

CIENCIAS CLÍNICAS Y PATOLÓGICAS
ARTÍCULO DE REVISIÓN

Manifestaciones extrapulmonares de la infección por el nuevo Coronavirus SARS-CoV-2

Extra-pulmonary manifestations of the novel coronavirus infection SARS-CoV-2

Onelis Góngora Gómez¹  , Luis Rafael Gámez Leyva¹ 

¹Universidad de Ciencias Médicas de Holguín, Facultad de Ciencias Médicas “Mariana Grajales Cuello”. Holguín, Cuba.

Cómo citar este artículo

Góngora Gómez O, Gámez Leyva LR. Manifestaciones extrapulmonares de la infección por el nuevo Coronavirus SARS-CoV-2. Rev haban cienc méd [Internet]. 2020 [citado]; 19(Supl.):e3378. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/3378>

Recibido: 11 de mayo del 2020.
Aprobado: 20 de mayo del 2020.

RESUMEN

Introducción: Los Coronavirus son una extensa familia de virus que pueden causar enfermedades tanto en animales como en humanos. El SARS-CoV-2 es un nuevo virus que pertenece a la subfamilia *Orthocoronavirinae*. La infección puede ser leve, moderada o severa en correspondencia con la forma de presentación y los síntomas que la acompañan. Cuando no hay

complicaciones, la infección vírica de las vías respiratorias altas cursa con síntomas inespecíficos como fiebre, tos, dolor de garganta, congestión nasal, malestar general, cefaleas y dolores musculares.

Objetivo: Describir las manifestaciones extrapulmonares de la infección por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2.



Material y Métodos: Se realizó una revisión bibliográfica a partir de un total de 56 referencias; se utilizaron artículos e información en idioma español e inglés disponibles en bases de datos como *PubMed/MedLine*, *SciELO*, *Scopus* y otras revistas de acceso abierto.

Desarrollo: Diferentes autores han reportado manifestaciones extrapulmonares en pacientes enfermos con la COVID-19. En el sistema digestivo se han reportado, entre otras, náuseas, vómitos, diarrea y lesión hepática; en el sistema cardiovascular hipotensión arterial, arritmias, miocarditis, y otras; en el sistema renal se ha observado injuria renal aguda; en el sistema endocrinometabólico la hiponatremia se observó en un caso reportado; en el sistema neurológico

se han observado epilepsia, anosmia, enfermedades cerebrovasculares, entre otras; además se han observado manifestaciones cutáneas como lesiones exantemáticas.

Conclusiones: La infección por el nuevo Coronavirus SARS-CoV-2 además de las manifestaciones pulmonares típicas de la neumonía que provoca, presenta manifestaciones extrapulmonares de los sistemas: digestivo, cardiovascular, endocrinometabólico, neurológico, renal y manifestaciones cutáneas.

Palabras claves: Coronavirus, COVID-19, nuevo Coronavirus, manifestaciones cutáneas.

ABSTRACT

Introduction: Coronaviruses are a large family of viruses that can cause diseases in both animals and humans. The SARS-CoV-2 is a new virus that belongs to the Orthocoronavirinae subfamily. The infection can be mild, moderate or severe regarding the form of presentation and the accompanying symptoms. When there are no complications, the viral infection of the upper respiratory tract is accompanied by nonspecific symptoms like fever, cough, sore throat, nasal congestion, general malaise, headaches and muscle pain.

Objective: To describe the extra-pulmonary manifestations of the novel coronavirus infection SARS-CoV-2.

Material and Methods: A bibliographic review from a total of 56 references was made; articles and information in Spanish and English languages

available from databases such as PubMed/MedLine, SciELO, Scopus and other open access journals were used.

Development: Different authors have reported extra-pulmonary manifestations in patients with COVID-19. Nausea, vomiting, diarrhea and hepatic lesions among others have been reported in the digestive system; arterial hypotension, arrhythmias and myocarditis have been found in the cardiovascular system; acute kidney injury has been observed in the renal system; hyponatremia was reported in a case in the endocrine-metabolic system; epilepsy, anosmia, cerebrovascular disease and others have been observed in the neurological system; additionally, cutaneous manifestations have been observed as exanthematic lesions.

Conclusions: Besides the lung manifestations



typical of pneumonia that the novel coronavirus infection SARS-CoV-2 causes, extra-pulmonary manifestations can be present in other systems such as: the digestive, cardiovascular, endocrine-metabolic, neurological, and renal ones. Skin

INTRODUCCIÓN

Los Coronavirus son una extensa familia de virus que pueden causar enfermedades en animales así como en humanos. Se conoce que varios Coronavirus causan infecciones respiratorias en los humanos, que pueden ir desde el resfriado común hasta enfermedades más graves como el Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS) y el Síndrome Respiratorio de Oriente Medio (MERS).⁽¹⁾

Hasta 2019 se conocía la existencia de dos Coronavirus que también habían infectado de forma epidémica a la población humana. El SARS-CoV apareció en 2002 en la provincia china de Guangdong y se extendió por todo el sudeste asiático. El último caso confirmado fue en septiembre de 2003. Este virus infectó a unas 8.000 personas y causó 774 fallecimientos (tasa de letalidad del 9,5 %). Su índice de contagiosidad (Ro) presentó un valor de cerca de 4, lo que facilitó su rápida expansión.^(2,3)

En 2012, apareció en Oriente Medio un nuevo Coronavirus que causó procesos respiratorios graves y fue designado como MERS-CoV. En todos los casos en que está implicado este virus puede encontrarse un vínculo epidemiológico con la península arábiga, aunque un importante brote se exportó a Corea del Sur. A diferencia del SARS-CoV, el MERS-CoV sigue circulando en la actualidad y presenta una tasa de letalidad

lesions can also occur.

Keywords: Coronavirus, COVID-19, novel Coronavirus, cutaneous manifestations.

cercana a 35 % y un Ro no superior a 1, y por ello no ha mostrado una capacidad de difusión excesiva; está confinado a la zona geográfica de origen.^(2,4,5)

El 31 de diciembre de 2019 se detectó en la ciudad de Wuhan (China) un brote de neumonía de etiología desconocida; fue rápidamente comunicado a la OMS. Una semana después, el 7 de enero de 2020 se aisló de estos pacientes un nuevo Coronavirus, designado inicialmente como 2019-nCoV.^(6,7)

El SARS-CoV-2 es un nuevo virus que pertenece a la subfamilia *Orthocoronavirinae*, género Coronavirus y al subgénero *Sarbecovirus* (beta-coronavirus, beta-2b) y dentro de ellos al clado o linaje 2, que está mucho más próximo genéticamente a los Coronavirus de los murciélagos que del SARS humano. El genoma del SARS-CoV-2 está formado por un ARN de una sola cadena de unos 30.000 nucleótidos y 6 ORF (*open reading frames*), idénticos al resto de Coronavirus, y varios genes adicionales. La mayoría de estos genes solo presentan una homología de 80 % con el antiguo virus SARS-CoV; sin embargo, los genes implicados en la replicación (ORF1ab) presentan una homología de 94 % con este virus. A pesar de ello la secuencia completa de los genomas de los coronavirus detectados en pacientes, y



especialmente el gen de la ARN-polimerasa ARN-dirigida (RpRd) y el gen S (espícula externa), muestran que las cepas humanas constituyen un linaje distinto del SARS-CoV, pero muy cercano al linaje detectado en algunos murciélagos (BatCoV RaTG13). La proteína S del nuevo Coronavirus presenta < 75 % de semejanza con la de los otros Coronavirus conocidos pero una identidad de 93 % con la procedente del Coronavirus del murciélago. Estas semejanzas genéticas parecen confirmar el origen del SARS-CoV-2, procedente de algún murciélago salvaje de la zona.^(2,7,8,9,10)

Según Zhou y colaboradores,⁽⁷⁾ este Coronavirus sería un recombinante genético entre una cepa de murciélago (80-85 %) y el de otra especie animal (quizás el del huésped intermediario).

El 11 de febrero de 2020, la OMS estableció el nombre de la enfermedad como la COVID-19 (Coronavirus disease-2019) y se designó provisionalmente al Coronavirus causante como SARS-CoV-2. Sin embargo, Jiang y colaboradores⁽¹¹⁾ han sugerido que se denomine como PARS (*pneumonia-associated respiratory syndrome*) y al nuevo coronavirus como PARS-CoV, para mantener la terminología utilizada en los dos anteriores Coronavirus. Debemos pues considerar que nos encontramos frente a la

tercera epidemia zoonótica causada por un Coronavirus en el siglo XXI; por ello la OMS declaró el 30 de enero de 2020 que esta enfermedad era una emergencia internacional de salud para que todos los países se prepararan.^(11,12,13,14)

La infección puede ser leve, moderada o severa en correspondencia con la forma de presentación y los síntomas que la acompañan. Cuando no hay complicaciones, la infección vírica de las vías respiratorias altas cursa con síntomas inespecíficos como fiebre, tos, dolor de garganta, congestión nasal, malestar general, cefaleas y dolores musculares. Los ancianos y los pacientes inmunodeprimidos pueden presentar síntomas atípicos. Estos pacientes no presentan signos de deshidratación, septicemia ni disnea. Otras formas de presentación comprenden las neumonías ligeras, moderadas y severas, y en casos graves Síndrome Respiratorio Agudo Severo, septicemia, choque septicémico y la muerte.⁽¹⁵⁾

La nueva enfermedad provocada por el SARS-CoV-2 ha despertado interés en investigadores de todo el mundo razón por la cual esta investigación tiene como **objetivo** describir las manifestaciones extrapulmonares de la infección por el nuevo Coronavirus SARS-CoV-2.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una revisión bibliográfica entre los meses de abril y mayo donde se consultaron como fuentes de información las disponibles desde el sitio del Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas (Infomed) y los sitios web de la Organización Mundial de la Salud. Se recuperaron artículos de revistas en bases de

datos como *PubMed/MedLine*, *SciELO*, *Scopus* y otras revistas de acceso abierto. El principal motor de búsqueda utilizado fue *Google Scholar*. Para la selección de la literatura se consideraron los materiales en idioma inglés y español que estuvieran en concordancia con lo novedoso de la enfermedad. De esta revisión quedó un total



de 56 artículos.

Para la realización de la búsqueda bibliográfica se utilizaron los descriptores “coronavirus”, “nuevo

coronavirus”, “COVID-19” y sus equivalentes en inglés.

DESARROLLO

Diferentes autores han reportado manifestaciones extrapulmonares en pacientes enfermos con la COVID-19.

Manifestaciones digestivas

En un estudio muy reciente, Fei Xiao y colaboradores⁽¹⁶⁾ demostraron que el SARS-CoV-2 infecta las células epiteliales de las glándulas gastrointestinales de estómago, duodeno y recto, y, en mucha menor medida, del esófago. La detección positiva continua del ARN viral en las heces sugiere que los viriones infecciosos son secretados por las células gastrointestinales infectadas por el virus.

Un estudio que incluyó 1 099 pacientes con la COVID-19, confirmado por el laboratorio, procedentes de 552 hospitales en China, 55 de ellos (5,6 %) presentaron náuseas o vómitos, o ambos, y 42 (3,8 %), diarrea.⁽¹⁷⁾

A tenor de ello, puede pensarse que los portadores asintomáticos o las personas con síntomas digestivos leves (náuseas, vómitos, diarreas y dolor abdominal) en una etapa temprana de la enfermedad pueden haber sido descuidados o subestimados como posibles focos de contagio a otras personas que, aparentemente, no han estado en contacto con sujetos con síntomas respiratorios. Por ello, los médicos deben tener cuidado de identificar rápidamente a los pacientes con síntomas gastrointestinales iniciales como posible origen de contagios, y extremar, si cabe, la

recomendación del lavado de manos frecuente.⁽¹⁷⁾

Por otra parte, la secuencia del SARS-CoV-2 también podría detectarse en la saliva de la mayoría de los pacientes infectados; lo que sugiere la posibilidad de que la glándula salival también pueda estar infectada por el virus; aunque no haya sido detectada en el aspirado nasofaríngeo.⁽¹⁸⁾

Pero no solamente el tubo digestivo parece ser vulnerable en la infección en la COVID-19, sino que el hígado también puede verse afectado por esta infección, hasta en 60 % de los pacientes infectados. La lesión hepática, que puede ser de leve a moderada, incluyendo elevación de las transaminasas, la hipoproteinemia y la prolongación del tiempo de protrombina han sido descritas en las investigaciones clínicas existentes sobre la COVID-19.⁽¹⁹⁾

En relación con estos hallazgos, la transmisión fecal-oral podría ser una ruta adicional para la propagación del SARS-CoV-2, por lo que se debería prevenir también para intentar controlar la propagación del virus.

Manifestaciones cardiovasculares

La enzima convertidora de angiotensina-2 (ECA-2), receptor crucial del SARS-CoV-2, también se expresa en el corazón, por lo que proporciona el enlace entre los Coronavirus y el sistema cardiovascular. La COVID-19, como la influenza estacional, causa una enfermedad leve y



autolimitada en la mayoría de las personas infectadas; pero puede ser grave, sobre todo en pacientes mayores o con comorbilidades como: *Diabetes Mellitus*, enfermedad pulmonar obstructiva y renal crónicas, entre otras afecciones, donde se incluyen las enfermedades cardiovasculares. Estas pueden volverse inestables en el contexto de la infección viral como consecuencia del desequilibrio entre el aumento de la demanda metabólica inducida por la infección y la reducción de la reserva cardíaca. Los pacientes con enfermedades cardiovasculares subyacentes, más prevalentes en adultos mayores, tienen mayor riesgo de complicaciones y muerte durante la intensa respuesta inflamatoria a la COVID-19 que las personas más jóvenes y saludables.^(12,20,21)

Huang y colaboradores⁽²²⁾ reportaron en un estudio 12 % de pacientes con afectación aguda del corazón, debido a la presencia de nuevas alteraciones electrocardiográficas o ecocardiográficas. Además, en todos estos casos se evidenció una elevación de las troponinas cardíacas (Tn).

La hipoxemia puede desencadenar fibrilación auricular, que es la arritmia más común entre las personas de edad avanzada, la cual podría ser refractaria al tratamiento antes de que mejore la función pulmonar; por otra parte, la respuesta inflamatoria sistémica y los trastornos de la coagulación presentes en la COVID-19 hacen muy complejo su tratamiento anticoagulante.^(22,23,24)

Existen reportes de casos de miocarditis con una variada presentación que incluye estadios leves a severos complicados con hipotensión o choque. En los casos más graves, la miocarditis se puede

asociar a fallo cardíaco agudo con un incremento asociado de la mortalidad de 50 a 70 %. Según lo encontrado por Zeng y colaboradores⁽²⁵⁾ en 334 pacientes con la COVID-19, en solo un caso se detectó reducción aguda de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

Ello podría explicarse por los cambios en las propiedades de membrana de los miocitos cardíacos secundarios a la replicación del virus en el miocardio (efecto directo) o, de manera indirecta, a la respuesta sistémica inflamatoria. En este proceso, además, se involucra la inapropiada respuesta inmunitaria a la exposición viral.

Según expertos, el daño directo es común en los recién nacidos, mientras que el daño inducido por reacciones inmunológicas es propio de los adultos. Por otra parte, la rápida recuperación de la función cardiovascular sin disminución significativa de la carga viral sugiere que, además de la replicación viral en el miocardio, existe un efecto aditivo secundario a la respuesta inmunitaria mediado por citoquinas, interleuquinas y otros mediadores. Ello conduce al incremento en la permeabilidad y al edema miocárdico.^(25,26)

Los pacientes con procesos infecciosos agudos presentan un riesgo elevado de síndrome coronario agudo si además presentan enfermedad coronaria o factores de riesgo de la misma. Esto sucede debido a 2 factores: en primer lugar, al aumento de la demanda miocárdica de oxígeno secundaria al proceso infeccioso, que condiciona isquemia o infarto de miocardio (tipo 2); y en segundo lugar, al efecto de las citoquinas circulantes asociadas al proceso



inflamatorio, que puede inducir inestabilización o ruptura de placa aterosclerótica preexistente. De igual manera, los pacientes con falla cardíaca están predispuestos a descompensación hemodinámica inducida por el estrés hemodinámico secundario al proceso infeccioso.⁽²⁶⁾

En el reporte de Guo y colaboradores,⁽²⁷⁾ 27,8 % de los pacientes hospitalizados por la COVID-19 presentó daño miocárdico determinado por la elevación de troponina-T (Tn-t). La mortalidad guardó relación con la elevación de este biomarcador (59,6 %) y resultó ser superior en pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca y elevación de Tn (69,4 %). Por otra parte, este autor y su grupo encontraron que los niveles de Tn-t guardaron relación con niveles elevados de dímero-D, alto recuento leucocitario, altas concentraciones de proteína C reactiva y de la fracción N terminal del péptido natriurético tipo-B (NtproPNB). Ello esboza que el daño miocárdico guarda relación con la severidad del proceso inflamatorio y la disfunción ventricular. En la serie publicada por Shi y colaboradores,⁽²⁸⁾ los pacientes con daño miocárdico (detectado por determinaciones de Tn) compartían características similares (edad avanzada, HTA, DM, EC e insuficiencia cardíaca) a la del estudio de Guo y colaboradores.⁽²⁷⁾ Los pacientes con niveles elevados de Tn presentaron evidencias de daño sistémico inflamatorio, elevado recuento leucocitario y bajo recuento linfocitario, elevada concentración de proteína C reactiva, procalcitonina, creatinina y NtproPNB. Estos pacientes fueron propensos al desarrollo de daño renal agudo, coagulopatías agudas y arritmias

ventriculares malignas tipo taquicardia y fibrilación ventricular.

Una hipotensión arterial se presentó en 50,9 % de los casos hospitalizados con SARS, y mostró una tendencia decreciente durante la hospitalización. De forma general fue hemodinámicamente tolerada en la mayoría de pacientes, excepto en un caso que se asoció a disfunción sistólica ventricular izquierda en el contexto de choque. Ello podría explicarse por la acción directa del virus o por el incremento de citoquinas proinflamatorias.⁽²⁹⁾

Manifestaciones endocrinometabólicas

En un estudio realizado por De la Flor Merino y colaboradores⁽³⁰⁾ se presentó un caso de un paciente masculino de 59 años de edad con una infección por el virus SARS-CoV-2 con manifestaciones clínicas de hiponatremia grave asociada a esta enfermedad. La hiponatremia grave de este paciente se presentó después de un cuadro digestivo e infección respiratoria; se desconoce si la descompensación glucocorticoide originada por el estrés haya sido desencadenada por este cuadro infeccioso. Concluyó este estudio que en pacientes diagnosticados de hiponatremia grave se debe considerar dentro de las posibilidades diagnósticas, otras causas además de las habituales; considerando que la infección por la COVID-19 podría haber representado un papel en la gravedad del cuadro de este paciente.

Manifestaciones neurológicas

Neurólogos de todo el mundo se adaptan a las circunstancias cambiantes e incluso se desplazan a primera línea de la lucha contra la infección por Coronavirus. Desde esta posición, han podido identificar síntomas y signos neurológicos



relacionados con esta nueva enfermedad. Entre ellos, destacan cefalea, anosmia, ageusia y mialgias generalizadas. En casos graves, alteración del conocimiento e ictus en relación con un estado protrombótico. Además, se ha descrito cierto tropismo del virus por el sistema nervioso central (SNC) e incluso un caso de meningoencefalitis.^(31,32,33,34,35,36)

Huang y colaboradores⁽³⁷⁾ reportaron el primer caso de mielitis posinfecciosa en un paciente de 66 años de edad y diagnóstico de la COVID-19. Este paciente presentó debilidad muscular apendicular bilateral aguda, trastornos esfinterianos y nivel sensitivo D10 una semana después del inicio del cuadro febril. A este paciente no se le pudieron realizar estudios de líquido cefalorraquídeo ni resonancia magnética espinal, por lo que este diagnóstico no fue debidamente refrendado, pero era muy probable atendiendo al cuadro clínico y la evolución.

Poyiadji y colaboradores⁽³⁸⁾ reportaron el primer caso de encefalopatía hemorrágica necrotizante aguda en una paciente con historia de tos, fiebre y trastorno agudo de las funciones mentales, quien fue positiva a SARS-CoV-2.

El primer caso con Síndrome de Guillain-Barré asociado a infección por SARS-CoV-2 se reportó en una mujer de 61 años de edad, quien inicialmente presentó debilidad muscular y arreflexia osteotendinosa en ambos miembros inferiores con prolongación de las latencias motoras distales en el estudio de conducción nerviosa periférica y proteinorraquia elevada. Al octavo día del ingreso, comenzó con tos seca y fiebre. Ella había retornado de Wuhan 4 días antes de ser ingresada y resultó positiva a SARS-

CoV-2. Este caso sugiere una posible asociación entre el síndrome de Guillain-Barré y la infección por SARS-CoV-2.⁽³⁹⁾

Aún las evidencias son pocas para poder afirmar una relación directa entre la infección por SARS-CoV-2 y el desarrollo del Síndrome de Guillain-Barré.

Debemos mencionar el reporte reciente de Karimi y colaboradores⁽⁴⁰⁾ de una paciente de 30 años de edad, con antecedentes de buena salud, quien ingresó en un hospital Iraní, y había comenzado 5 días antes de su ingreso con tos seca y 3 días antes con fiebre y fatiga. Dos días antes de acudir al hospital presentó una crisis epiléptica durante el sueño. Continuó con crisis de inicio generalizado tónico-clónicas recurrentes (hasta 5 veces por día), y tuvo la última al llegar al hospital. No tenía antecedentes familiares de crisis epilépticas. En el examen se encontró a la paciente obnubilada y desorientada en el tiempo. Todos los estudios complementarios, incluyendo el de líquido cefalorraquídeo (LCR) y la resonancia magnética nuclear (RMN) de cráneo fueron normales. No obstante, el estudio nasal y faríngeo fue positivos de la COVID-19. La paciente fue tratada oportunamente con fármacos antiepilépticos y el resto del tratamiento protocolizado para estos pacientes; tuvo una buena evolución. Este es el primer estudio donde se reporta la asociación de crisis epilépticas en el curso de la infección por SARS-CoV-2.

En un estudio retrospectivo, pudo precisarse un total de 221 pacientes confirmados con COVID-19, ingresados en el Hospital de la Unión de la Universidad de Ciencia y Tecnología de Huazhong entre el 16 de enero y el 29 de febrero de 2020.



Del total de casos 13 (5,9 %) llegaron a presentar enfermedad cerebrovascular después de la infección por SARS-CoV-2. De estos pacientes, 11 (84,6 %) fueron diagnosticados con accidente cerebrovascular isquémico, 1 (7,7 %) con trombosis de seno venoso cerebral y 1 (7,7 %) con hemorragia cerebral. A excepción de un paciente la edad varió de 57 a 91 años (mediana 73,5 [RIC 57-91]). Todos estos pacientes se combinaron con una respuesta inflamatoria aumentada y un estado hipercoagulable.⁽⁴¹⁾

Se reporta la posibilidad del infarto cerebral secundario, infarto venoso y también la presentación de la hemorragia cerebral, aunque la relación de esta última con la COVID-19 permanece incierta. Estos hallazgos sugieren que los adultos mayores afectados por la COVID-19 pueden tener más probabilidades de llegar a presentar enfermedad cerebrovascular (ECV) y se debe prestar más atención a los que presenten factores de riesgo de enfermedad vascular.⁽⁴²⁾

Es importante destacar que en este estudio 11 de 13 pacientes con ECV eran pacientes con infección grave por SARS-CoV-2, lo que sugiere que la infección grave puede ser un indicador de ECV, especialmente de accidente cerebrovascular isquémico agudo.

Recientemente informes han indicado que la anosmia o la hiposmia son marcadores tempranos de infección por SARS-CoV-2. Este fenómeno puede ser causado por diferentes factores aún no identificados con claridad, como son tormenta de citoquinas o daño directo de las neuronas receptoras olfativas ubicadas en el epitelio olfatorio. Esta última posibilidad es particularmente probable debido al hecho de que

las células ubicadas en el epitelio olfativo expresan ambos receptores de proteínas requeridos para la infección por SARS-CoV-2 en los seres humanos: ACE2 y TRMPSS2.⁽⁴³⁾

Vaira y colaboradores⁽⁴⁴⁾ afirman que, en pacientes con la COVID-19, la anosmia no se acompaña de obstrucción nasal u otros síntomas de rinitis, lo que probablemente se debe al daño directo del virus en los receptores olfativos. Refieren además que actualmente no es posible determinar si habrá una recuperación completa del olfato o cuánto tiempo llevará. También exponen que, en un número no despreciable de pacientes, la ageusia y la anosmia pueden representar la primera o la única manifestación sintomática y que, cuando sea posible, resultaría importante obtener datos de pruebas olfativas y gustativas en pacientes confirmados con la COVID-19 para proporcionar datos cuantitativos sobre la incidencia y la gravedad de estas pérdidas sensoriales. Finalmente, asienten que comprender los mecanismos de la pérdida olfatoria neurosensorial por las infecciones por coronavirus podría proporcionar nuevos conocimientos sobre aspectos de la patogenia viral.

Mao y colaboradores⁽⁴⁵⁾ estudiaron las manifestaciones neurológicas en pacientes con la COVID-19. La hiposmia no mostró diferencias significativas entre las formas severas y leves de la enfermedad ($p = 0,338$).

Las complicaciones a largo plazo entre los sobrevivientes de infección por SARS-CoV-2, que tuvieron una COVID-19 clínicamente significativa, aún no se conocen. Debe tenerse en cuenta la evidencia clínica que sugiere que, entre otros, la



anosmia se asocia con la infección muy probablemente debido a los receptores ACE-2 expresados en la mucosa nasal. La presentación de la anosmia puede ser sutil y se ha observado en pacientes que finalmente dieron positivo para el Coronavirus, sin otros síntomas. Con la recuperación de la enfermedad, la mayoría de los pacientes recuperan gradualmente el sentido del olfato.⁽⁴⁶⁾

Ollarves Carrero y colaboradores⁽⁴⁷⁾ reportaron un caso clínico con la COVID-19, donde la anosmia persistió durante más de 2 semanas y predominó sobre otros hallazgos clínicos comunes en esta infección, como fiebre y tos. Afirmar que es conocido que los trastornos olfativos y el gusto están relacionados con una amplia gama de infecciones virales, aunque no en una proporción alta de pacientes, y varios virus pueden usar el nervio olfatorio como un acceso directo al sistema nervioso central e incluso causar trastornos olfatorios a largo plazo en algunos casos. Refieren que los trastornos del olfato asociados con la COVID-19 requieren estudios más detallados para comprender su fisiopatología, pero especialmente su curso clínico y sus implicaciones. Concluyen que la anosmia no es frecuente en el contexto del resfriado común ni de la gripe y, sin embargo, existe un incremento de este hallazgo en el contexto de la COVID-19.

Muchos virus pueden conducir a disfunción olfatoria a través de una reacción inflamatoria de la mucosa nasal y el desarrollo de rinorrea; los agentes más frecuentes son el rinovirus, el virus de la parainfluenza, Epstein-Barr y algunos coronavirus; sin embargo, la disfunción olfatoria

relacionada con la infección por la COVID-19 parece tener características distintivas, ya que no está asociada con rinorrea.^(48,49)

Manifestaciones cutáneas

Serrano y colaboradores⁽⁵⁰⁾ reportaron la aparición de lesiones perniosiformes en varios pacientes, clásicamente asociadas a ambientes de frío intenso, durante los cálidos meses de marzo y abril, coincidiendo con la pandemia COVID-19, despertando interés en la comunidad científica para analizar posibles asociaciones.

Al inicio del brote de COVID-19, la afectación en pacientes pediátricos fue descrita solo excepcionalmente, pero con la extensión progresiva del brote, cada vez se han comunicado más casos en niños, la mayor parte de ellos leves o asintomáticos.⁽⁵¹⁾

Según lo descrito en la literatura, hasta el momento las manifestaciones cutáneas del nuevo Coronavirus son similares a las producidas por otras infecciones virales comunes. No se ha observado relación entre la magnitud de la clínica cutánea y la gravedad de la enfermedad.^(51,52)

Dada la escasa información sobre esta clínica en pediatría Morey-Olivé y colaboradores⁽⁵³⁾ reportan 2 casos de pacientes pediátricos con infección por SARS-CoV-2 y afectación cutánea.

El primer caso es el de un niño de 6 años ingresado para estudio de una hepatopatía colestásica no filiada. A las 2 semanas de su ingreso, en contexto de febrícula y un empeoramiento de los marcadores hepáticos de colestasis y citolisis, se le realizó estudio de SARS-CoV-2 que resultó positivo. A las 48 horas, inició un exantema maculopapular eritematoso, confluyente y no pruriginoso, en el tronco y el



cuello, que progresivamente se extendió a mejillas y extremidades superiores e inferiores, con afectación palmar. La duración total de la clínica cutánea fue de 5 días, y se resolvió sin otras complicaciones, durante su evolución no presentó otra clínica asociada a la infección por Coronavirus.⁽⁵³⁾

El segundo caso que se presentó es el de una lactante de 2 meses que acudió a urgencias por febrícula y un cuadro de urticaria aguda, aparentemente pruriginoso, de 4 días de evolución. Inicialmente afectaba la cara y las extremidades superiores, se extendió en pocas horas al tronco y las extremidades inferiores. No había afectación palmoplantar. Estas manifestaciones no se acompañaban de angioedema acral, labial ni lingual. La paciente convivía con 2 personas con la COVID-19 demostrada, por lo que se realizó PCR a SARS-CoV-2 en aspirado nasofaríngeo, que fue positiva. La duración de la mayoría de las lesiones fue inferior a 24 horas, y se resolvió la clínica cutánea en 5 días, sin otras manifestaciones asociadas.⁽⁵³⁾ Recientemente se han descrito lesiones acrales

y/o perniosisiformes en niños y jóvenes, por lo demás asintomáticos, que podrían ser una manifestación tardía reflejo de fenómenos inflamatorios o microtrombóticos en la fase de respuesta inmunológica.⁽⁵⁴⁾

Manifestaciones renales

Iglesias Pertuz y colaboradores⁽⁵⁵⁾ presentaron un estudio donde reportan de 4 casos con la COVID-19 donde 3 de ellos tienen evolución satisfactoria y uno fallece. Plantea que el desarrollo de injuria renal aguda (IRA) es un factor de riesgo independiente para mortalidad en pacientes con la COVID-19, y lleva a 90 % en riesgo de muerte, la cual se presentó en uno de sus casos que falleció. Refieren además que 3 de los 4 casos presentaron proteinuria en el parcial de orina, la cual expresa una manifestación de lesión glomerular asociada a la infección por Coronavirus, que se ha descrito hasta en 59 % de los pacientes. Incluso se ha planteado que probablemente el virus tenga cierta afinidad al tejido renal debido a que la ACE2 tiene alta expresión a nivel del riñón.⁽⁵⁶⁾

CONCLUSIONES

La infección por el nuevo Coronavirus SARS-CoV-2 además de las manifestaciones pulmonares típicas de la neumonía que provoca, presenta manifestaciones extrapulmonares de los sistemas: digestivo, cardiovascular, endocrinometabólico, neurológico, renal y

manifestaciones cutáneas. Se presentan en muchas ocasiones antes que cualquier otra sintomatología, mientras que en otros casos son manifestaciones tardías o secuelas de la enfermedad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Carr D. Sharing research data and findings relevant to the novel coronavirus (COVID-19)

outbreak [Internet]. London: Wellcome Trust; 2020. [Citado 12/03/2020]. Disponible en:



<https://wellcome.ac.uk/press-release/sharingresearch-data-and-findings-relevant-novelcoronavirus-covid-19-outbreak>

2. Velavan TP, Meyer CG. The Covid-19 epidemic. *Trop Med Int Health* [Internet]. 2020 [Citado 05/05/2020];25(3):[aprox. 2 p.]. Disponible en: <http://doi.org/10.1111/tmi.13383>

3. Hui DS, Azhar EI, Madani TA, Ntoumi F, Kock R, Dar O, *et al.* The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health. The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2020 [Citado 05/05/2020];91:264-6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2020.01.009>

4. Emerging understandings of 2019-nCoV. *Lancet* [Internet]. 2020 [Citado 05/05/2020];395(10221):311. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30186-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30186-0)

5. Gralinski LE, Menachery VD. Return of the coronavirus: 2019-nCoV. *Viruses* [Internet]. 2020 [Citado 05/05/2020];12(2):135. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/v12020135>

6. Perlman S. Another decade, another coronavirus. *N Engl J Med*. [Internet]. 2020 [Citado 05/05/2020];382:760-22. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMe2001126>

7. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, *et al.* Discovery of a novel coronavirus associated with the recent pneumonia outbreak in humans and its potential bat origin. *BioRxiv* [Internet]. New York: Cold Spring Harbor; 2020 [Citado 05/05/2020]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1101/2020.01.22.914952>

8. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, *et al.* Genomic characterisation and epidemiology of

2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* [Internet]. 2020 [Citado 05/05/2020];395:565-74. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8)

9. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, *et al.* A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* [Internet]. 2020 [Citado 05/05/2020];579:270-3. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>

10. Chan J, Yuan S, Kok K, To K, Chu H, Yang J, *et al.* A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet*. [Internet]. 2020 [Citado 05/05/2020];395:514-23. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30154-9](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30154-9)

11. Jiang X, Rayner S, Luo MH. Does SARS-CoV-2 has a longer incubation period than SARS and MERS?. *J Med Virol* [Internet]. 2020 [Citado 05/05/2020];92(5):476-8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.25708>

12. Guarner J. Three emerging coronaviruses in two decades. *Am J Clin Pathol*. [Internet]. 2020 [Citado 05/05/2020];153(4):420-1. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/ajcp/aqaa029>

13. World Health Organization. 2019-nCoV outbreak is an emergency of international concern [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2020 [Citado 12/04/2020]. Disponible en: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/healthemergencies/international-healthregulations/news/news/2020/2/2019->



[ncovoutbreak-is-an-emergency-of-internationalconcern](#)

14. World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19-11 March 2020 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2020 [Citado 15/04/2020]. Disponible en: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-mediabriefing-on-covid-19---11-march-2020>
15. Carlos WG, Cruz CSD, Cao B, Pasnick S, Jamil S. Novel Wuhan (2019-nCoV) Coronavirus. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine [Internet]. 2020 [Citado 05/05/2020];201(4):[aprox. 2 p.]. Disponible en: <https://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/rcm.2014P7>
16. Xiao F, Tang M, Zheng X, Liu Y, Li X, Shan H. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. Gastroenterology [Internet]. 2020 [Citado 05/05/2020];158 (6):1831-3. Disponible en: [https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(20\)30282-1/fulltext](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(20)30282-1/fulltext)
17. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, *et al.* Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med [Internet]. 2020 [Citado 05/05/2020];382:1708-20. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoA2002032>
18. To KK, Tsang OT, Chik Yan YC, Chan KH, Wu TC, Chan JMC, *et al.* Consistent detection of 2019 novel coronavirus in saliva. Clin Infect Dis [Internet]. 2020 [Citado 05/05/2020];70:[aprox. 2 p.]. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa149>
19. Gu J, Han B, Wang J. COVID-19: Gastrointestinal manifestations and potential fecal-oral transmission. Gastroenterology [Internet]. 2020 [Citado 05/05/2020];158 (6):1518-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32142785>
20. Xiong TY, Redwood S, Prendergast B, Chen M. Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications. Eur Heart J [Internet]. 2020 [Citado 05/05/2020];41:[aprox. 2 p.]. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa231>
21. Bonow RO, Fonarow GC, O'Gara PT, Yancy CW. Association of Coronavirus Disease 2019 (COVID19) With Myocardial Injury and Mortality. JAMA Cardiol [Internet]. 2020 mar [Citado 05/05/2020];5(3):[aprox. 2 p.]. Disponible en: <http://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1105>
22. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. 2019 Lancet [Internet]. 2020 [Citado 05/05/2020];395:497-506. Disponible en: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140-6736\(20\)30183-5](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140-6736(20)30183-5)
23. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, *et al.* Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet [Internet]. 2020 [Citado 05/05/2020];395:507-13. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30211-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30211-7/fulltext)
24. Madjid M, Safavi Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential Effects of Coronaviruses on



- the Cardiovascular System: A Review. *JAMA Cardiol* [Internet]. 2020 mar [Citado 05/05/2020];5(3):[aprox. 2 p.]. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1286>
25. Zeng JH, Liu Y, Yuan J, Wang F, Wu W, Li J, *et al.* First Case of COVID-19 Infection with Fulminant Myocarditis Complication: Case Report and Insights. *Nature Public Health Emergency Collection* [Internet] Bethesda: [National Center for Biotechnology Information](https://www.preprints.org/manuscript/202003.0180/v1); 2020. [Citado 05/05/2020]. Disponible en: <https://www.preprints.org/manuscript/202003.0180/v1>
26. Bonow RO, Fonarow GC, O’Gara PT, Yancy CW. Association of coronavirus disease 2019 (COVID-19) with myocardial injury and mortality. *JAMA Netw* [Internet]. 2020 [Citado 05/05/2020];323:[aprox. 2 p.]. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamacardiology/fullarticle/2763844>
27. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, *et al.* Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* [Internet]. 2020 [Citado 05/05/2020]5(1):[aprox. 4 p.]. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamacardiology/fullarticle/10.1001/jamacardio.2020.1017>
28. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, *et al.* Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol* [Internet]. 2020 [Citado 05/05/2020]5(1):[aprox. 4 p.]. [Citado 05/05/2020]. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamacardiology/fullarticle/10.1001/jamacardio.2020.0950>
29. Sociedad Interamericana de Cardiología SIAC. Afectación cardiovascular por coronavirus a propósito de la nueva epidemia por 2019-nCoV. [Internet]. Washington: Sociedad Interamericana de Cardiología; 2020 [Citado 25/03/2020]. Disponible en: <http://www.siacardio.com/consejos/consejo-de-cardiologia-tropical/editoriales-consejo-de-cardiologia-tropical/afectacion-cardiovascular-por-coronavirus-a-proposito-de-la-nueva-epidemia-por-2019-ncov/>
30. De la Flor Merino JC, Reyes LM, Gravalos TL, Conde AR, Pozo MR. Inusual caso de Hiponatremia aguda grave en paciente con Infección por COVID-19. *Nefrología* [Internet]. 2020 [Citado 25/03/2020];40:[aprox. 2 p.]. Disponible en: <https://www.revistanefrologia.com/es-inusual-caso-hiponatremia-aguda-grave-avance-S0211699520300497>
31. Shellhaas RA. Neurologists and Covid-19: A note on courage in a time of uncertainty. *Neurology* [Internet]. 2020 [Citado 05/05/2020];94:[aprox. 2 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32238504>
32. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, *et al.* Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* [Internet]. 2020 Abr [Citado 05/05/2020];323:[aprox. 3 p.]. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/2764549>
33. Matías Guiu J, Gómez Pinedo U, Montero Escribano P, Gómez Iglesias P, Porta Etessam J,



Matias Guiu JA. ¿Es esperable que haya cuadros neurológicos por la pandemia por SARS-CoV-2?. *Neurología* [Internet]. 2020 [Citado 05/05/2020];35(3):170-5. Disponible en:

<https://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-295-avance-resumen-es-esperable-que-haya-cuadros-S0213485320300657>

34. Helms J, Kremer S, Merdji H, Clere Jehl R, Schenck M, Kummerlen C, *et al.* Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 [Citado 05/05/2020];383:[aprox. 2 p.]. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2008597>

35. Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may be at least partially responsible for the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol.* [Internet]. 2020 [Citado 05/05/2020];92:[aprox. 2 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32104915>

36. Moriguchi T, Harii N, Goto J, Harada D, Sugawara H, Takamino J, *et al.* A first Case of Meningitis/Encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2020 [Citado 05/05/2020];94:55-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32251791>

37. Zhao K, Huang J, Dai D, Feng Y, Liu L, Nie S. Acute myelitis after SARS-CoV-2 infection: a case report. *MedRxiv* [Internet]. New York: Cold Spring Harbor; 2020 [Citado 05/05/2020]. Disponible en: <https://doi.org/10.1101/2020.03.16.20035105>

38. Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel S, Griffith B. COVID-19–associated Acute

Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: CT and MRI Features. *Radiology* [Internet]. 2020 [Citado 05/05/2020];295:[aprox. 2 p.]. Disponible en:

<https://dx.doi.org/10.1148/radiol.2020201187>

39. Zhao H, Shen D, Zhou H, Liu J, Chen S. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence?. *Lancet Neurol* [Internet]. 2020 [Citado 05/05/2020];19(5):383-4. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lanneur/article/PIIS1474-4422\(20\)30109-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanneur/article/PIIS1474-4422(20)30109-5/fulltext)

40. Karimi N, Sharifi A, Rouhani N. Frequent Convulsive Seizures in an Adult Patient with COVID-19: A Case Report. *Iran Red Crescent Med J* [Internet]. 2020 [Citado 05/05/2020];22(3):e102828. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.5812/ircmj.102828>

41. Li Y, Wang M, Zhou Y, Chang J, Xian Y, Mao L, *et al.* Acute Cerebrovascular Disease Following COVID-19: A Single center, Retrospective, Observational Study. *SSRN Journal* [Internet]. 2020 [Citado 05/05/2020];29:[aprox. 2 p.]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3550025>

42. Hai Yang W, Xue Lin L. Potential neurological symptoms of COVID-19. *Ther Adv Neurol Disord* [Internet]. 2020 [Citado 05/05/2020];13:1-2. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/1756286420917830>

43. Butowt R, Bilinska K. SARS-CoV-2: Olfaction, Brain Infection, and the Urgent Need for Clinical Samples Allowing Earlier Virus Detection. *ACS Chemical Neuroscience* [Internet]. 2020 [Citado 05/05/2020];11(9):1200-3. Disponible en:



<https://dx.doi.org/10.1021/acschemneuro.0c00172>

44. Vaira LA, Salzano G, Deiana G, De Riu G. Anosmia and ageusia: common findings in COVID-19 patients. *The Laryngoscope* [Internet]. 2020 abr [Citado 05/05/2020];130:[aprox. 2 p.]. Disponible en:

<https://dx.doi.org/10.1002/lary.28692>

45. Mao L, Wang M, Chen S, He Q, Chang J, Hong C, *et al.* Neurological manifestations of hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study. *SSRN Journal* [Internet]. 2020 [Citado 05/05/2020];29:[aprox. 2 p.]. Disponible en:

<https://doi.org/10.1101/2020.02.22.20026500>

46. Nikhra V. Exploring Pathophysiology of COVID-19 Infection: Faux Espoir and Dormant Therapeutic Options. *Int J Clin Virol* [Internet]. 2020 [Citado 05/05/2020];4(1):34-40. Disponible en:

<https://dx.doi.org/10.13140/RG.2.2.16995.09764>

47. Ollarves Carrero MF, Rodríguez Morales AG, Bonilla Aldana DK, Rodríguez Morales A J. Anosmia in a healthcare worker with COVID-19 in Madrid, Spain. *Travel Medicine and Infectious Disease* [Internet]. 2020. [Citado 05/05/2020];33:[aprox. 2 p.]. Disponible en:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101666>

48. Wan S, Xiang Y, Fang W, Zheng Y, Li B, Hu Y, *et al.* Clinical features and treatment of COVID-19 patients in Northeast Chongqing. *J Med Virol* [Internet]. 2020 [Citado 05/05/2020];92:[aprox. 2 p.]. Disponible en:

<https://doi.org/10.1002/jmv.25783>

49. Lechien JR, Chiesa Estomba CM, De Siati DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodríguez A, *et al.* Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* [Internet]. 2020 [Citado 05/05/2020];277:[aprox. 2 p.]. Disponible en:

<https://doi.org/10.1007/s00405-020-05965-1>

50. Serrano JM, Monferrer JC, Ochoa CM, García Gil MF. Lesiones Cutáneas Tipo Perniosis Durante La Epidemia Covid-19. *Anales de Pediatría* [Internet]. 2020 [Citado 05/05/2020];92:[aprox. 2p.]. Disponible en:

<https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.04.018>

51. Singhal TA. Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). *Indian J Pediatr* [Internet]. 2020 [Citado 05/05/2020];87:281-6. Disponible en:

<https://link.springer.com/article/10.1007/s12098-020-03263-6>

52. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: A first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol* [Internet]. 2020 [Citado 05/05/2020];34:[aprox. 2 p.]. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32215952>

53. Morey Olivé M, Espiau M, Mercadal Hally M, Lera Carballo E, García Patos V. Manifestaciones cutáneas en contexto del brote actual de enfermedad por coronavirus 2019. *An Pediatr (Barc)* [Internet]. 2020 May [Citado 05/05/2020];92:[aprox. 2 p.]. Disponible en:

<https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.04.013>

54. Mazzotta F, Troccoli T. Acute acro-ischemia in the child at the time of COVID-19. *Eur J Pediatr*



Dermatol [Internet]. 2020 [Citado 05/05/2020];30:[aprox. 2 p.]. Disponible en: <https://www.ejpd.com/images/acroischema-ENG.pdf>

55. Iglesias Pertuz S, Aroca Martínez G, Vélez Verbel M, Cadena Osorio A, Cadena Bonfanti A, Correa Monterrosa M, *et al.* Reporte de 4 casos COVID-19 hospitalizados en unidad de cuidados intensivos en una institución hospitalaria en Barranquilla, Colombia. Rev Colomb Nefrol [Internet]. 2020 [Citado 05/05/2020];7(Supl

2):[aprox. 25 p.]. Disponible en: <https://revistanefrologia.org/index.php/rcn/article/view/420>

56. Li Z, Wu M, Guo J, Yao J, Liao X. Caution on Kidney Dysfunctions of 2019-nCoV Patients. MedRxiv [Internet]. New York: Cold Spring Harbor; 2020. [Citado 05/05/2020]. Disponible en:

<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.08.20021212v2>

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Contribución de autoría

Todos los autores participamos en la discusión de los resultados y hemos leído, revisado y aprobado el texto final del artículo.

