

COVID-19 non-respiratory symptoms

Oliva Marín, José Eduardo

 José Eduardo Oliva Marín
joseduardoliva67@gmail.com
Instituto Nacional de Salud, El Salvador

Alerta
Ministerio de Salud, El Salvador
ISSN-e: 2617-5274
Periodicidad: Semestral
vol. 4, núm. 2, Esp., 2021
ralerta@salud.gob.sv

Recepción: 30 Julio 2020
Aprobación: 28 Septiembre 2020
Publicación: 21 Mayo 2021

URL: <http://portal.amelica.org/ameli/journal/419/4192171009/>

DOI: <https://doi.org/10.5377/alerta.v4i2.9923>

Citación recomendada: Oliva Marín JE. Sintomatología no respiratoria de COVID-19. Alerta.2021;4(2):61-68. DOI: 10.5377/alerta.v4i2.9923

Resumen: La sintomatología usual de COVID-19 incluye fiebre, dolor de garganta, tos seca, fatiga, dolores musculares, anosmia e hipogeusia. Al desarrollar neumonía los pacientes usualmente presentan disnea. La sintomatología atípica de la enfermedad, la cual es basta, no se ha narrado ampliamente. Esta incluye sintomatología del sistema nervioso, como agitación, confusión e incluso convulsiones; de aparato ocular, como la conjuntivitis y la epífora; del sistema auditivo, como la sordera neurosensorial. La piel también se ve comprometida, con hallazgos como el eritema con vesículas o pústulas (pseudo eritema pernio o pseudo-sabañones), otras erupciones vesiculares, lesiones urticariales, erupciones maculopapulares y la livedo o necrosis; del sistema cardíaco, como el daño agudo al miocardio y las arritmias; del sistema gastrointestinal, como las náuseas, el vómito y la diarrea. El hecho epidemiológico importante que el 50 % de los individuos con diarrea excretan al virus en sus heces, es un problema de salud pública. Otras áreas corporales afectadas son: el sistema renal, donde del 3 al 44 % de los individuos con neumonía grave por COVID-19 presentan daño renal agudo; el sistema hematológico, el cual presenta un estado de hipercoagulabilidad que pone en riesgo de trombosis a los pacientes con neumonía por COVID-19 y finalmente, el síndrome inflamatorio multisistémico en niños.

Palabras clave: Infecciones por coronavirus, confusión, miocarditis, coagulación intravascular diseminada.

Abstract: The usual symptoms of COVID-19 include fever, sore throat, dry cough, fatigue, muscle aches, anosmia, and hypogeusia. If pneumonia occurs, patients usually develop dyspnea. The atypical symptomatology of the disease, which is plenty, has not been widely narrated. This includes symptoms of the nervous system, such as agitation, confusion and even seizures, the eye, with conjunctivitis and epiphora, and the auditory system, with sensorineural hearing loss. The skin is also compromised, with findings such as erythema with vesicles or pustules (erythema pernio-like or pseudo-chilblains), other vesicular eruptions, urticarial lesions, maculopapular eruptions and livedo or necrosis; the cardiac system, with acute myocardial damage and arrhythmias, and the gastrointestinal tract, with nausea, vomiting, and diarrhea. The epidemiological fact, that 50 % of individuals with diarrhea excrete the virus in their feces, is of public health concern. Other corporal areas involved are the renal system, 3 to 44 % of individuals with severe COVID-19 pneumonia present acute kidney damage; the hematological system, which presents a state of hypercoagulability that puts

patients with COVID-19 pneumonia at risk of thrombosis, and finally, the multisystemic inflammatory syndrome in children.

Keywords: Coronavirus infections, confusion, myocarditis, disseminated intravascular coagulation.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19, por sus siglas en inglés) es principalmente una enfermedad respiratoria. Sin embargo, la infección por el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2, por sus siglas en inglés) no se limita al sistema respiratorio; también pueden verse afectados otros órganos. Las COVID-19 nonrespiratory symptoms Citación recomendada: Oliva Marín JE. Sintomatología no respiratoria de COVID-19. Alerta.2021;4(2):61-68. DOI: 10.5377/alerta.v4i2.9923 Recibido: 30 de julio de 2020 Aceptado: 28 de septiembre de 2020 Publicado: 21 de mayo de 2021 Contribución de autoría: JEOM: autoría completa. Conflicto de intereses: El autor declara no tener ningún tipo de conflicto de interés en el estudio. ACCESO ABIERTO Alerta. 2021;4(2):61-68. Sintomatología no respiratoria de COVID-19 62 anomalías neurológicas, las manifestaciones cardíacas, las complicaciones gastrointestinales, las afecciones endocrinológicas, la disfunción hepática, la disfunción renal y las manifestaciones hematológicas, se encuentran entre los hallazgos extra pulmonares reportados ¹.

Los mecanismos clave que pueden tener un papel en la fisiopatología de las manifestaciones extra pulmonares de la infección por el SARS-CoV-2 incluyen: toxicidad viral directa, daño de las células endoteliales y trombo inflamación, desregulación de la respuesta inmune y del sistema renina-angiotensina-aldosterona².

Teniendo en cuenta el amplio espectro de manifestaciones clínicas y la creciente carga mundial de la COVID-19, es premiante aumentar la capacidad de diagnóstico del personal médico alrededor del mundo. Este artículo reúne las manifestaciones extra pulmonares de la COVID-19; enfermedad que se está convirtiendo en la nueva gran simuladora¹.

DISCUSIÓN DE LA TEMÁTICA

Manifestaciones neurológicas

Hasta julio de 2020 se habían reportado 93 casos de encefalopatía, 8 casos de encefalitis y 19 casos de síndrome de Guillain-Barré, asociados a COVID-19. Se ha detectado SARS-CoV-2 en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de algunos pacientes. La anosmia y la hipogeusia son comunes y pueden ocurrir en ausencia de otras características clínicas³.

La enfermedad cerebrovascular aguda también se está presentando como una complicación importante. Estudios de cohorte reportan accidentes cerebrovasculares en el 2 – 6 % de los pacientes hospitalizados con COVID-19. Hasta el momento, se han descrito 96 pacientes con ictus, presentando eventos vasculares en el contexto de un estado de hipercoagulabilidad proinflamatorio, con proteína C reactiva, dímero D y ferritina, elevados³.

Helms *et al.*⁴, de marzo a abril de 2020, evaluaron los hallazgos neurológicos de 58 pacientes manejados en unidades de cuidados intensivos (UCI) con neumonía por COVID-19. Hallazgos neurológicos fueron reportados en 8 pacientes (14 %) a su ingreso a UCI (antes del tratamiento) y en 39 pacientes (67 %) cuando la sedación y el bloqueo neuromuscular fueron suspendidos. Se detectó agitación en 40 pacientes (69 %) y

confusión en 26 pacientes (45 %) al suspender el bloqueo neuromuscular. Se observaron signos difusos del tracto córtico espinal con reflejos tendinosos aumentados, clonus de tobillo y reflejos plantares extensores bilaterales, en 39 pacientes (67 %). De los pacientes que fueron dados de alta, 15 de 45 (33 %), desarrollaron a corto plazo un síndrome neurológico que consistió en: falta de atención, desorientación o movimientos mal ejecutados en respuesta al comando cerebral.

Eliézer *et al.*⁵ publicaron en abril 2020, un caso donde el síntoma principal presentado por una paciente de 40 años, infectada por SARS-CoV-2, fue una repentina y completa pérdida del olfato sin obstrucción nasal. No hubo disgeusia; la paciente no informó cambios en la percepción de lo salado, dulce, agrio o amargo. Unos días antes de la anosmia, ella experimentó tos seca asociada con cefalea y mialgia. La tomografía axial computarizada de la cavidad nasal mostró inflamación bilateral con obstrucción de las hendiduras olfativas, lo cual se confirmó con una resonancia magnética. Este fue el primer informe de un paciente con COVID-19 que presentó anosmia como signo predominante de la enfermedad. Se ha observado que la anosmia, con o sin disgeusia, se manifiesta tempranamente en la evolución de COVID-19⁶.

Song *et al.*⁷ reportaron en enero de 2021, la capacidad del SARS-CoV-2 de infectar los tejidos neuronales, tanto en humanos como en ratones. Sus resultados sugieren que el cerebro es un sitio de alto potencial de replicación para el SARS-CoV-2 y que los síntomas neurológicos asociados con COVID-19, pueden estar relacionados a la invasión viral directa al sistema nervioso central.

Manifestaciones oculares

Las posibles teorías acerca de cómo se infectan los ojos incluyen: inoculación directa de los ojos con microgotas respiratorias o partículas virales en aerosoles, migración desde la nasofaringe a través de conducto naso lagrimal e incluso, la infección de la glándula lagrimal por vía hematógena⁸.

Las manifestaciones oculares de COVID-19 son, en general, raras. Guan *et al.*⁹ informaron en enero de 2020, que nueve pacientes (0,8 %) de un total de 1099, tratados en 552 hospitales de 30 provincias chinas, presentaron conjuntivitis. Wu *et al.*¹⁰ informaron en marzo de 2020, síntomas oculares en 12 (31,6 %) de 38 pacientes hospitalizados con COVID-19 en la provincia de Hubei, China. Estos 12 pacientes presentaron hiperemia conjuntival (3 pacientes), quemosis (7 pacientes), epífora (7 pacientes) o aumento de las secreciones oculares (7 pacientes). Un paciente que tenía epífora la presentó como el primer síntoma de su cuadro clínico. Los DOI: 10.5377/alerta.v4i2.9923 Oliva Marín JE 63 pacientes con síntomas oculares tenían mayores recuentos de glóbulos blancos y neutrófilos, así como niveles más altos de proteína C reactiva, procalcitonina y lactato deshidrogenasa, en comparación con pacientes sin anomalías oculares.

Chen *et al.*¹¹, en abril de 2020, reportaron el caso de un hombre de 30 años con COVID-19 y conjuntivitis aguda bilateral, que ocurrió 13 días después del inicio de la enfermedad. Se le realizaron hisopados conjuntivales para detectar SARS-CoV-2, los cuales resultaron positivos. El examen con lámpara de hendidura mostró una conjuntivitis folicular aguda bilateral.

Daruich *et al.*¹², en abril de 2020, reportaron el caso de un hombre de 27 años que consultó por telemedicina debido a una sensación de cuerpo extraño y enrojecimiento del ojo izquierdo. Presentaba edema unilateral de párpados e hiperemia conjuntival moderada. Unas horas después, el paciente experimentó dolor de cabeza intenso y desarrolló fiebre, tos y disnea grave. El hisopado nasofaríngeo resultó positivo a SARS-CoV-2. Este caso demuestra que la conjuntivitis puede ser la primera manifestación de COVID-19.

Manifestaciones auditivas

Sriwijitalai *et al.*¹³ reportaron en abril de 2020, el caso de una mujer de edad avanzada, con pérdida auditiva neurosensorial durante la evolución de una infección por SARS-CoV-2. Fue el primer informe sobre el vínculo entre COVID-19 y la pérdida auditiva.

Mustafa *et al.*¹⁴ reportaron en abril de 2020, que los umbrales de tonos puros de alta frecuencia fueron significativamente peores en un grupo de pacientes asintomáticos SARS-CoV-2 positivos que en el grupo control. Concluyeron que COVID-19 podría tener efectos nocivos sobre las funciones de las células ciliadas cocleares, aun en pacientes asintomáticos, y que el mecanismo de estos efectos requiere mayor investigación.

Manifestaciones orales

Chaux-Bodard *et al.*¹⁵, en abril 2020, reportaron a una paciente femenina de 45 años SARS-CoV-2 positiva, que presentó una lesión eritematosa macular en el dorso de la lengua. En 24 horas evolucionó a una úlcera irregular y asintomática. Esta se acompañó solo de astenia leve y a los diez días, curó completamente sin dejar cicatriz. Esta úlcera irregular inició como una lesión macular eritematosa, que podría ser explicada por un fenómeno de vasculitis, característico de la fisiopatología de COVID-19.

Manifestaciones cutáneas

Galván *et al.*^{16,17} publicaron en abril de 2020, una clasificación de manifestaciones cutáneas de COVID-19 tras evaluar una serie de 375 paciente en España. El consenso, después de la revisión de las imágenes, condujo a la descripción de cinco patrones clínicos de manifestaciones cutáneas en COVID-19: eritema con vesículas o pústulas (pseudo eritema pernicio o pseudo-sabañones)^{16,18} (Figura 1), otras erupciones vesiculares, lesiones urticarianas generalizadas (Figura 2), erupciones maculopapulares y la livedo o necrosis (Figura 3).

Manifestaciones cardíacas

COVID-19 puede provocar afectación cardíaca y lesiones a través de los siguientes mecanismos: (1) lesión indirecta debido al aumento de las citocinas y la respuesta inmunoinflamatoria; (2) invasión directa de los cardiomiocitos por el SARS-CoV-2; y (3) daño respiratorio causado por el virus desarrollando hipoxia, que conduce a estrés oxidativo y lesión a los cardiomiocitos^{19,20}. Entre los pacientes con COVID-19, la prevalencia de enfermedad cardiovascular es alta: > 7 % de los pacientes experimentan lesiones miocárdicas; 22 % si se trata de pacientes críticos²¹.

La lesión aguda del miocardio (LAM) es común en COVID-19, especialmente en hombres adultos, donde es considerada como un indicador de riesgo para pronóstico. La LAM es detectada por niveles altos en suero de proteína C reactiva, creatina quinasa y troponinas. Los individuos afectados a menudo tienen antecedentes de enfermedades crónicas como diabetes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hipertensión y enfermedad coronaria. La LAM también se asocia con una mayor estancia hospitalaria. Los pacientes críticos tienen una mayor probabilidad de LAM, la cual se asocia, a la vez, con malos resultados y un mayor riesgo de mortalidad hospitalaria¹⁹.

No solo el miocardio puede verse afectado en COVID-19. Inciardi *et al.*²², en marzo de 2020, reportaron el caso de una mujer 53 años, por lo demás sana. Se presentó al departamento de emergencia con fatiga marcada, con historia de fiebre y tos seca la semana anterior. Se encontraba afebril pero hipotensa; el

electrocardiograma mostró elevación difusa del segmento ST. En la radiografía de tórax no se identificaron hallazgos patológicos. No hubo evidencia de enfermedad coronaria obstructiva en la angiografía coronaria. Ante el contexto de COVID-19, se le realizó un hisopado nasofaríngeo con un resultado positivo para SARS-CoV-2. La resonancia magnética cardíaca mostró un aumento del espesor de la pared ventricular con hipocinesia biventricular difusa, especialmente en los segmentos apicales, y una grave disfunción ventricular izquierda (fracción de eyección ventricular izquierda del 35 %). Además, se evidenció un derrame pericárdico circunferencial, más notable alrededor de las cavidades cardíacas derechas. Todos estos hallazgos fueron consistentes con una miopericarditis.

El sistema eléctrico del corazón también se ve afectado por el SARS-CoV-2. Los problemas electrofisiológicos se reconocen cada vez más como una manifestación de la enfermedad. Wang *et al.*²³ reportaron en febrero de 2020 que, de una serie de 36 casos de neumonía grave por COVID-19, 16 pacientes (44,4 %) presentaron arritmias. Kochav *et al.*²⁴ reportaron en mayo de 2020, los siguientes tipos de arritmias en pacientes con COVID-19: bloqueo atrio ventricular de alto grado, fibrilación atrial y taquicardia ventricular polimórfica.

Manifestaciones gastrointestinales y hepáticas

Aproximadamente el 10 % de los pacientes con COVID-19 puede presentar solo síntomas gastrointestinales. Los síntomas digestivos más comunes son anorexia, náuseas, vómitos y diarrea. Las transaminasas están elevadas en una proporción sustancial de pacientes, aunque en general solo ligeramente²⁵. Los pacientes con infección grave por SARS-CoV-2 tienen mayor riesgo de desarrollar signos y síntomas gastrointestinales, así como daño hepático²⁶. Cabe destacar que el primer caso de COVID-19 confirmado en los Estados Unidos reportó una historia de dos días de náuseas y vómitos al ingreso y luego una evacuación diarreica en el hospital durante el día dos. La RT-PCR del hisopado faríngeo y la muestra de heces resultaron positivas²⁷.

Xiao *et al.*²⁸ en febrero de 2020, reportaron que de 73 pacientes hospitalizados por COVID-19 en China, 39 (53,4 %) resultaron positivos para SARS-CoV-2 en las heces, incluso después de la eliminación del virus del tracto respiratorio. Resultados similares en Singapur, mostraron que el 50 % de los pacientes con COVID-19 tenían virus detectables en sus heces²⁹. La presencia del SARS-CoV-2 en heces y la detección del virus en la mucosa intestinal, sugieren que los síntomas entéricos podrían ser causados por la invasión directa a los enterocitos que expresan ECA 2 y que el tracto gastrointestinal puede ser una vía alterna de infección³⁰.

Perez *et al.*³¹, en julio de 2020, reportaron 2 casos de hepatitis aguda con ictericia y colestasis, sin obstrucción biliar, asociadas a infección por SARS-CoV-2. Ambos adolescentes carecían de otras características clínicas de COVID-19, presentando un curso leve de la enfermedad.

Manifestaciones endocrinológicas

La expresión de los receptores ECA 2 en el páncreas exocrino y en las células de los islotes, orientan a que el páncreas es susceptible al SARS-CoV-2³². Wang *et al.*³³ reportaron en julio de 2020 lesiones pancreáticas en el 17% de 52 pacientes con COVID-19. Chee *et al.*³⁴ y Heaney *et al.*³⁵ reportaron en abril y noviembre de 2020, respectivamente, el desarrollo de diabetes mellitus y cetoacidosis diabética en pacientes con infección por SARS-CoV-2.

Lo anterior sugiere citotoxicidad directa de las células beta o bien, una reacción inmune no regulada dentro del páncreas. Se ha reportado hiperglucemia en pacientes con COVID-19³⁶. No hay que perder de vista que los glucocorticoides que se utilizan en cualquier patología, incluyendo COVID-19, pueden provocar

hiperglucemia³⁷. A la vez, esta puede desarrollarse como una alteración en el metabolismo de la glucosa, secundaria al estrés ocasionado por la enfermedad³⁸

Manifestaciones renales

Los primeros informes en China y Nueva York reportaron que del 3-5 % de los pacientes hospitalizados con COVID-19, presentaban daño renal agudo^{39,40}. Con la evolución de la pandemia se han detectado más casos de COVID-19 que desarrollan daño renal agudo y en las autopsias correspondientes, se han encontrado hallazgos inequívocos de compromiso renal (lesión tubular aguda)⁴¹. En un estudio retrospectivo llevado a cabo en China por Pei *et al.*⁴², publicado en junio de 2020, 35 (10,5 %) de 333 pacientes con neumonía por COVID-19 desarrollaron daño renal agudo. En este estudio, los pacientes con daño renal presentaron mayor mortalidad (11,2 %) en comparación con los pacientes sin afectación renal (1,2 %).

Manifestaciones sanguíneas

COVID-19 es una infección sistémica que afecta de manera particular e implacable al sistema hematopoyético y a la hemostasia. La hipercoagulabilidad es frecuente en los pacientes hospitalizados con COVID-19. Se obtienen frecuentemente niveles elevados de dímero-D; su aumento progresivo durante la trayectoria de la enfermedad se asocia a gravedad. Otras coagulopatías, como la trombocitopenia grave, el aumento de los productos de degradación de la fibrina, la prolongación de los tiempos de protrombina y tiempo parcial de tromboplastina activada, conducen a una coagulación intravascular diseminada que amenaza la vida. Estas requieren cuidado constante y acciones terapéuticas ágiles, acordes a cada caso. Los pacientes que cursan con COVID-19, sea esta moderada o grave, se encuentran en riesgo de presentar tromboembolismos venosos; por lo que una tromboprofilaxis farmacológica temprana y prolongada, con heparina de bajo peso molecular, es recomendable⁴³.

Síndrome inflamatorio multisistémico en niños y adolescentes con COVID-19

A finales de abril de 2020, informes de Europa y América del Norte describieron casos de niños y adolescentes que requirieron atención en unidades de cuidados intensivos por una afección inflamatoria multisistémica con algunas características similares a las de la enfermedad de Kawasaki y el síndrome de choque tóxico. Se trataba de una enfermedad aguda acompañada de una respuesta hiperinflamatoria que conducía a insuficiencia multiorgánica y choque⁴⁴. Se le denominó síndrome inflamatorio multisistémico en niños y adolescentes con COVID-19, por la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁴⁵ y síndrome inflamatorio multisistémico en niños (MIS-C, por sus siglas en inglés) por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de Atlanta (CDC)⁴⁶.

La OMS desarrolló en mayo de 2020 una definición preliminar de caso para MIS-C⁴⁵ (Tabla 1). Los criterios diagnósticos que se incluyen en ella contienen características clínicas y de laboratorio, siendo útiles para identificar casos tanto sospechosos como confirmados.

CONCLUSIONES

Aparte de la fiebre y la sintomatología respiratoria, la infección por SARS-CoV-2 frecuentemente causa manifestaciones extra pulmonares, afectando los sistemas neurológico, cardíaco, gastrointestinal,

hepatobiliar, endocrinológico, renal, hematológico y cutáneo, así como los ojos, oído, nariz y boca. Los niños y adolescentes han mostrado una condición caracterizada por un síndrome hiperinflamatorio que conduce a insuficiencia multiorgánica y choque.

Dado que el receptor ECA 2, la puerta de entrada para el SARS-CoV-2, se expresa en múltiples tejidos extrapulmonares, el daño tisular viral directo es un mecanismo plausible de lesión. Además, el daño endotelial, la trombo inflamación y la desregulación de la respuesta inmune, podrían contribuir a las manifestaciones extrapulmonares de COVID-19.



FIGURA 1

Pseudo-sabañon leve en el primer ortejo. (dedos COVID)

Chaux-Bodard AG. Oral manifestation of Covid-19 as an inaugural symptom? J Oral Med Oral Surg. 2020;26:18.
DOI: 10.1051/mbcb/2020011. No hubo modificaciones. <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0>



FIGURA 2
Lesiones urticarianas

Manifestaciones cutáneas en contexto del brote actual de enfermedad por coronavirus 2019. *An Pediatr Barc.* 2020;92(6):374-75.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.04.013>. No hubo modificaciones. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>



FIGURA 3

Livedo reticularis transitorio

Iviensan M. A dermatologic manifestation of COVID-19: transient livedo reticularis. Mendeley Data, V1. 2020. DOI: 10.17632/kgb87k7863.1 No hubo modificaciones. <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

TABLA 1
Definición preliminar de caso/OMS/ síndrome inflamatorio
multisistémico en niños y adolescentes con COVID-19

Niños y adolescentes de 0 a 19 años con fiebre ≥ 3 días MÁS dos de los siguientes:	
1.	Erupción o conjuntivitis no purulenta bilateral o signos de inflamación mucocutánea (oral, manos o pies)
2.	Hipotensión o shock
3.	Características de disfunción miocárdica, pericarditis, valvulitis o anomalías coronarias (incluidos los hallazgos de ECO o troponina / NT-proBNP elevados)
4.	Evidencia de coagulopatía (por TP, TPTa y dímero-D elevados)
5.	Problemas gastrointestinales agudos (diarrea, vómitos o dolor abdominal)
Y	Marcadores de inflamación elevados como VES, PCR o procalcitonina
Y	Ninguna otra causa microbiana obvia de inflamación, incluyendo sepsis bacteriana y los síndromes de choque estafilocócico o estreptocócico
Y	Evidencia de COVID-19 (RT-PCR o serología positiva), o probable contacto con COVID-19

World Health Organization. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19. 2020. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Behzad S. Extrapulmonary manifestations of COVID-19: radiologic and clinical overview. *Clinical Imaging*. 2020;66:35-41. DOI: 10.1016/j.clinimag.2020.05.013
- Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med*. 2020;26:1017–1032. DOI: 10.1038/s41591-020-0968-3
- Ellul M. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol*. 2020; 19(9):767-783. DOI: 10.1016/S1474-4422(20)30221-0

4. 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*. 2020; 382(23):2268–70. DOI: 10.1056/NEJMc2008597
5. Eliezer M, Hautefort C, Hamel A-L, Verillaud B, Herman P, Houdart E, et al. Sudden and complete olfactory loss function as a possible symptom of COVID-19. *JAMA*. 2020. DOI: 10.1001/jamaoto.2020.0832
6. Xydakis MS, Dehgani-Mobaraki P, Holbrook EH, Geisthoff UW, Bauer C, Hautefort C, et al. Smell and taste dysfunction in patients with COVID-19. *Lancet Infect Dis*. 2020. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30293-0
7. Song E. Neuroinvasion of SARS-CoV-2 in human and mouse brain. *J Exp Med*. 2021;218(3):1-18. DOI: 10.1084/jem.20202135
8. Seah I, Agrawal R. Can the coronavirus disease 2019 (COVID-19) affect the eyes? A review of coronaviruses and ocular implications in humans and animals. *Ocul Immunol Inflamm*. 2020;28(3):391–5. DOI: 10.1080/09273948.2020.1738501
9. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708–20. DOI: 10.1056/NEJMoA2002032
10. Wu P, Duan F, Luo C, Liu Q, Qu X, Liang L, et al. Characteristics of ocular findings of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China. *JAMA Ophthalmol*. 2020;138(5):575. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2020.1291
11. Chen L, Liu M, Zhang Z, Qiao K, Huang T, Chen M, et al. Ocular manifestations of a hospitalized patient with confirmed 2019 novel coronavirus disease. *Br J Ophthalmol*. 2020;104(6):748–51. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2020-316304
12. Daruich A, Martin D, Bremond-Gignac D. Ocular manifestation as first sign of coronavirus disease 2019 (COVID-19): interest of telemedicine during the pandemic context. *J Fr Ophthalmol*. 2020;43(5):389–91. DOI: 10.1016/j.jfo.2020.04.002
13. Sriwijitalai W. Hearing loss and COVID-19: a note. *Am J Otolaryngol*. 2020; 41(3):102473. DOI: 10.1016/j.amjoto.2020.102473
14. Mustafa MWM. Audiological profile of asymptomatic COVID-19 PCR-positive cases. *Am J Otolaryngol*. 2020;41(3):102483. DOI:10.1016/j.amjoto.2020.102483
15. Chaux-Bodard AG, Deneuve S, Desoutter A. Oral manifestation of COVID-19 as an inaugural symptom? *J Oral Med Oral Surg*. 2020;26(2):18. DOI: 10.1051/mbcb/2020011
16. Galván C. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *Br J Dermatol*. 2020;183(1):71-77. DOI: 10.1111/bjd.1916318
17. Galvan C. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. Supplementary material: photographic atlas. *Br J Dermatol*. 2020. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/action/downloadSupplement?doi=10.1111%2Fbjd.19163&file=bjd19163-sup-0001-SupinfoS1.pdf>
18. Monte Serrano J. Perniosis-like skin lesions during the COVID-19 epidemic. *An Pediatr*. 2020;92(6):378-380. DOI: 10.1016/j.anpedi.2020.04.018
19. Tahir F, Bin Arif T, Ahmed J, Malik F, Khalid M. Cardiac manifestations of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a comprehensive review. *Cureus*. 2020. DOI: 10.7759/cureus.8021
20. Tan W, Aboulhosn J. The cardiovascular burden of coronavirus disease 2019 (COVID-19) with a focus on congenital heart disease. *Int J Cardiol*. 2020; 309:70–7. DOI: 10.1016/j.ijcard.2020.03.063
21. Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, Sayer G, Griffin JM, Masoumi A, et al. COVID-19 and cardiovascular disease. *Circulation*. 2020;141(20):1648–55. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046941
22. Inciardi RM, Lupi L, Zacccone G, Italia L, Raffo M, Tomasoni D, et al. Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1096
23. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020; 323(11):1061–9. DOI: 10.1001/jama.2020.1585

24. Kochav SM, Coromilas E, Nalbandian A, Ranard LS, Gupta A, Chung MK, et al. Cardiac arrhythmias in COVID-19 infection. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2020;13(6). DOI: 10.1161/CIRCEP.120.008719
25. Agarwal A, Chen A, Ravindran N, To C, Thuluvath PJ. Gastrointestinal and liver manifestations of COVID-19. *J Clin Exp Hepatol.* 2020;10(3):263–5. DOI: 10.1016/j.jceh.2020.03.001
26. Mao R, Qiu Y, He J-S, Tan J-Y, Li X-H, Liang J, et al. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020; 5(7):667–78. DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30126-6
27. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, Lofy KH, Wiesman J, Bruce H, et al. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *N Engl J Med.* 2020; 382(10):929–36. DOI: 10.1056/NEJMoa2001191
28. Xiao F, Tang M, Zheng X, Liu Y, Li X, Shan H. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology.* 2020;158(6):1831-1833. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.02.055
29. Ong J, Young BE, Ong S. COVID-19 in gastroenterology: a clinical perspective. *Gut.* 2020;69(6):1144–5. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-321051
30. Ng SC, Tilg H. COVID-19 and the gastrointestinal tract: more than meets the eye. *Gut.* 2020; 69(6):973–4. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-321195
31. Perez A. Presentation of severe acute respiratory syndrome-coronavirus 2 infection as cholestatic jaundice in two healthy adolescents. *J Pediatr.* 2020;226:278-280. DOI: 10.1016/j.jpeds.2020.07.054
32. Liu F, Long X, Zou W, Fang M, Wu W, Li W, et al. Highly ACE2 expression in pancreas may cause pancreas damage after SARS-CoV-2 infection. *medRxiv.* 2020. DOI: 10.1101/2020.02.28.20029181
33. Wang F, Wang H, Fan J, Zhang Y, Wang H, Zhao Q. Pancreatic injury patterns in patients with COVID19 pneumonia. *Gastroenterology.* 2020;159:36770. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.03.055
34. Chee YJ, Ng SJH, Yeoh E. Diabetic ketoacidosis precipitated by Covid19 in a patient with newly diagnosed diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;164:108166. DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108166
35. Heaney AI, Griffin GD, Simon EL. Newly diagnosed diabetes and diabetic ketoacidosis precipitated by COVID-19 infection. *Am J Emerg Med.* 2020:S07356757(20)304885. DOI: 10.1016/j.ajem.2020.05.114
36. Iacobellis G, Penaherrera CA, Bermudez LE, Bernal Mizrahi E. Admission hyperglycemia and radiological findings of SARS-CoV-2 in patients with and without diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;164:108185. DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108185
37. Kwon S, Hermayer KL, Hermayer K. Glucocorticoid induced hyperglycemia. *Am J Med Sci.* 2013;345:2747. DOI: 10.1097/MAJ.0b013e31828a6a01
38. Chinsky K. The evolving paradigm of hyperglycemia and critical illness. *Chest.* 2004;126:6746. DOI: 10.1378/chest.126.3.674
39. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int.* 2020;97(5):829–38. DOI: 10.1016/j.kint.2020.03.005
40. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA.* 2020;323(20):2052. DOI: 10.1001/jama.2020.6775
41. Santoriello D. Postmortem kidney pathology findings in patients with COVID-19. *J Am Soc Nephrol.* 2020;31(9):2158-2167; DOI: 10.1681/ASN.2020050744
42. Pei G, Zhang Z, Peng J, Liu L, Zhang C, Yu C, et al. Renal involvement and early prognosis in patients with COVID-19 pneumonia. *J Am Soc Nephrol.* 2020;31(6):1157–65. DOI: 10.1681/ASN.202003027643. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, Kastiris E, Sergeantanis TN, Politou M, et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol.* 2020;95(7):834–47. DOI: 10.1002/ajh.25829
43. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, Kastiris E, Sergeantanis TN, Politou M, et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol.* 2020;95(7):834–47. DOI: 10.1002/ajh.25829

44. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet*.2020;23;395(10237):1607-1608. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31094-1
45. World Health Organization. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19. 2020.Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>
46. Centers for Disease Control and Prevention. Health Alert Network (HAN). Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with coronavirus disease 2019 (COVID-19). Disponible en: <https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp>