con troponinas levemente elevadas (1,65 mg / ml, 136,78 mg / l, 456,0 U / l y 0,30 ng / ml, respectivamente) y aquellos con troponinas normales (1,17 mg / ml, 114,25 mg / l, 425,0 U / l y 0,15 ng / ml, respectivamente). Es importante recalcar, que incluso pequeñas cantidades de lesión miocárdica (Troponina I > 0,03 a 0,09 ng / ml) se asociaron con muerte (HR ajustado: 1,75; IC del 95%: 1,37 a 2,24) (27). De hecho, en la investigación realizada por Guo, et al, se reportó en una muestra de 187 pacientes hospitalizados, que la mortalidad fue marcadamente mayor en pacientes con niveles elevados de Troponina T que en pacientes con niveles normales (59,6% vs 8,9%), teniendo en cuenta que estos tenían tasas más altas de comorbilidades (hipertensión arterial, síndrome coronario agudo anterior, cardiomiopatías, etc.) y que las causas de muerte pueden involucrar disfunción de múltiples órganos en la mayoría de los casos, por lo que es difícil diferenciar la lesión miocárdica como causa principal y directa en un caso individual (28).

Sistema nervioso

Tabla 6: Estudios incluidos en sistema nervioso.

APARATO Y SISTEMA	AUTOR	OBJETIVO	MUESTRA	MEDICION	POBLACION	RESULTADOS	HALLAZGOS	STROBE	SESGO
SISTEMA NERVIOSO	(Carlos Romero)	Frecuencia y características de manifestaciones neurológicas en COVID-19	841	PCR o anticuerpos IgG/IgM	Hospitalizados	Hasta el 57,4% de los pacientes desarrollaron al menos un síntoma neurológico. Los más comunes fueron mialgias 145 (17.2%) y cefalea 119 (14.1), seguidos de mareo 51 (6.1%).	la mayoría de los casos de alteración de la conciencia fueron secundarios a hipoxemia grave (PaFi <300) y estuvieron estrechamente relacionados con la gravedad de la enfermedad.	20/22	Selección, información
SISTEMA NERVIOSO	(Eric Liotta)	Manifestaciones neurológicas, factores de riesgo y resultados en pacientes con Covid-19	509	PCR	Hospitalizados	Mialgias 228 (44,8%), cefalea 192 (37,7%), encefalopatía 162 (31,8%), mareos 151 (29,7%), disgeusia 81 (15,9%) y anosmia 58 (11,4%).	La encefalopatía se asoció de forma independiente con un peor resultado funcional y una mayor mortalidad dentro de los 30 días de la hospitalización.	20/22	Selección
SISTEMA NERVIOSO	(Yanan Li)	Características clínicas, tratamiento y resultados de pacientes con COVID-19 con y sin ECV	219	PCR	Hospitalizados	11 (5,0%) desarrollaron una nueva aparición de ECV durante la infección por COVID-19.	La mayoría de los pacientes con accidente cerebrovascular isquémico tenían factores de riesgo vascular convencionales, más de un tercio tenía antecedentes de accidente cerebrovascular previo y los mecanismos tradicionales de accidente cerebrovascular eran comunes	16/22	Información, selección
SISTEMA NERVIOSO	(Jerome Lechien)	Trastornos olfativos y gustativos en pacientes con infección por COVID-19	417	PCR	Hospitalizados y ambulatorios	357 pacientes (85,6%) presentaban disfunción olfativa relacionada con la infección. 342 pacientes (88,8%) refirieron trastornos gustativos	El SARS-CoV puede ingresar al cerebro a través del bulbo olfatorio, lo que conduce a una rápida propagación transneuronal y la consecuente hiposmia	21/22	Selección

ECV: Evento cerebrovascular

Fuente: estudios incluidos en sistema nervioso

Elaborada por: Paúl Andrés Castanier Méndez – Martin Encalada Abad

Las manifestaciones neurológicas de COVID-19 se han descrito desde el comienzo de la pandemia, siendo el neurotropismo una característica común de diferentes virus y de igual manera del SARS-CoV-2. Entre los distintos estudios analizados, los síntomas mayormente encontrados fueron los inespecíficos: mialgias, con una incidencia que varía entre 17.2 - 44.8%, y cefalea, con incidencias entre 17-37%; otros síntomas comunes fueron anosmia y ageusia, que se clasifican como afecciones a los nervios craneales.

En la investigación realizada por Liotta, et al que compararon manifestaciones neurológicas en pacientes con COVID-19 grave vs COVID-19 leve, se encontró que los pacientes con enfermedad grave tenían una mayor frecuencia de manifestaciones neurológicas (P: 0,001), y que esto se debía a una incidencia mayor de encefalopatía en Covid-19 grave (fue la tercera manifestación más común luego de mialgias y cefalea) (84,3% frente a 13,1%, $P < 0,001$). Asimismo, se encontró que las mialgias, cefalea, encefalopatía, disgeusia y anosmia juntas representaron el 95,8% de todas las manifestaciones neurológicas al inicio de Covid-19 y el 91,4% durante el curso de la enfermedad, mientras que los accidentes cerebrovasculares isquémicos y hemorrágicos, los trastornos del movimiento, los déficits focales motores y sensoriales, la ataxia y las convulsiones fueron poco frecuentes y afectaron entre el 0,2 y el 1,4% de los pacientes (29).

En la investigación liderada por Yanan Li, se encontró entre 219 pacientes hospitalizados, una incidencia de evento cerebrovascular (ECV) del 5.1% (10 pacientes con ECV isquémico y 1 con ECV hemorrágico). De estos pacientes, la mayoría tenía algún factor de riesgo para ECV (edad, tabaquismo, alcoholismo, hipertensión arterial (HTA) o enfermedad aterosclerótica). Esto, sumado a una respuesta inflamatoria aumentada y un estado de hipercoagulabilidad, pueden ser los precipitantes de esta manifestación (30). En contraste, Shadi Yagui y colaboradores, encontraron en un estudio realizado en New York, EEUU, con una muestra de 3556 pacientes, un total de 32 casos (1%) de ECV isquémico en pacientes COVID-19 positivo y lo compararon con una cohorte de controles y una cohorte histórica. Hallazgos llamativos se reportan al compararlos con el grupo control, como que los pacientes con ECV isquémico y COVID-19 fueron más jóvenes ($p=0.001$), tenían un Dimero D más elevado al ingreso ($p=0.011$) y tenían menos comorbilidades como HTA ($p=0.017$), pero sobretodo lo más llamativo fue que se encontró de manera significativa mayor incidencia de ECV isquémico criptogenico en los casos que en los controles ($p=0.003$). De igual manera, al realizar un análisis de regresión logística binaria, encontraron mayor mortalidad en los casos que en los controles ($p=0.002$) y que en la cohorte histórica ($p=0.001$) (31).

Finalmente, se estudió la incidencia de afección a los nervios craneales en pacientes infectados por SARS-CoV-2, encontrándose que de un total de 417 pacientes, 357 (85,6%) presentaron disfunción olfativa; entre ellos, 284 (79,6%) fueron anósmicos y 73 (20,4%) fueron hipósmicos. Por otro lado, un total de 342 pacientes (88,8%)

refirieron trastornos gustativos. Entre estos, se reportó que el 78,9% tenían una capacidad reducida para degustar sabores (ageusia), mientras que el 21,1% refirió que tenía el gusto distorsionado (disgeusia). Es importante destacar que no se encontró asociación significativa entre comorbilidades y la aparición de estas alteraciones; además, la disfunción olfativa no se asoció significativamente con rinorrea u obstrucción nasal, lo que daría a considerar la posibilidad de daño directo del virus accediendo a través de través del bulbo olfatorio, con una posterior diseminación transneuronal (32).

Cutáneo

Tabla 7: Estudios incluidos de manifestaciones cutáneas

APARATO Y SISTEMA	AUTOR	OBJETIVO	MUESTRA	MEDICION	POBLACION	RESULTADOS	HALLAZGOS	STROBE	SESGO
CUTÁNEO	(Preawphan Punyaratabandhu)	Manifestaciones cutáneas en COVID 19.	204	PCR	Hospitalizados	2.75% (5) presentaron nuevas manifestaciones cutáneas, siendo un rash maculopapular el mas comun, aunque en diferentes variedades.	Describen una incidencia tan baja al ser muy exhaustivos en los criterios de exclusion, pero ademas en una muy baja incidencia de las mismas en poblacion asiatica.	16/22	Selección, información
CUTÁNEO	(C. Galván)	Manifestaciones cutáneas de la enfermedad COVID-19 y relacionarlas con otros hallazgos clínicos.	375	PCR o TC y clínica segun criterios OMS	Hospitalizados y ambulatorios	Pemiosis 52 (13%), vesículas 28 (7.4%), urticaria 69 (18.4%), maculopápulas 112 (29%), livedo reticularis 6 (1.6%).	La gravedad de COVID-19 muestra un gradiente desde la enfermedad menos grave en las lesiones acrales hasta la más grave en los últimos grupos.	18/22	Selección

Fuente: manifestaciones cutáneas

Elaborada por: Paúl Andrés Castanier Méndez – Martin Encalada Abad

En el caso de las manifestaciones cutáneas, el rash maculopapular fue la manifestación más frecuente con valores muy dispersos entre 2.75 y 29%. Esto es debido a varios factores, como por ejemplo la influencia del tratamiento (y la imposibilidad de descartarlo como variable confusora) y la amplia gama de manifestaciones cutáneas existentes, imposibilitando la generalización de los estudios revisados.

Punyaratabandhu y colaboradores encontraron en su estudio en Tailandia, una incidencia muy baja de manifestaciones cutáneas (2.75% - 5 pacientes), siendo el rash maculopapular el más común, presentándose en 3 de los 5 pacientes con manifestaciones cutáneas. Justifican esta baja incidencia por la población estudiada (asiática: poca clínica dermatológica en general) y por la exhaustividad de los criterios

de exclusión (se excluyó a todo paciente con manifestaciones cutáneas con inicio mayor a dos semanas previo a diagnóstico) (33).

Ocular

Tabla 8: Estudios incluidos de manifestaciones oculares

APARATO Y SISTEMA	AUTOR	OBJETIVO	MUESTRA	MEDICION	POBLACION	RESULTADOS	HALLAZGOS	STROBE	SESGO
OCULAR	(Liwen Chen)	Manifestaciones oculares y las características clínicas en pacientes con COVID 19	535	PCR	Hospitalizados y ambulatorios	congestión conjuntival (27), secreción (52), sensación de cuerpo extraño (63), visión borrosa (68), ojo seco (112), prurito (53), fotofobia (16) y lagrimeo (55).	El contacto frecuente entre manos y ojos puede ser el factor de riesgo de congestión conjuntival en pacientes con COVID-19	19/22	Información

Fuente: manifestaciones cutáneas

Elaborada por: Paúl Andrés Castanier Méndez – Martin Encalada Abad

Las manifestaciones oculares son muy comunes en enfermedades virales, y la infección por SARS-Cov-2 no es la excepción. La sensación de resequeidad ocular es la manifestación más común, encontrándose hasta en un 20% de pacientes con COVID-19.

En un estudio realizado por Chen, et al, encontraron que, de una muestra de 535 pacientes, 446 presentaron sintomatología oftálmica que incluyó: congestión conjuntival (27 pacientes), secreción (52 pacientes), sensación de cuerpo extraño (63 pacientes), visión borrosa (68 pacientes), resequeidad ocular (112 pacientes), prurito (53 pacientes), fotofobia (16 pacientes) y lagrimeo (55 pacientes). La mayoría de estos pacientes tendían a tocarse los ojos con frecuencia (P: 0.033), lo que se consideraría como el factor precipitante de estas manifestaciones (34).

Artículos con PCR o criterios clínicos + imagenológicos (OMS):

Renal:

José Portoles, et al, reportó entre una muestra de 1603 pacientes diagnosticados de COVID-19 mediante Rt-PCR o criterios imagenológicos y clínicos según los criterios de la guía interina de la OMS, un 11.4% de LRA, además de un 21% de pacientes con algún tipo de afectación renal a su llegada (Hematuria, proteinuria, elevación de la creatinina basal o hiperuricemia) (35).

Cardiovascular:

Fauvel, et al reportaron que de una muestra de 1240 pacientes diagnosticados de COVID 19 mediante PCR o criterios clínicos/imagenológicos, 103 (8,3%) desarrollaron tromboembolismo pulmonar. De estos, se encontró una relación con significancia estadística entre la incidencia de TEP y el sexo masculino (OR: 1.03, P: 0.04); y TEP y elevación de la PCR (OR: 1.03, P: 0.01), factores que podrían ayudar a un diagnóstico precoz de esta complicación (36). En este mismo contexto, Shah y compañía realizaron un estudio multicéntrico en Reino Unido, con métodos diagnósticos similares, aplicado exclusivamente en pacientes en UCI, con una muestra de 187 pacientes, encontrando complicaciones trombóticas en un 43.3%, siendo la TEP la mas frecuente con un 22.5%, seguida de la TVP con un 11.8%. No se encontró significatividad estadística en mortalidad en pacientes con complicaciones tromboembólicas, sin embargo, si tuvieron una estadía hospitalaria mas prolongada (p: 0.003). Contrastando con esta idea, en este mismo estudio, se encontró un 8% de complicaciones hemorrágicas en estos pacientes, recalcando la importancia de una correcta regulación de la terapia anticoagulante y evitar dosis altas de manera sistemática (37).

Cutaneo:

En el estudio conducido por Galván, et al, con una muestra de 375 pacientes, se encontró que el rash maculopapular fue la manifestación cutánea más común con un 29%, seguido de urticaria (18.4%) y perniosis (13%) (38), hallazgos que fueron similares a los reportados por Preawphan Punyaratabandhu en Tailandia, aunque en un porcentaje mucho mayor.

Neurológico:

En el estudio conducido por Romero, et al, en España, con una muestra de 841 pacientes hospitalizados por COVID-19, se estudió la frecuencia y características de las manifestaciones neurológicas en pacientes con esta afección. Así, se encontró que hasta el 57,4% de los pacientes desarrollaron al menos un síntoma neurológico. Los más comunes fueron síntomas inespecíficos, entre los que destacan mialgias 145 (17.2%), cefalea 119 (14.1%) y mareo 51 (6.1%); la alteración en el estado de conciencia, ya sea en forma de trastornos de la misma o deterioro del estado de alerta, también se presentó de forma común (19.6 y 13.9% respectivamente). Cabe recalcar

que esta última se dio mayoritariamente en el grupo grave al compararlos con el grupo de enfermedad leve (38,9% vs 7,2%, OR 8,18; p <0,001), lo que podría estar relacionado a hipoxemia severa, acumulación de metabolitos tóxicos y liberación de citocinas proinflamatorias (39).

Discusión:

Las manifestaciones y complicaciones extrapulmonares son parte fundamental en el estudio y entendimiento de la infección por SARS-CoV-2; Numerosos estudios reportan gran asociación entre clínica extrapulmonar y Covid-19, lo que se refleja en el presente estudio. Esta afectación a diversos aparatos y sistemas puede explicarse desde un punto de vista fisiopatológico, es decir, por la amplia expresión de los receptores de enzima convertidora de angiotensina (ACE 2) por todo el cuerpo humano y su afinidad con la proteína S viral. Además, el fallo multiorgánico causado por la respuesta inflamatoria multisistémica es la determinante más importante para la aparición de diversas complicaciones.

En primer lugar, la clínica gastrointestinal se encontró de manera constante y frecuente al momento de la presentación en prácticamente la totalidad de los artículos estudiados, incluso excluyendo a la anorexia por ser un síntoma muy inespecífico. A tal punto que, dentro de la definición de caso de la OMS, la diarrea se considera uno de los síntomas cardinales en el diagnóstico clínico de enfermedad por Covid-19 (14). Resulta interesante, que en dos artículos se encontró de manera significativa una mayor incidencia de diarrea en pacientes hospitalizados o que se encuentren recibiendo antibioticoterapia (16) (17), sugiriendo que la terapéutica puede ser un factor causal importante de esta clínica. Por otra parte, se halló también relación entre manifestaciones gastrointestinales con una mayor estancia hospitalaria (no así con mortalidad) (1), lo cual puede interpretarse como consecuencia de la invasión viral a lo largo del tracto gastrointestinal, encontrándose incluso ARN viral en muestras de heces. También es fundamental prestar atención a las alteraciones de la función hepática al momento del diagnóstico, ya que las mismas se asocian con la severidad de la enfermedad; estas consideraciones pueden tener un mayor impacto en pacientes con comorbilidades que afecten la fisiología hepática (obesidad, alcoholismo, hepatitis, etc.). Por último, cabe recalcar, que la clínica gastrointestinal debe ser una

consideración fundamental al momento del diagnóstico, pudiendo incluso hallarse de manera exclusiva en un muy pequeño grupo de pacientes.

Los riñones también son un blanco importante en la infección por SARS-CoV-2, probablemente por la gran expresión de receptores ACE 2 a este nivel. Por esta razón, sus alteraciones son la complicación más común de la enfermedad. El mecanismo por el cual se instaura la injuria renal es a través del daño directo que produce el virus (se ha encontrado antígenos del mismo en biopsias renales) y por lesión tubular aguda isquémica como consecuencia del compromiso de la perfusión renal por una inadecuada respuesta inflamatoria sistémica.

La lesión renal aguda es la expresión más común del daño renal, con incidencias variables dependiendo de la población estudiada; así, la tercera edad, el sexo masculino, el daño renal previo, entre otros, se deben considerar como factores de riesgo (19). La lesión renal aguda (LRA) se asoció de manera significativa al requerimiento de ventilación mecánica, necesidad de vasoactivos y mortalidad (hasta 72% en pacientes con LRA en UCI), por lo que cualquier alteración renal debe tomarse como un factor de riesgo para COVID grave (19) (21).

Es importante subrayar que las manifestaciones renales no se expresan solamente en pacientes con enfermedad severa, sino también se registraron las mismas al momento del ingreso. Esto demostraría que la lesión renal no es una consecuencia exclusiva de la falla multiorgánica. Además, permite descartar el tratamiento como una posible variable confusora (LRA por necrosis tubular aguda tóxica).

La afectación cardiovascular por el Covid-19 se asocia de manera acusada a la gravedad de la enfermedad. Es la segunda complicación extrapulmonar más común después de la renal, asociándose de igual manera en cualquier escenario con ingreso a UCI, mortalidad y estancia hospitalaria prolongada (31); De hecho, en el estudio de Piazza et,al, se reportaron eventos tromboembólicos en el 35% de pacientes en UCI vs el 0% en pacientes ambulatorios (24). Esta asociación puede deberse a varios factores concomitantes como el encamamiento, la lesión endotelial y la inflamación sistémica, que crean un ambiente protrombótico.

Se observó un amplio espectro de complicaciones cardiovasculares que van desde infarto agudo de miocardio (IAM), evento cerebrovascular (ECV) isquémico, hasta tromboembolia pulmonar (TEP) que en su mayoría se asocian a gravedad de la

enfermedad. Si bien el IAM y el ECV isquémico se presentaron de manera esporádica en las cohortes estudiadas, la trombosis pulmonar alcanzó cifras significativas en frecuencia, especialmente en pacientes en cuidados intermedios-intensivos. Lo más llamativo de estos casos es que se identificó que no solamente las embolias podían ser causantes de la obstrucción, sino que el ambiente protrombótico puede generar trombosis in situ.

Si bien la trombopprofilaxis se emplea de manera sistemática en el tratamiento de Covid-19, esto no logra prevenir la totalidad de casos de eventos tromboticos; además, aumento a dosis intermedias de heparina no se recomienda, debido al riesgo significativo de presentar complicaciones hemorrágicas. Es por esto, que la trombopprofilaxis debe manejarse de manera individualizada, siempre evitando los dos extremos (hemorragia vs trombosis) (37).

En cuanto al sistema nervioso central, se sabe que al igual que otros virus, el SARS-CoV-2 ingresa directamente a través de la mucosa nasal, alcanzando el bulbo olfatorio (que expresa la mayor cantidad de receptores ACE 2 del SNC) y transportándose de manera retrógrada a otras regiones del cerebro (11). De esta manera, se manifiestan los síntomas característicos como son ageusia, anosmia, síndrome confusional, entre otros. Sin embargo, se ha visto que la mayoría de los casos de alteración de la conciencia fueron secundarios a hipoxemia grave (PaFi <300) y estuvieron estrechamente relacionados con la gravedad de la enfermedad.

Los síntomas más frecuentemente reportados son los inespecíficos, tales como mialgias, cefalea y mareo; sin embargo, también se han informado cuadros graves como encefalopatía, ECV hemorrágico y alteraciones bruscas del estado de conciencia. De hecho, la encefalopatía se asoció de manera significativa a peor resultado funcional y mortalidad (29).

Resultados contradictorios se obtuvieron en cuanto a la presencia de factores de riesgo cardiovasculares en los pacientes que desarrollaron ECV isquémico; Li Yanan, et al reportan asociación entre ECV y factores de riesgo CV, mientras que Shadi Yagui, et al, informan ausencia de asociación entre los mismos. Sin embargo, se encontró que la etiología “criptogénica” es mucho más común en pacientes Covid-19 con ECV isquémico que en los controles (cuya principal etiología es cardioembólica), lo cual

podría explicarse como secundario a microangiopatía (daño endotelial) y a trombosis de pequeños vasos (31).

Los estudios referentes a la patología dermatológica y oftalmológica fueron muy escasos y con resultados muy dispersos. En cuanto a la clínica dermatológica es un área muy difícil de investigación, ya que en ningún estudio se logró aislar de manera adecuada a las variables confusoras como el tratamiento, sin conseguir diferenciar si estas lesiones se deben a una respuesta inflamatoria de hipersensibilidad al virus, vasculitis y deposición de microtrombos, o a una reacción alérgica a fármacos como hidroxicloroquina, Remdesivir o Tocilizumab (11). Por su parte, las manifestaciones oftalmológicas reportadas fueron muy inespecíficas y autolimitadas.

Al analizar los estudios que utilizaron la prueba PCR como criterio único diagnóstico en comparación a los que incluyeron criterios clínicos/imagenológicos no existieron diferencias significativas en los resultados, con la excepción de los estudios dermatológicos, donde se encontró una incidencia mucho mayor de estas manifestaciones en los pacientes diagnosticados bajo criterio de caso sospechoso según la OMS. Esto puede deberse a la falta de operacionalización adecuada de variables, el gran espectro de lesiones posibles y a la heterogenicidad de las poblaciones estudiadas.

Debido a la naturaleza de los estudios, los sesgos de selección e información fueron los más encontrados en el análisis. Primero, el sesgo de selección y también de publicación se pudo haber dado debido a que la mayoría de pacientes incluidos en las investigaciones eran hospitalizados o ingresados en UCI, por lo que es difícil extrapolarlos a la población en general. Sin embargo, se trató de evitar este sesgo dentro de lo posible, ya que el 22% de los estudios incluidos en la presente revisión incluyen pacientes con manejo ambulatorio.

En cuanto al sesgo de información, lo más importante es que la necesidad de encontrar relación entre el virus y las manifestaciones extrapulmonares, pudo haber generado un sesgo de procedimientos. Además, la falta de criterios diagnósticos estandarizados para el diagnóstico de COVID-19, y el uso de diferentes criterios en la detección de distintas patologías (p.ej. LRA), podría generar un sesgo por la falta de sensibilidad de un instrumento o de detección.

Limitaciones y fortalezas:

El periodo de estudio se realizó durante una pandemia que es una situación de emergencia mundial, por lo que para la mayoría de los estudios analizados se dificultó mantener una rigurosa metodología y un aislamiento adecuado de variables confusoras; tal es el caso de la probable asociación entre el tratamiento y algunas de las manifestaciones extrapulmonares del virus SARS-Cov-2, como las cutáneas. De esta manera, la validez interna de muchos artículos se veía comprometida por la situación global. Además, al encontrarse colapsados los sistemas de salud en general, la utilización de la prueba PCR como único criterio diagnóstico se vio dificultada en varios estudios, ya sea por difícil acceso o por falta de insumos pertinentes. Cabe recalcar también, que la constante actualización de estudios con respecto al virus SARS-Cov-2 representa una limitante importante, ya que a diario se descubren nuevas manifestaciones extrapulmonares de la enfermedad COVID-19 gracias a su capacidad para invadir la mayoría de aparatos y sistemas del cuerpo humano, siendo imposible abarcar todos ellos ya que fueron descritos posterior a la realización de la presente revisión (julio-septiembre 2020). Como por ejemplo el llamado “long COVID” que se define como la persistencia de signos/síntomas más allá de las 4 semanas desde el inicio de la clínica atribuible a la infección aguda por SARS-CoV-2. Este abarca artralgias, intolerancia a cambios de temperatura, confusión, trastornos de la concentración y del sueño, vértigo, inestabilidad, sequedad ocular, entre otros (40).

Sin embargo, a día de hoy son muy pocos los estudios de revisión disponibles a nivel mundial que concentren todas las manifestaciones extrapulmonares, por lo que la realización de la presente resulta de suma importancia académica. También, el conocimiento de la clínica extrapulmonares es igual de relevante que de la pulmonar, tanto para el diagnóstico como para el tratamiento de la enfermedad por COVID-19, ya que sin el conocimiento adecuado del espectro completo de la enfermedad se puede llegar a altas tasas de infradiagnóstico y peor aún, a un tratamiento inadecuado.

Conclusiones:

- Si se habla de **manifestaciones** extrapulmonares al momento del diagnóstico de COVID-19, las más frecuentes y significativas son las gastrointestinales, en especial la diarrea, pudiendo encontrarse hasta en un 33% en cohortes que incluyen pacientes con manejo tanto ambulatorio como en hospitalización. La importancia de esta manifestación es tal, que incluso dentro de la definición de caso actual de la OMS se incluye a la diarrea como un síntoma cardinal de la enfermedad (14).
- Otra manifestación a considerarse es la alteración de las enzimas hepáticas, que se ha reportado en varios estudios de manera significativa (hasta en un 32%). Sin embargo, la lesión hepática grave es excepcional, sin llegar a representar más del 6% en las poblaciones estudiadas (18).
- La patología renal es la **complicación** extrapulmonar más común (hasta 46% en cohortes exclusivas de UCI), especialmente (pero no exclusivamente) en pacientes con enfermedad grave. La LRA es su forma de presentación más relevante.
- La afectación renal puede presentarse también como alteración en las pruebas de uroanálisis (proteinuria, microalbuminuria, hematuria) en pacientes sin enfermedad severa. Este factor puede sugerir que, si bien el fallo multiorgánico es un factor clave para el desarrollo de la LRA, la invasión renal directa del virus puede causar (en menor proporción) afección de su función.
- La LRA se asocia a mayor probabilidad de requerir ventilación mecánica, uso de vasoactivos y a mayor mortalidad en general, por lo que puede ser un factor pronóstico importante de mortalidad en pacientes graves.
- Existe una amplia variedad de manifestaciones cardiovasculares, siendo los eventos tromboembólicos los más frecuentes (hasta en un 22.5% en cohorte exclusiva de cuidados intensivos) (37) y se asocia a ingreso a UCI y estancia hospitalaria prolongada.
- Las complicaciones tromboembólicas si se mostraron casi de manera exclusiva en pacientes con enfermedad moderada a severa, siendo excepcional en pacientes con enfermedad leve (UCI: 27%, hospitalización: 2.2%, ambulatorios: 0%) (24).

- La clínica neurológica puede ir desde **manifestaciones** leves e inespecíficas como ageusia y anosmia, hasta **complicaciones** graves con aumento de riesgo de mortalidad como encefalopatía y ECV hemorrágico.
- Se requieren más estudios al respecto de las manifestaciones cutáneas y oftalmológicas del Covid-19, debido a la inespecificidad de los síntomas.
- No se encontraron diferencias significativas al comparar resultados de estudios con criterio diagnóstico de PCR exclusivo vs estudios que incluyan criterios clínico/imagenológicos para el diagnóstico. Sin embargo, se recomienda utilizar estas guías con cautela por el riesgo de sesgos (falsos positivos) y utilizar pruebas de laboratorio para la confirmación de la infección.

Anexos:

Anexo 1: tabla de STROBE de artículos transversales.

	Item No	Recommendation
Title and abstract	1	(a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract (b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found
Introduction		
Background/rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses
Methods		
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection
Participants	6	(a) Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable
Data sources/ measurement	8*	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias
Study size	10	Explain how the study size was arrived at
Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why
Statistical methods	12	(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding (b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions (c) Explain how missing data were addressed (d) If applicable, describe analytical methods taking account of sampling strategy (e) Describe any sensitivity analyses
Results		
Participants	13*	(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed

		(b) Give reasons for non-participation at each stage
		(c) Consider use of a flow diagram
Descriptive data	14*	(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders
		(b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest
Outcome data	15*	Report numbers of outcome events or summary measures
Main results	16	(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included
		(b) Report category boundaries when continuous variables were categorized
		(c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period
Other analyses	17	Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses
Discussion		
Key results	18	Summarise key results with reference to study objectives
Limitations	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias
Interpretation	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence
Generalisability	21	Discuss the generalisability (external validity) of the study results
Other information		
Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based

Anexo 2: Comentario de artículos revisados:

APARATO Y SISTEMA	AUTOR	COMENTARIOS
GASTRO-INTESTINAL	(Lei Pan)	pacientes con síntomas GI tuvieron un tiempo mayor de inicio de síntomas a ingreso hospitalario. tenían niveles medios más altos de enzimas hepáticas, menor recuento de monocitos, mayor tiempo de protrombina y recibieron más tratamiento antimicrobiano que aquellos sin síntomas digestivos. Es un estudio con muy buena metodología pero se limita en ser transversal y retrospectivo. Usa TAC y PCR exclusivo. Como hallazgo encuentran que a mayor severidad, síntomas GI más graves también.
GASTRO-INTESTINAL	(Ramachandran)	Casos y controles, usan PCR exclusivo, no encuentra resultados significativos, dice que otros estudios aumentan síntomas GI por incluir anorexia (60%). Se puede deber a gran presencia de receptores en esófago e ID.
GASTRO-INTESTINAL	(Lu Lin)	Muestra pequeña y en un solo centro. Muy importante considerar que la terapia puede jugar un rol importante en la aparición de la clínica (antibióticos y diarrea)
GASTRO-INTESTINAL	(Meaghan M. Phipps)	Limitación en este y en la mayoría de estudios es que no hay controles extrahospitalarios.
GASTRO-INTESTINAL	(Walker Redd)	Hay la necesidad de confirmar la carga viral en heces para poder confirmar la causalidad de las manifestaciones GI, y esto no se realiza en este estudio

GASTRO- INTESTINAL	(Geehan Suleyman)	Buena metodología, pero poca fuerza por ser serie de casos. No aleatorizaron sino fueron sucesivos, PCR exclusivos e incluso excluyen influenza por PCR. Mayoría de muestra afro-americanos.
GASTRO- INTESTINAL	(Nanshan Chen)	La mitad o más de pacientes infectados por COVID 19 tenían comorbilidades (DM, enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares); esto podría ser un confusor en cuanto a las complicaciones atribuidas al COVID 19
GASTRO- INTESTINAL	(Irit Natchtgal)	Buena metodología, pero poca fuerza por ser transversal. Se centra más en resultados. PCR exclusivo.
GASTRO- INTESTINAL	(Michael G Argenziano)	La recopilación de datos se limita a lo que está documentado en los registros médicos electrónicos. Pueden existir errores en la documentación del médico.
GASTRO- INTESTINAL	(Dawei Wang)	Al momento del fin del estudio, la mayoría de pacientes seguían hospitalizados por lo que otras complicaciones podrían haber sido encontradas.
RENAL	(José Portoles)	Buena metodología, sin embargo hasta un 50% de pacientes presentan F.R independientes para desarrollar enfermedad renal (HTA, DM, enfermedad renal crónica), y podrían actuar como confusores importantes.

RENAL	(Guangchang Pei)	Metodología buena, concluyen que La gravedad de la neumonía es el factor más importante en el desarrollo de AKI; esto sugiere que si hay mucha carga viral, aumentarán las complicaciones extrapulmonares (Causa y efecto)
RENAL	(Jamie Hirsch)	Buen estudio, buena metodología, GRAN muestra, reporta numeros ms altos de IRA por ser especifico de hospitalizados y mas comorbilidades que en otros paises. Sugieren el fallo sistémico causado por la insuficiencia respiratoria aguda (necesidad de ventilacion) como la etiología (prerenal), pero no descarta importancia de la tormenta inflamatoria o el estado protrombotico.
RENAL	(Zhen Li)	Importante recalcar que en estos pacientes, los distintos tratamientos pueden jugar un rol importante en la aparición de la lesión renal y deben tomarse como confusores.
RENAL	(Blanca Tarragon)	Al final del estudio, el 22% de los pacientes había fallecido, el 56% había sido dado de alta sin necesidad de TRS, el 2,4% requirió TRS tras el alta y el 19,5% permaneció hospitalizado.

RENAL	(Lili Chan)	buen estudio, gran muestra, concluye que la etiología no puede solamente asociarse a lesión tubular isquémica por las anomalías en estudios de orina en pacientes sin IRA. Pueden interferir también otras variables.
RENAL	(Jingyuan Xu)	Buen estudio, describe bien la metodología, es interesante que incluye el tratamiento para observar si es causante o no de la IRA.
RENAL	(Xiaoyang Cui)	Buen estudio, PCR exclusivo, describe bien la metodología, pero solo un criterio de exclusión, se limita en no tener FR previa de todos los pacientes (sobrediagnostico?).

CARDIOVASCULAR	(Gregory Piazza)	Buen estudio, multicentrico, gran muestra, especifica limitaciones como el caracter retrospectivo.
CARDIOVASCULAR	(Mateo Pagnesi)	Buen estudio, no realizan de manera generalizada TC torax con contraste para ver TEP, pero describe su gran importancia. Indica la HTP como un importante hallazgo pronostico en pacientes no UCI. la DVD no.
CARDIOVASCULAR	(Shadi Yagui)	Es buen estudio, lo malo es que no usa el PCR de forma exclusiva, sino solo mediante triage sintomatico. MUY buena operacionalizacion de variables. Hallazgo importante es que vieron que los casos disminuyeron desde el uso de la tromboprofilaxis.

CARDIOVASCULAR	(Tao Guo)	Las causas de muerte pueden involucrar disfunción de múltiples órganos en la mayoría de los casos, y es difícil diferenciar la lesión miocárdica como causa principal y directa en un caso individual.
CARDIOVASCULAR	(Anuradha Lala)	Estudio excelente, demuestra objetivamente la incidencia de lesión miocárdica y su importancia con relación a mal pronóstico y mortalidad.
CARDIOVASCULAR	(Gennaro Giustino)	Estudio con metodología aceptable. Importante que es multicéntrico. No hubo una base sistemática sobre la cual se seleccionara a los pacientes para someterse a la evaluación de ETT
CARDIOVASCULAR	(Charles Fauvel)	Estudio con buena metodología, con métodos objetivos de diagnóstico. Importante que se incluyen pacientes no complicados (no en UCI), lo que le convierte en un estudio más generalizable

CARDIOVASCULAR	(Akshay Shah)	Buen estudio, lo malo es que no usa PCR exclusivo; se guía por el STROBE, es multicéntrico. En discusión dice que resultados han servido para tener cuidado del uso de antitrombosis de manera sistémica.
CARDIOVASCULAR	(Peng Wang)	
CUTÁNEO	(Preawphan Punyaratabandhu)	Buen estudio, especifica mucho inclusión y exclusión. LO MALO: al igual que el resto no puede excluir al tratamiento como causante de las manifestaciones, es más, pareciera ser el principal causante.
CUTÁNEO	(C. Galván)	El valor agregado de este estudio es la clasificación por tiempo, lo que serviría para diferenciar la etapa y en consecuencia el pronóstico de los pacientes infectados por COVID 19.
SISTEMA NERVIOSO	(Carlos Romero)	Muy buen estudio. Metodología buena, se realizó en diferentes hospitales y con una muestra grande. Importante no olvidar las manifestaciones neurológicas del COVID.

SISTEMA NERVIOSO	(Eric Liotta)	Excelente estudio, lo más destacable es que se incluye el desenlace de los pacientes incluidos.
SISTEMA NERVIOSO	(Yanan Li)	Es clave recalcar que puede que el COVID no haya sido el causal del ECV en estos pacientes, pero pudo haber actuado como factor de riesgo.
SISTEMA NERVIOSO	(Jerome Lechien)	Excelente estudio, prospectivo y multicentrico con una muestra bastante grande. Se demuestra la alta incidencia de estos síntomas en pacientes positivos.
OCULAR	(Liwen Chen)	Buen estudio, que utilizó registros electrónicos sumado a encuesta telefónica.

Anexo 3: Definición de caso de la OMS.

Caso sospechoso de infección por el SARS-CoV-2	Caso probable de infección por el SARS-CoV-2
<p>A Persona que cumple los criterios clínicos Y epidemiológicos:</p> <p>Criterios clínicos:</p> <ul style="list-style-type: none">• Aparición súbita de fiebre Y tos; O• Aparición súbita de TRES O MÁS signos o síntomas de la lista siguiente: fiebre, tos, debilidad general/fatiga,¹ cefalea, mialgia, dolor de garganta, resfriado nasal, disnea, anorexia/náuseas/vómitos,² diarrea, estado mental alterado. <p>Y</p> <p>Criterios epidemiológicos:</p> <ul style="list-style-type: none">• Residir o trabajar en una zona de alto riesgo de transmisión del virus: entornos residenciales cerrados, entornos humanitarios como campamentos o estructuras similares para personas desplazadas en algún momento del periodo de 14 días anterior a la aparición de los síntomas; o• Residir en una zona con transmisión comunitaria o haber viajado a ella en algún momento del periodo de 14 días anterior a la aparición de los síntomas; o• Trabajar en un entorno de atención de salud, incluidos establecimientos de salud y hogares o en la comunidad, en algún momento del periodo de 14 días anterior a la aparición de los síntomas.	<p>A Paciente que cumple los criterios clínicos mencionados anteriormente Y es contacto de un caso probable o confirmado, o está vinculado a un conglomerado de casos de COVID-19³</p> <p>B Caso sospechoso con signos indicativos de COVID-19 en las imágenes diagnósticas del tórax⁴</p> <p>C Persona con anosmia (pérdida del olfato) o ageusia (pérdida del gusto) de aparición reciente en ausencia de otra causa identificada.</p> <p>D Muerte, sin otra causa conocida, en un adulto que haya presentado dificultad respiratoria antes de fallecer Y sea contacto de un caso probable o confirmado o esté vinculado con un conglomerado de casos de COVID-19³</p>
<p>B Paciente con enfermedad respiratoria aguda grave: (ERAG: infección respiratoria aguda con antecedentes de fiebre o fiebre medida $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$; y tos; con inicio en los últimos 10 días; y que precisa hospitalización).</p>	<p>A Persona que ha dado positivo en una prueba de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT)</p> <p>B Persona que ha dado positivo en una prueba rápida de detección de antígenos del SARS-CoV-2. Y se ajusta a la opción A O B de la definición de caso probable o caso sospechoso</p> <p>C Persona asintomática que ha dado positivo en una prueba rápida de detección de antígenos del SARS-CoV-2 y que es contacto de un caso probable o confirmado</p>
<p>C Individuo asintomático que no cumple los criterios epidemiológicos y ha dado positivo en una prueba rápida de detección de antígenos del SARS-CoV-2²</p>	<p>³ Un conjunto de individuos sintomáticos agrupados en el tiempo, en una ubicación geográfica o por una exposición común, entre los cuales hay al menos un caso confirmado mediante una prueba NAAT o al menos dos casos sintomáticos vinculados epidemiológicamente (que cumplen los criterios clínicos de la definición A o B de caso sospechoso) que han dado positivo en una prueba rápida de detección de antígenos del SARS-CoV-2 (con una especificidad del 97% y, de ser posible, una probabilidad superior al 99,9% de que al menos un resultado positivo sea verdaderamente positivo).</p> <p>⁴ En las pruebas de diagnóstico por imagen, son indicativos de COVID-19 los signos siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none">• Radiografía de tórax: opacidades difusas, a menudo redondeadas y situadas en la periferia y la parte inferior de los pulmones• TC de tórax: múltiples opacidades bilaterales en vidrio esmerilado, a menudo redondeadas y situadas en la periferia y la parte inferior de los pulmones• Ecografía pulmonar: líneas pleurales engrosadas, líneas B (multifocales, aisladas o confluentes), imágenes de consolidación con o sin broncograma aéreo.

Fuente: Vigilancia de salud pública en relación con la COVID-19

Elaborada por: Organización Mundial de la Salud.

Bibliografías:

1. Pan L, Tu L. Clinical Characteristics of COVID-19 Patients With Digestive Symptoms in Hubei, China: A Descriptive, Cross-Sectional, Multicenter Study. *The American Journal of Gastroenterology*. 2020 Apr; 115.
2. Behzad S, Gholamrezanezhad A, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19: radiologic and clinical overview. Elsevier. 2020 Jun.
3. World Health Organization. WHO Health emergency dashboard. [Online].; 2021 [cited 2021 09 28. Available from: <https://covid19.who.int/>.
4. Oliva Marin J. SARS-CoV-2: origen, estructura, replicación y patogénesis. *ALERTA: Revista científica del instituto nacional de salud*. 2020 Apr.
5. Wong R, Morales J. Generalidades, aspectos clínicos y de prevención sobre COVID-19: Mexico y Latinoamérica. *Universitas Medica*. 2020 Jul.
6. World Health Organization. World Health Organization. [Online].; 2020 [cited 2021 09 28. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/338331/WHO-2019-nCoV-SurveillanceGuidance-2020.8-spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
7. Caliendo A, Hanson K. COVID-19: Diagnosis. *UpToDate*. 2021 Aug.
8. Gandhi R, Del Rio C, Lynch J. Mild or moderate COVID-19. *New England Journal of Medicine*. 2020 Oct.
9. Organización Panamericana de la Salud. Panamerican Health Organization. [Online].; 2021 [cited 2021 09 28. Available from: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52501/OPSIMSEIHCOVID-19200012_spa.pdf?sequence=6&isAllowed=y.
10. Rodrigo A, Llorens P, et a. Evaluación de las características clínicas y evolución de pacientes con Covid-19 a partir de una serie de 1000 pacientes atendidos en el servicio de urgencias españoles. *Emergencias-Sociedad Española de Medicina*. 2020 Jun.
11. Gupta A, Landry D, et a. Extrapulmonary manifestations of Covid-19. *Nature Medicine*. 2020 Jul.
12. Yang X, Shang Y, et a. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan China: a single-centered retrospective observational study. *Lancet respiratory Medicine*. 2020 Feb.
13. Lodigiani C, Barco S, et a. Venous and arterial thromboembolic complications in Covid-19 patients admitted to an academic Hospital in Milan, Italy. *Thrombosis Research*. 2020 Apr.
14. World Health Organization. World Health Organization. [Online].; 2020 [cited 2020 08 05. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331446/WHO-2019-nCoV-clinical-2020.4-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
15. Ramachandran P, Aggarwal A, et al. Gastrointestinal Symptoms and Outcomes in Hospitalized Coronavirus Disease 2019 Patients. *Digestive Diseases*. 2020 Jun.

16. Geehan S, Brar I, et al. Clinical Characteristics and Morbidity Associated With Coronavirus Disease 2019 in a Series of Patients in Metropolitan Detroit. *JAMA network Open*. 2020 Jun.
17. Lin L, Shan H, Et, al. Gastrointestinal Symptoms Of 95 cases with SARS-Cov-2 infection. *British Medical Journal*. 2020 Apr.
18. Phipps M, Berna E, et, al. Acute liver Injury in COVID-19: prevalence and association with clinical outcomes in a large US cohort. *AASLD-Hepatology*. 2020 Sep; 72.
19. Hirsch J, Jhaveri K, et al. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney International*. 2020 May.
20. Chan L, Nadkarni G, et al. AKI in Hospitalized Patients with COVID-19. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2020 Aug.
21. Jingyuan X, Bagshaw S, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Patients With Severe COVID-19 Induced Acute Kidney Injury. *Journal of Intensive Care Medicine*. 2020 Oct.
22. Pei G, Xu G, et al. Renal involvement and early prognosis in patients with COVID-19 pneumonia. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2020 May.
23. Li Z, Yan J, et al. Caution on kidney dysfunctions of COVID-19 patients. *British Medical Journal*. 2020 Mar.
24. Piazza G, Goldhaber S, et al. Registry of Arterial and Venous Thromboembolic Complications in Patients With COVID-19. *Journal of the American College of cardiology*. 2020 Nov; 76(18).
25. Pagnesi M, Cappelletti A, et al. Pulmonary Hypertension and right ventricular involvement in hospitalized patients with COVID-19. *Heart journal - BMJ*. 2020 Jul.
26. Giustino G, Goldman M, et al. Characterization of myocardial injury in patients with COVID-19. *Journal of the American College of Cardiology - Elsevier*. 2020 Nov.
27. Lala A, Mancini D, et al. Prevalence and impact of myocardial injury in patients hospitalized with COVID-19 infection. *Journal of the american college of cardiology - Elsevier*. 2020 Nov; 76.
28. Guo T, Lu Z, et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with Coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA cardiology*. 2020 Mar.
29. Liotta E, Koralnik I, et al. Frequent neurologic manifestations and encephalopathy-associated morbidity in COVID-19 patients. *Annals of clinical and translational neurology*. 2020 Sep.
30. Li Y, Hu B, et al. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center retrospective, observational study. *Stroke and Vascular Neurology*. 2020 Jul.
31. Yagui S, Frontera J, et al. SARS2-CoV-2 and Stroke in a New York healthcare system. *Stroke*. 2020 Jul.

32. Lechien J, Saussez S, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter european study. *Eurean archives of oto-Rhino-Laryngology*. 2020 Apr.
33. Punyaratabandhu , Chirachanakul P, et al. Cutaneous eruption in COVID-19-infected patients in Thailand: an obserbational descriptive study. *The Journal of Dermatology - Japanese Dermatological asociattion*. 2020 Aug.
34. Chen L, Sun X, et al. Ocular manifestations and clinical characteristics of 535 cases of COVID-19 in Wuhan, China: a cross sectional study. *Acta ophtalmologica*. 2020 May.
35. Portoles J, Cuervas V, et, al. Chronic kidney disease and acute kidney injury in the COVID-19 Spanish outbreak. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2020 Jun.
36. Fauvel C, Pezel T, et al. Pulmonary embolism in COVID-10 patients: a French multicenter cohort study. *European Heart Journal*. 2020 Aug.
37. Shah A, McKechnie S, et al. Thrombotic and haemorrhagic complications in critically ill patients with COVID-19: a multicentre observational study. *Critical Care*. 2020 Sep.
38. Galvan C, Garcia Doval I, et al. classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: A rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *British Journal of Dermatology*. 2020 Apr.
39. Romero-Sanchez C, Segura T, et al. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19. *American Academy of neurology - Neurology*. 2020 Jun.
40. Brito P, Sisó A, et al. Manifestaciones persistentes de la COVID-19. *Guía de práctica clínica. Sociedad española de Medicina de familia y comunitaria*. 2020 Oct.
41. Petrilli C, Horwitz L, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with Coronavirus disease 2019 in New York city: prospective cohort study. *British Medical Journal*. 2020 May.