UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

MANIFESTACIONES EXTRAPULMONARES ASOCIADAS A SARS-CoV-2 EN PACIENTES ADULTOS HOSPITALIZADOS EN FASE AGUDA A NIVEL MUNDIAL

MONOGRAFÍA

Presentada a la Honorable Junta Directiva de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala

Henry André Pineda Navichoque
Emerson David Vivar Valdéz

Médico y Cirujano

Guatemala, octubre 2022

USAC TRICENTENARIA

COORDINACIÓN DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN
-COTRAG-

El infrascrito Decano y la Coordinadora de la Coordinación de Trabajos de Graduación –COTRAG-, **de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala**, hacen constar que los estudiantes:

1. HENRY ANDRÉ PINEDA NAVICHOQUE 201500265 2985466200101
2. EMERSON DAVID VIVAR VALDÉZ 201600804 2817812142205

Cumplieron con los requisitos solicitados por esta Facultad, previo a optar al título de Médico y Cirujano en el grado de licenciatura, habiendo presentado el trabajo de graduación en modalidad de monografía, titulado:

MANIFESTACIONES EXTRAPULMONARES ASOCIADAS A SARS-CoV-2 EN PACIENTES ADULTOS HOSPITALIZADOS EN FASE AGUDA A NIVEL MUNDIAL

Trabajo asesorado por el Dr. William Alejandro Recinos Reyes y, revisado por la Dra. Claudia Milagro Wong Taracena de Liu, quienes avalan y firman conformes. Por lo anterior, se emite, firma y sella la presente:

ORDEN DE IMPRESIÓN

En la Ciudad de Guatemala, el veinticuatro de octubre del año dos mil veintidós

USAC TRICENTENARIA
COORDINACION DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN -COTRAG-

Dra. Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
Dr. Jorge Fernando Orellana Oliva
DECANO

Dr. Jorge Fernando Orellana Oliva. PhD
Decano

eavs
O.I.127-22
49_22MCOGG

COORDINACIÓN DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN
-COTRAG-

La infrascrita Coordinadora de la COTRAG **de la Facultad de Ciencias Médicas, de la Universidad de San Carlos de Guatemala**, HACE CONSTAR que los estudiantes:

1. HENRY ANDRÉ PINEDA NAVICHOQUE 201500265 2985466200101
2. EMERSON DAVID VIVAR VALDÉZ 201600804 2817812142205

Presentaron el trabajo de graduación en modalidad de monografía, titulado:

MANIFESTACIONES EXTRAPULMONARES ASOCIADAS A SARS-CoV-2 EN PACIENTES ADULTOS HOSPITALIZADOS EN FASE AGUDA A NIVEL MUNDIAL

El cuál ha sido revisado y aprobado por el **Dr. César Oswaldo García García,** profesor de la COTRAG y, al establecer que cumple con los requisitos solicitados, se les **AUTORIZA** continuar con los trámites correspondientes para someterse al Examen General Público. Dado en la Ciudad de Guatemala, el veinticuatro de octubre del año dos mil veintidós.

"ID Y ENSEÑAD A TODOS"

USAC TRICENTENARIA
COORDINACION DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN -COTRAG-

Dra. Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora

eavs
49_22MCOGG

USAC TRICENTENARIA

COORDINACIÓN DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN
-COTRAG-

Guatemala, 24 de octubre del 2022

Doctora
Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora de la COTRAG
Presente

Le informamos que nosotros:

1. HENRY ANDRÉ PINEDA NAVICHOQUE
2. EMERSON DAVID VIVAR VALDÉZ

Presentamos el trabajo de graduación titulado:

MANIFESTACIONES EXTRAPULMONARES ASOCIADAS A SARS-CoV-2 EN PACIENTES ADULTOS HOSPITALIZADOS EN FASE AGUDA A NIVEL MUNDIAL

Del cual el asesor y la revisora se responsabilizan de la metodología, confiabilidad y validez de los datos, así como de los resultados obtenidos y de la pertinencia de las conclusiones y recomendaciones propuestas.

FIRMAS Y SELLOS PROFESIONALES

Asesor:
Dr. William Alejandro Recinos Reyes

Dr. William A. Recinos R.
Msc. Medicina Interna
Col. 18,142

Revisora:

Dra. Claudia Milagro Wong Taracena de Liu
Registro de personal: 20030265

Dra. Claudia Milagro Wong Taracena
Médica y Cirujana
Maestría en Salud Pública
con Énfasis en Epidemiología
Colegiado # 10,259

49_22MCOGG
eavs

DEDICATORIA

A **Dios,** por el regalo sagrado de la vida, el don de la sabiduría y la virtud de guiarnos en cada momento preciso de formación académica y profesional. A **nuestros padres,** por ser la base fundamental de nuestra vida, por su esfuerzo, dedicación, amor y fortaleza en cada momento de nuestra carrera. A **nuestras familias,** por su apoyo incondicional durante el trayecto de este camino profesional, sobre todo, a los seres amados que nos siguen desde el cielo, sintiéndose muy orgullosos de nuestros logros. A **nuestros amigos,** por formar parte de la familia, con sus consejos, guía y apoyo durante el camino para lograr este éxito académico.

Una mención especial al **Dr. Eswin Eduardo Navichoque Arévalo** por la motivación que siempre entregó en esta prestigiosa profesión. –Henry André Pineda Navichoque–

AGRADECIMIENTOS

En primera instancia a **Dios**, por darnos motivación, sabiduría y salud en el trayecto de este camino profesional. Manifestamos con gran regocijo nuestro agradecimiento a la gloriosa **Universidad de San Carlos de Guatemala,** por la valiosa oportunidad de formación profesional, por el aprendizaje que nos ayudará a ejercer de manera ética y sabia a la población guatemalteca, como personas responsables y conscientes de las necesidades de nuestro país. De manera muy valiosa expresamos nuestro gran agradecimiento a nuestro asesor **Dr. William Alejandro Recinos Reyes** y a nuestra revisora **Dra. Claudia Milagro Wong Taracena de Liu,** por su excelencia profesional, sus conocimientos y apoyo incondicional en el desarrollo de este trabajo monográfico.

ÍNDICE

Prólogo

Introducción i

Objetivos iv

Métodos y técnicas v

Contenido temático

Capítulo 1. SARS-CoV-2/COVID-19 1

Capítulo 2. Manifestaciones cardiovasculares y trombóticas 17

Capítulo 3. Manifestaciones neurológicas 29

Capítulo 4. Manifestaciones gastrointestinales y hepatobiliares 38

Capítulo 5. Manifestaciones dermatológicas 47

Capítulo 6. Análisis 60

Conclusiones 71

Recomendaciones 76

Referencias bibliográficas 77

Anexos 112

DE LA RESPONSABILIDAD DEL TRABAJO DE GRADUACIÓN

El autor o autores es o son los únicos responsables de la originalidad, validez científica, de los conceptos y de las opiniones expresadas en el contenido del trabajo de graduación.

Su aprobación en ningún momento o de manera alguna implica responsabilidad para la Coordinación de Trabajos de Graduación -COTRAG-, la Facultad de Ciencias Médicas y para la Universidad de San Carlos de Guatemala -USAC-.

Si se llegara a determinar y comprobar que se incurrió en el delito de plagio u otro tipo de fraude, el trabajo de graduación será anulado y el autor o autores deberá o deberán someterse a las medidas legales y disciplinarias correspondientes, tanto de la Facultad, de la Universidad y otras instancias competentes involucradas..

PRÓLOGO

Esta investigación monográfica fue elaborada con la finalidad de establecer la información actualizada y de base sólida sobre las manifestaciones extrapulmonares asociadas a SARS-CoV-2 en pacientes adultos hospitalizados en fase aguda a nivel mundial. Dentro del margen de investigación se ha establecido esta enfermedad como prioridad sanitaria debido a la pandemia que ha ocasionado. Los investigadores de varias partes del mundo han reportado las diversas manifestaciones clínicas en los diferentes órganos y sistemas del paciente infectado. Esta asociación establecida ha sido un nuevo pilar de investigación clínica, debido a la diversidad de manifestaciones extrapulmonares y al manejo multidisciplinario por parte de las diferentes especialidades médicas, que el paciente infectado requiere. Por ende, se tituló a esta investigación monográfica Manifestaciones extrapulmonares asociadas a SARS-CoV-2 en pacientes adultos hospitalizados en fase aguda a nivel mundial.

Este estudio monográfico cuenta con 6 capítulos, desarrollados según la revisión científica de fuentes bibliográficas actualizadas, de base sólida y verídicas. Se inicia con los antecedentes históricos, la epidemiología, la fisiopatología, así como pruebas diagnósticas y generalidades del ente viral SARS-CoV-2. En los capítulos siguientes, se realiza la descripción de la fisiopatología y de las principales manifestaciones cardiovasculares/trombóticas, neurológicas, gastrointestinales/hepatobiliares y dermatológicas asociadas a SARS-CoV-2. Por último, se redacta el capítulo de análisis basado en la revisión científica de cada uno de los capítulos anteriores de las manifestaciones extrapulmonares asociadas a SARS-CoV-2 en fase aguda y en pacientes adultos hospitalizados en varias partes del mundo.

INTRODUCCIÓN

La infección por Síndrome Respiratorio Agudo Severo 2 (SARS-CoV-2, por sus siglas en inglés) se presenta con un cuadro clínico similar al Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS, por sus siglas en inglés) y al Síndrome Respiratorio del Medio Oriente (MERS, por sus siglas en inglés), [1] puede llegar a provocar cuadros severos de neumonía y Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (SDRA). Sin embargo, los estudios llevados a cabo en varios países evidenciaron la diversidad de manifestaciones clínicas en los diferentes órganos y sistemas, entre ellos las cardiovasculares, tromboembólicas, neurológicas, gastrointestinales, hepáticas y dermatológicas, entre otras. [2, 3]

Dentro de la asociación de este ente viral con las manifestaciones clínicas, se debe establecer la importancia del conocimiento de la microbiología y estructura del virus, que tendrá gran relevancia en la interacción del microorganismo con el huésped. Los coronavirus son entes virales que cuentan con envoltura que se caracteriza por una base genómica de ácido ribonucleico (ARN) monocatenario, perteneciente a la subfamilia de *Orthocoronavirinae* de *Coronaviridae*. Es de suma importancia la clasificación de géneros, donde se enmarca el *Betaconavirus*, que posee la peculiaridad de corona solar debido a la disposición de las moléculas proteicas. [4, 5]

Los análisis realizados han sugerido que los murciélagos del género *Rhinolophus affinis,* son la fuente de origen del virus SARS-CoV-2, [6] mientras que un animal del mercado de mariscos en la ciudad de Wuhan, en la provincia de Hubei, en China podría ser el huésped intermediario que facilitó la infección del virus a humanos. En muestras de biopsias realizadas al pangolín, se ha encontrado similitud genética con el SARS-CoV-2 y dicho animal, convirtiéndolo en el posible huésped intermediario. [7]

El 11 de marzo de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) anuncia la ocurrencia de la pandemia por enfermedad del Coronavirus 2019 (COVID-19, por sus siglas en inglés), tomando en cuenta que, en ese momento, había aproximadamente 118 000 casos confirmados en 114 países y 4,291 muertes a causa de este ente viral, por lo que esta alerta sanitaria fue declarada como la mayor emergencia en salud pública de los tiempos modernos. [8]

Es hasta el 13 de marzo de 2020, cuando se reporta el primer caso de COVID-19 en Guatemala. Según datos epidemiológicos del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social (MSPAS), hasta julio de 2022 se reportaron 5,829.8 casos por 100 000 habitantes, con mayor prevalencia en el grupo etario comprendido en las edades de 20 a 39 años. [9]

Durante el tiempo transcurrido de la pandemia, se ha tratado de dilucidar los mecanismos fisiopatológicos asociados a esta patología viral. Los mecanismos con los que el SARS-CoV-2 lesiona los diferentes órganos, se pueden sintetizar en dos subyacentes, el mecanismo directo y el indirecto. Biológicamente la asociación establecida de la entrada de SARS-CoV-2 con el huésped, es explicada en base a la expresión de los receptores de la enzima convertidora de angiotensina II (ECA2) en las membranas celulares dentro y fuera del tejido pulmonar, que es muy importante para la compresión de la fisiopatología extrapulmonar por SARS-CoV-2. [2, 3, 10]

El análisis y la investigación de la fisiopatología por SARS-CoV-2 en el huésped, no tiene como fin únicamente el comprender los mecanismos patológicos y las manifestaciones clínicas pulmonares como extrapulmonares, al contrario, la importancia radica en encontrar nuevos blancos terapéuticos o en la inmunización para contrarrestar los efectos negativos que la pandemia actual ha causado.

Para este estudio y la respectiva recolección bibliográfica con base sólida, se realizó una investigación documental tipo monografía, con diseño descriptivo explicativo, mediante un proceso minucioso y estandarizado de los términos por investigar, auxiliados por los descriptores en ciencias de la salud (DeCs) para los términos en idioma español, así mismo la utilización de encabezados de temas médicos -MeSH- para la literatura en inglés. Se indican los sitios en línea a través de los cuales se realizaron las búsquedas de información en PubMed, Google académico, LILACS, MEDLINE, HINARI, Scielo, New England. Así mismo, se utilizaron los recursos de la Biblioteca y Centro de Documentación “Dr. Julio De León Méndez” de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala (USAC). Las bases mencionadas arrojaron resultados de información actualizada, relevante y verídica asociada a las pautas de investigación, lo cual favoreció la búsqueda, recolección y documentación sólidas, seguras y amplias. Se citaron un total de 261 referencias bibliográficas de artículos científicos, revistas biomédicas, investigaciones descriptivas transversales, analíticas, casos y controles, cohorte retrospectiva, metaanálisis y publicaciones actualizadas, tomando en cuenta artículos de antigüedad, solo cuando mostraron relevancia y aportes al tema.

En la actualidad, todavía se evidencia la relación estrecha entre la infección por SARS-CoV-2 y el aumento de las manifestaciones extrapulmonares en el paciente infectado, sin embargo, existen muchos pilares de investigación aún por dilucidar, entre ellos los mecanismos fisiopatológicos y manifestaciones clínicas por reportar. Por ende, la pregunta principal en el planteamiento de esta investigación es la siguiente: ¿Cuáles son las manifestaciones extrapulmonares con mayor prevalencia en pacientes hospitalizados con infección por SARS-CoV-2 en fase aguda a nivel mundial?

Este estudio enfatizará en el panorama actual de la emergencia sanitaria que se vive, relacionando las manifestaciones extrapulmonares asociadas a SARS-CoV-2 en pacientes adultos en fase aguda. También se tomarán en cuenta la reseña histórica, la evidencia epidemiológica en las diversas regiones, la estructura microbiológica, factores de virulencia, los mecanismos infectivos del SARS-CoV-2 y, así mismo, las principales pruebas diagnósticas. Posterior a ello, se describirán la fisiopatología y las manifestaciones clínicas cardiovasculares/trombóticas, neurológicas, gastrointestinales/hepatobiliares y dermatológicas. Al finalizar la redacción de los capítulos descriptivos de cada sistema involucrado, se sintetizará la información en un capítulo de análisis, y se da respuesta a los objetivos de la investigación.

En conclusión, durante el avance de la emergencia sanitaria actual por la COVID-19, se han encontrado diversos reportes de manifestaciones extrapulmonares asociadas a infección por SARS-CoV-2 en fase. Se han tratado de dilucidar las incógnitas generadas por el mecanismo fisiopatológico, las presentaciones clínicas y los métodos diagnósticos de estas manifestaciones. Así mismo, se enfatiza en la determinación cronológica de las presentaciones clínicas, se alude a la fase aguda determinada desde el inicio de los síntomas, hasta las cuatro semanas posteriores. La importancia de la identificación de esas manifestaciones clínicas radica en la prevención de complicaciones en órganos y sistemas de gran importancia en la homeostasis del huésped. Dichas injurias pueden poner en riesgo la vida del paciente, por ende, es preciso el manejo en conjunto de las diversas especialidades médicas para el bienestar completo del paciente. [11, 12]

OBJETIVOS

General

- Compilar las manifestaciones extrapulmonares de mayor prevalencia en pacientes adultos hospitalizados con infección por SARS-CoV-2 en fase aguda a nivel mundial.

Específicos

1. Describir las manifestaciones cardiovasculares y trombóticas en pacientes con infección por SARS-CoV-2.

2. Explicar las manifestaciones neurológicas en pacientes con infección por SARS-CoV-2.

3. Exponer las manifestaciones gastrointestinales y hepatocelulares en pacientes con infección por SARS-CoV-2.

4. Detallar las manifestaciones dermatológicas en pacientes con infección por SARS-CoV-2.

MÉTODOS Y TÉCNICAS

Este trabajo se realizó mediante una investigación documental, tipo monografía de compilación descriptiva. A través de un proceso exhaustivo de indagación, recolección, organización, análisis e interpretación de información o datos relacionados con los resultados de manifestaciones extrapulmonares asociadas a infección por SARS-CoV-2 en pacientes adultos hospitalizados en fase aguda a nivel mundial. Se expuso de forma argumentativa y reflexiva para profundizar en la temática y ser la base de futuras oportunidades de investigación. La unidad de estudio fueron los pacientes de ambos sexos hospitalizados, con diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 en fase aguda. Los aspectos evaluados fueron las manifestaciones cardiovasculares/trombóticas, neurológicas, gastrointestinales/hepatocelulares y dermatológicas asociadas a infección por SARS-CoV-2 en fase aguda.

Los sitios en línea en donde se realizaron las búsquedas de información fueron PubMed, Google Academic, LILACS, MEDLINE, HINARI, Scielo, New England. Así mismo, se utilizaron los recursos de la Biblioteca y Centro de Documentación “Dr. Julio De León Méndez” de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala (USAC). Se utilizaron los descriptores y operadores lógicos Decs y MeSH. Se buscaron revisiones sistemáticas, metaanálisis, ensayos clínicos, libros y revistas científicas. Para la selección de la información se tomaron en cuenta aquellos artículos que eran válidos según las guías internacionales y que cumplían con una metodología adecuada para el tipo de estudio; en idioma español o inglés. Como gestor bibliográfico se utilizó Mendeley.

CAPÍTULO 1. SARS-CoV-2/COVID-19

SUMARIO

- **Antecedentes históricos**
- **Epidemiología**
- **Agente etiológico**
- **Fisiopatología**
- **Fases cronológicas de la infección**
- **Pruebas diagnósticas**

En el siguiente capítulo se mencionan los antecedentes históricos de los brotes de coronavirus, así como datos epidemiológicos, factores virulentos del agente etiológico y los mecanismos fisiopatológicos del virus que han sido propuestos por las diversas investigaciones científicas. Así mismo, se detallan las diversas fases cronológicas, haciendo énfasis en la fase aguda, que forma parte de la delimitación de esta investigación, y por último, se mencionan los principales métodos diagnósticos.

1.1. Antecedentes históricos

Según el Centro Chino para el Control y la Prevención de Enfermedades (CCDC, por sus siglas en chino tradicional), el brote de enfermedad por Coronavirus 2019 (COVID-19, por sus siglas en inglés) en diciembre de 2019, fue similar a los brotes del síndrome respiratorio agudo severo (SARS, por sus siglas en inglés) y el síndrome respiratorio del medio oriente (MERS, por sus siglas en inglés), durante 2003 y 2012, respectivamente. El SARS se inició por la transmisión zoonótica, probablemente de murciélagos a través de civetas de palma en los mercados de la provincia de Guangdong, en China. El MERS también se rastreó hasta la transmisión zoonótica, probablemente de murciélagos a través de camellos dromedarios en Arabia Saudita. De forma común, las tres infecciones virales se presentan con fiebre y tos, que con frecuencia conducen a una enfermedad del tracto respiratorio inferior, pudiendo tener malos resultados clínicos en pacientes con edad avanzada y comorbilidades subyacentes. [13]

En cuanto al Síndrome Respiratorio Agudo Severo 2 (SARS-CoV-2, por sus siglas en inglés), los análisis sugieren que los murciélagos del género *Rhinolophus affinis* son la fuente de origen, mientras que un animal vendido en el mercado de mariscos en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei, en China, podría ser el huésped intermediario que facilita la transmisión del virus a humanos. [6, 14] Es muy probable que el huésped intermediario sea el pangolín, ya que se

ha encontrado una similitud genética fuerte con el SARS- CoV-2 en muestras de biopsia realizadas a dicho animal. [7]

El 5 de julio de 2003, la Organización Mundial de la Salud (OMS), declaró contenido el brote de SARS. A esa fecha, se informaron 8,096 casos confirmados y 774 muertes en 29 países a causa de SARS, con una tasa de letalidad general de 9.6%. Por su parte, MERS aún no está contenido y hasta 2020 era responsable de 2,494 casos confirmados y 858 muertes en 27 países, con una tasa de letalidad general de 34.4%. [13] A pesar de que la tasa de letalidad general de SARS y MERS es mucho más alta, la COVID-19 ha provocado más muertes debido a la gran cantidad de casos confirmados. [15, 16]

1.2. Epidemiología

El CCDC publicó una serie de casos de 72,314 pacientes, en la que mostró que la COVID-19 se propagó rápidamente de una sola ciudad a todo el país en tan solo 30 días, siendo prevalente en pacientes de entre 30 y 79 años (87%), con una tasa de letalidad general del 2.3%. [15]

El 11 de marzo de 2020, la OMS declaró la ocurrencia de la pandemia por la COVID-19. A esa fecha, se habían confirmado más de 118 000 casos en el mundo en 114 países y 4,291 personas habían fallecido a causa de la COVID-19. Más del 90% de los casos confirmados se encontraban distribuidos en solo 4 países, 81 no habían notificado ningún caso y 57 habían notificado 10 casos confirmados o menos. [8]

Según el tablero COVID-19 del Centro de Ciencia e Ingeniería (CSSE, por sus siglas en inglés) de la Universidad Johns Hopkins (JHU, por sus siglas en inglés), hasta julio de 2022, se había confirmado 564.9 millones de casos y 6.3 millones de fallecidos por la COVID-19 en el mundo.[17] A la misma fecha, en América Latina y el Caribe, había al menos 73.4 millones de casos confirmados y 1.7 millones de fallecidos por la COVID-19. Brasil, se constituye como el país más afectado de la región, con aproximadamente 33 millones de casos confirmados, seguido de Argentina, México, Colombia, Perú, Chile y Ecuador. [18]

En Guatemala, el primer caso de infección por SARS-CoV-2 fue reportado el 13 de marzo de 2020. Según datos del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social (MSPAS), hasta julio de 2022, se había reportado 5,829.8 casos por 100 000 habitantes y 114.8 fallecidos por 100 000

habitantes infectados por la COVID-19, con una tasa de letalidad general del 2%. La prevalencia se dio en el grupo etario de 20 a 39 años (49.29%). [9]

1.3. Agente etiológico

Los coronavirus son virus con envoltura que se caracterizan por un genoma de ácido ribonucleico (ARN) monocatenario de sentido positivo que oscila entre 26 a 32 kb de longitud. Son pertenecientes a la subfamilia de *Orthocoronavirinae* de *Coronaviridae*. Dentro del espectro de variantes en la secuenciación genómica y de reacción serológica, se establece otra clasificación en géneros de los cuales se pueden establecer: *Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus* y *Deltacoronavirus*. El *Betacoronavirus* posee una clasificación de 5 subgéneros y, así mismo, esta subfamilia viral se caracteriza por la peculiaridad de que se asemeja en su superficie a una corona solar, esto se debe a la orientación de las proteínas de punta en la superficie del virión. [4, 5]

Dentro de las características significativas de este grupo viral, se encuentra su capacidad elevada de mutación y recombinación genética, lo que da por resultado la diversidad ecológica. Poseen la capacidad de adaptarse e infectar con facilidad a diversidad de huéspedes. La investigación asoció a 7 coronavirus como causantes de infección en humanos, entre ellos 229E, OC43, HKU1 y NL63, como responsables del 10 al 30% de las infecciones respiratorias superiores en el año, a diferencia de los agentes etiológicos asociados a SARS, MERS y SARS-CoV-2, causantes de patologías respiratorias graves en los humanos infectados. [4, 19, 20]

La base genómica del SARS-CoV-2 posee un tamaño medio a los 30 kb, posee 14 marcos de lectura abierto y es responsable de la codificación aproximada de 29 proteínas víricas. Dos tercios del extremo 5’ de la estructura genómica codifica 2 poliproteínas en superposición la pp1a y la pp1ab, estas son digeridas por dos proteasas víricas en 16 proteínas no estructurales, las cuales son esenciales para la replicación y transcripción vírica. En el extremo 3´ del genoma vírico se codifican proteínas estructurales que incluyen la proteína de nucleocápside (N), la de espiga (S), la de membrana (M) y la de cubierta (E). Estas proteínas son responsables en el ensamblaje del virión aparte de la supresión de la respuesta inmune del huésped. En la diversidad de genes estructurales se encuentran los asociados a la regulación de la infección vírica. [4, 19, 20]

Dentro de las proteínas estructurales se encuentra la proteína S, en la entrada viral esta es un homotrímero que sobrepasa el virión y da el aspecto decoroso a la superficie del virus como

una corona radiada. Es glicosilada y es una proteína de membrana de tipo I, por ende, está anclada en esta estructura, actúa de esa manera en la interacción entre el huésped y el virus. Posee dos subunidades de funcionalidad, la S1 y S2, que interactúan de forma no covalente. [4, 21, 22]

Luego de la entrada de SARS-CoV-2 a nivel celular del huésped, la proteína E actúa regulando la lisis vírica y, posteriormente, la liberación de la estructura genómica viral. Dentro de las funciones atribuibles se encuentra el ensamblaje y gemación dado en el retículo endoplásmico y aparato de Golgi. Se ha asociado también a la inflamación en el huésped. [4, 19, 20, 23]

La descripción otorgada a la proteína N es su función como proteína estructural dentro del virión, componente de suma importancia que da protección al genoma vírico y es empaquetado en las ribonucleicoproteínas. También posee un efecto antagonista en la respuesta inmunológica del huésped, contrarrestando las funciones antivirales mediadas por el ARN, se considera como supresor viral de silenciamiento del ARN. [4, 20, 23, 24]

Es importante el conocimiento estructural del SARS-CoV-2, para entender la fisiopatología correspondiente a este ente viral, así mismo, los blancos de vacunación o terapéuticos para diversas investigaciones. Se conoce que es un ente viral sumamente complejo debido a sus diversas variantes y mutaciones genéticas, de esta manera causa un manejo más difícil de esta pandemia. [4, 20, 25]

1.4. Fisiopatología

Es importante comprender la fisiopatología y los diversos mecanismos de este ente etiológico, así como la interacción activa con la respuesta inmunológica. Durante la pandemia han surgido varias dudas sobre los mecanismos fisiopatológicos, inmunogénicos y factores de virulencia de este agente microbiano causante de la crisis emergente a nivel mundial. Existe en medio de todas las investigaciones un repertorio y gamma de mediadores involucrados en la acción de entrada a nivel celular. La complejidad de cada mecanismo de infectividad ha sido puesta en duda en los investigadores, quienes con sus innovadores estudios han tratado de dilucidar cada una las incógnitas que se han formado desde el inicio de esta pandemia. El fin de esta subdivisión del capítulo es recopilar cada uno de los mecanismos fisiopatológicos asociados al SARS-CoV-2, esto aunado a la respuesta inmunológica del huésped, las reacciones bioquímicas y las interacciones moleculares participantes.

1.4.1. Mecanismo directo

La entrada del ente microbiano viral se da a través de las gotitas respiratorias, contacto en superficies y objetos que actúan como fómites. Así mismo, se ha aislado este ente viral en diversas muestras como son las heces, saliva y sangre. Es importante el conocimiento del ingreso del virus como primera instancia. Esta invasión, por ende, ocurre en el trayecto del tracto respiratorio. La apertura de SARS-CoV-2 en la célula huésped se ha establecido por medio de endocitosis o fusión directa con la membrana plasmática. Se menciona una interacción de la proteína S con los receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) que se representa como el primer paso de este mecanismo patológico. Esta proteína de unión incluye dos subunidades que son S1 Y S2. La primera menciona un dominio N-terminal (DNT) y un dominio de unión al receptor (DUR). [26–28]

Este segundo dominio contiene un núcleo conservado y un punto de unión importante para la región de variables de la proteína S, a la cual se atribuye la responsabilidad directa de los receptores ECA2. La siguiente subunidad es la S2 que participa al funcionar la envoltura del virus con la membrana celular del huésped. Los dominios para esta subunidad son diversos, está el dominio de péptido de fusión (PF) que es altamente expresado, posee la dualidad de los dominios de repetición heptada (HR1-HR2), la hélice central (HC), el dominio de conexión (DC), el dominio transmembrana (DT) y la cola citoplasmática. [26–28]

La ECA2 ha sido atribuida tanto a la infección por SARS-CoV como también a SARS-CoV-2. El dominio de unión al receptor ha presentado una mayor afinidad de unión a ECA2 en comparación con el coronavirus pasado, esto determina la entrada celular efectiva. La infectividad de SARS-CoV-2 se pone de mayor manifiesto debido a la gran afinidad por el dominio de la subunidad mencionada. Durante el tiempo se ha demostrado la expresión del gen ECA2, al inicio se creía que era expresado únicamente en riñones, testículos y corazón, pero en investigaciones y estudios actuales se ha demostrado que posee una mayor distribución en la vía respiratoria superior, el intestino, los pulmones, el páncreas y el tejido hepático. [26, 27, 29, 30]

Otro de los facilitadores que se ha evidenciado e interactúa es la neuropilina-1, que es sintetizada por el tejido epitelial respiratorio y el olfativo. Otro dominio que actúa como receptor a la entrada del virus es la proteína transmembrana de inmunoglobulina. El siguiente mecanismo es la endocitosis mediante los receptores y la unión a la proteína S con los ECA2 solubles o el

complejo ECA2-vasopresina, mediante el receptor de Angiotensina II tipo 1 y el receptor de arginina-vasopresina 1B. [26, 27, 29, 30]

Dentro de las funciones de las proteínas estructurales del virus se encuentran la proteína S que como se anotó es importante e indispensable en la penetración viral, la proteína M, encargada de preservar la envoltura del virus, la proteína E, que ejerce la función de morfogénesis del virus, ensamblaje y salida, y, por último, la proteína N. [31–33]

El siguiente paso del mecanismo patológico del SARS-CoV-2 es la escisión peptídica de la proteína S, esto ejerce acción de la fusión otorgada por la subunidad S2 de las membranas celulares y virales. En esta reacción bioquímica están involucradas ciertas enzimas proteolíticas del paciente infectados, así mismo, la furina, captesinas L y B, factor Xa, elastasa y la serina proteasa 2 transmembrana de la superficie celular. Un mecanismo de inserción de 4 aminoácidos en el punto entre los dos dominios de la proteína S, proporciona una reacción de lisis mínima, que es identificada por la convertasa de furina, una atribución excepcional del SARS-CoV-2. La escisión de los dominios proteicos causa un cambio conformacional de magnitud y sin vuelta atrás para la fusión de las membranas. Aunado a ello, se establece que intracelularmente por medio del endosoma la captesina L, que depende del pH, puede intervenir en la lisis proteica de los dominios S y facilitar así la fusión intramembranosa. [32–34]

La continuidad del ciclo vital del SARS-CoV-2 intracelularmente es muy parecida a las infecciones anteriores de coronavirus. El virus libera su genoma a nivel citoplásmico para iniciar de esta manera la traducción de marco de lectura abierta 1a y 1b, esto en las poliproteínas replicasas grandes 1a y 1ab. Luego de ello intervienen dos tipos de proteasas, la similar a la papaína y la similar a 3C, que causan lisis en las replicasas mencionadas con anterioridad y producen 16 proteínas no estructurales. Estas proteínas son unidas en complejos de transcripción-replicación para la formación de ARN. El ARN polimerasa es la enzima madre de los complejos formados. Estos complejos interactúan en la síntesis de ARN genómico, subgenómico y proteínas estructurales virales de las cuales ya se mencionó de acuerdo con su función. Los viriones son transportados a la superficie celular en forma vesicular, con una liberación posterior por medio de exocitosis en el compartimento extracelular. [19, 34, 35]

1.4.2. Mecanismos indirectos

Dentro de los diversos mecanismos asociados a SARS-CoV-2 se encuentran los indirectos, que aluden a todos aquellos que tienen la intervención por medio del huésped en el desencadenamiento de las respuestas inflamatorias, procoagulantes, endoteliales y de la respuesta inmunológica, tanto adaptativa como innata, entre otros. Se conoce la capacidad del virus en provocar estas respuestas de forma masiva, hasta causar una injuria en la homeostasis corporal de los pacientes infectados.

1.4.2.1. Respuesta inmunológica

La sintomatología que presentan los pacientes, tanto en el tracto respiratorio como en lo extrapulmonar es consecuente con las respuestas inmunes desreguladas por SARS-CoV-2. Este sistema con activación masiva aunado a la inflamación no genera una exclusividad en el ataque al virus, causa de esta manera la perjudicial toxicidad a nivel sistémico, parte importante de la fisiopatología de la COVID-19 grave. Existe alza en las citocinas de la inflamación, agotamiento de leucocitos, aumento de anticuerpos, esta información es base para comprender su fisiopatología. [36, 37]

1.4.2.1.1. Respuesta inmunológica innata

El agente microbiano SARS-CoV-2 se caracteriza por la capacidad que tiene para evadir de manera eficaz la primera línea de defensa, mecanismo de difícil manejo en el transcurso de la pandemia. Dentro de las respuestas desencadenadas por este mecanismo se encuentran las vías de señalización para la producción de interferón (IFN), citoquinas inflamatorias y la capacidad de iniciar la inmunidad adaptativa en contra de este ente viral. Se debe tener en cuenta el epitelio respiratorio como primera base debido a que este actúa como primer sensor de la respuesta innata contra la infección, ejerciendo su función como secretor de interleucina-8 (IL-8), misma que actúa como regulador en el reclutamiento y supervivencia de los neutrófilos en los pulmones. Las células de la estirpe blanca como son los macrófagos y neutrófilos a nivel alveolar, serán puntos de partida de reacción innata al ente viral. Los neutrófilos ejercen su función fagocítica mediante las trampas extracelulares de neutrófilos (NET), estrés oxidativo y fragmentos proteicos que actúan en la lisis microbiana. [36–38]

En los casos graves se ha evidenciado que existe una intervención de los monocitos, macrófagos y granulocitos. Esta celularidad ha sido asociada a reacciones de hipersensibilidad exacerbadas que influyen en la injuria multisistémica orgánica. Se ha evidenciado una disminución de las células natural killer (NK) y regulación inmune que dan como resultado un estadio de inflamación crítica por SARS-CoV-2. [36–38]

La respuesta inmune especializada es a través de las células dendríticas plasmocitoides, que detectan el material ribosomal del virus que se encuentra en el endosoma a través de los receptores tipo Toll-7. La diversidad de células también expresa receptores tipo Toll-3 y 8. Otra pauta de defensa es el reconocimiento intracelular por medio de sensores que se encuentran en el citosol donde está el receptor del gen inducible por ácido retinoico (RIG-I) y el gen asociado a la diferenciación de melanoma (MDA5), estos identifican los patrones moleculares asociados a patógenos del virus SARS-CoV-2. La función establecida al receptor tipo Tol-7 se debe a su ubicación en células dendríticas, macrófagos y monocitos que identifican la inclusión ribonucleica del virus y, por consiguiente, activan una cascada de reacciones a través de la Janus quinasa (JAK), activador de vías de señalización de la transcripción, factor nuclear kappa B, proteína activadora-1, factor de respuesta de interferón. Estas vías activadas producen una gran síntesis de citoquinas proinflamatorias. [38, 39]

Con relación a la tormenta de citocinas, se hace énfasis debido a la síntesis y liberaciones de estas moléculas proinflamatorias en los casos graves de la COVID-19. Entre las citocinas que se encuentran están la interleucina-1 (IL-1) beta, interleucina-2 (IL-2), IL-8, interleucina-10 (IL-10), factor estimulante de las colonias de macrófagos y granulocitos, Interferón y factor de necrosis tumoral alfa. Esta tormenta de citocinas causante de las secuelas abrumadoras en el huésped infectado tiene una asociación estrecha con el síndrome de activación de macrófagos, que dentro de sus manifestaciones sistémicas se observa la hiperferritenemia, inestabilidad hemodinámica, pancitopenia, daño hepático, e incluso un fallo multiorgánico con un desenlace fatídico. [38, 39]

Es importante mencionar el papel que juega la IL-6 en el estado inflamatorio causado por SARS-CoV-2, debido a que esa molécula proinflamatoria es la encargada de la estimulación de la tormenta de citocinas, promoviendo la síntesis de las células progenitoras mieloide y la activación de la estirpe blanca sanguínea, induce el alza febril y, así mismo, interviene en secretar proteínas en fase aguda de la gravedad por la COVID-19. Esta liberación es el inicio de la diferenciación de las células Th-17, que “recluta”, a su vez, a las células agudas de la inflamación,

entre ellas los monocitos, neutrófilos y macrófagos, esta Interleucina es encargada del “estallido” en su ciclo de amplificación. [36–38, 40]

La cascada de activación de IL-6 requiere de la adhesión de esta a un receptor de membrana soluble y, a su vez, a la glicoproteína transmembrana 130. Esta vía clásica de señalización es influenciada por efectos proinflamatorios y homeostáticos. [37, 38]

Las colonias estimulantes poseen una función especial para que se lleve a cabo la tormenta de citocinas, debido a sus respectivas funciones conocidas donde se encuentran la estimulación de citoquinas inflamatorias; como productor de células de estirpe mieloide, suele ser otro activador importante y de influencia en las injurias de origen inmunológico asociado a la infección por la COVID-19. [37, 38, 40]

Se debe establecer la importancia, funcionalidad y mecanismos implicados del Interferón en la patología por SARS-CoV-2, tanto el tipo alfa como beta, ya que son considerados citoquinas de primera línea contra la injuria realizada por los virus. La funcionalidad atribuida al interferón es la supresión de la reproducción viral, inhibiendo la traducción y transcripción del virus y, así mismo, la degradación directa del contenido ribonucleico viral. Como respuestas a estos mecanismos, más de la tercera parte de las proteínas virales del SARS-CoV-2 posee atribuciones inhibitorias a las funciones realizadas por el interferón tipo 1 (IFN-1). Existen estudios que defienden este mecanismo donde se muestra que los pacientes ingresados en estado grave por la infección poseían una depleción en la respuesta por IFN-1. [37–40]

1.4.2.1.2. Respuesta inmunológica adaptativa

Este tipo de inmunidad también es conocida como inmunidad adquirida o específica, teniendo en cuenta la actividad llevada a cabo por ambas estirpes celulares. Las células T realizan una inmunidad de tipo celular y las células B que interfieren en estimular a la función inmune protectora contras los microorganismos por medio de la especificidad de antígeno. Los anticuerpos humorales tienen la capacidad de neutralización hacia el SARS-CoV-2 al intervenir en la adhesión de la proteína S a los receptores ECA2. Así mismo, la funcionalidad al unirse a los receptores del complemento y Fc. Esta respuesta inmunológica juega un papel importante en la respuesta de la progresión y eliminación del ente viral. La fase inicial que modulará el desempeño de toda esta reacción inmune es el reconocimiento y la captura de los factores virulentos del microorganismo, específicamente los antígenos, esto por medio de las células

presentadoras de antígenos (CPA). Estos fragmentos son reconocidos, presentados y procesados para la activación y diferenciación de las estirpes celulares T CD4+ y CD8+ en células efectoras y de memoria inmunológica. [41–43]

Después de la activación correspondiente en los linfocitos T CD4+ estos tienen una diferenciación en células Th2 y Th1 que se caracterizan por un patrón de citocinas diferente. Esta celularidad Th ejercen una función fundamental en la dirección de la respuesta inmune adaptativa por medio de la síntesis de factores proinflamatorios, reclutamiento de celularidad inmunitaria, estímulo de la celularidad B con la consecuente síntesis de anticuerpos y activación de linfocitos T citotóxicos CD8+. A la estirpe Th1 se le atribuye la síntesis de Interferón-γ e interleucina-2, encargadas de las funciones de ataque directas contra patógenos intracelulares. La estirpe Th2 produce una cantidad atribuible de interleucinas que ejercen su acción contra microorganismos extracelulares. Los linfocitos T citotóxicos CD8+ ejercen su función lisando directamente a las células infectadas por el virus mediante la producción de gránulos que poseen perforina y enzimas de la vía Fas. Las células T auxiliares foliculares descendiente de suma especialidad de los linfocitos T CD4+ contribuyen en la activación de los linfocitos B produciendo anticuerpos. [41–43]

La linfopenia, sobre todo, de las estirpes celulares CD4+ y CD8+ de la periferia, son marcadores inmunes tempranos de gravedad por la COVID-19. Esta baja linfocítica es una demostración de la desregulación en ambos trazos de la respuesta inmunitaria, lo que conduce a una síntesis alterada de interferón y células agudas de la inflamación que conlleva a una eliminación vírica lenta. Se ha demostrado a través de los estudios durante la pandemia que existe un mecanismo decreciente de las células de la inmunidad adaptativa en los casos graves por SARS-CoV-2, de forma paradójica, aún con esta baja de celularidad se estableció una mayor expresión del receptor de superficie celular del complejo de histocompatibilidad II. Tres marcadores inflamatorios han sido atribuidos a factores de gravedad en pacientes críticos entre ellos los niveles bajos de factor de necrosis tumoral alfa, las altas expresiones de perforina y la disminución de interferón. [42, 43]

Se ha estipulado un mecanismo patológico sobre la supresión de la respuesta inmunológica adaptativa donde se propone que por medio de los receptores ECA2, el SARS-CoV-2 tendría una acción infectante sobre células inmunes, pues algunos estudios han concluido que solo los monocitos y macrófagos en el pulmón expresan este receptor. A esto se le ha

atribuido que el virus causante de la COVID-19 pueda poseer rutas de internalización adicionales que por el momento se desconocen. [43, 44]

Dentro de las vías de señalización se hace alusión a la inhibición del receptor soluble de IL-2, esto puede causar linfopenia, debido a la desregulación de los linfocitos T CD8+. Se ha evidenciado una mayor cantidad de ácido láctico circulante, debido a la injuria metabólica en la infección viral, esta elevación puede ser atribuible a la supresión de la síntesis de linfocitos. [41, 42, 44]

1.4.3. Daño endotelial

Dentro de los mecanismos propuestos como parte de la fisiopatología de la COVID-19 se encuentra la asociación del daño a nivel endotelial. Este mecanismo no puede ser propuesto aisladamente, esto significa que se encuentra de la mano con el estado proinflamatorio y procoagulante atribuible a SARS-CoV-2. Durante los diversos estudios en hospitales de atención para la COVID-19 se evidenció la elevación de biomarcadores de origen endotelial, entre ellos la P-selectina, el factor de Von Wilebrand y la proteína tromboreguladora en pacientes que presentaban un estadio agravado por la infección aguda. Se ha evidenciado el alza de metaloproteinasa de matriz tipo 1 y la activación masiva de la celularidad endotelial, marcados niveles de CD146 soluble y las diversas moléculas de adhesión endotelial en pacientes graves infectados por la COVID-19. [45, 46]

Se ha evidenciado una desintegrina y una metaloproteinasa 17 (ADAM17), que aumentan en estados de estrés metabólico, incluso asociados a la resistencia de la insulina. Este complejo se vio aumentado en la infección por la COVID-19, juega una función importante en la liberación proteolítica a nivel de membrana celular de citoquinas, factores de crecimiento y receptores que pueden desencadenar daño endotelial. Este mecanismo de inflamación tiene intervención directa sobre la vasculatura, genera de esta manera una desregulación protrombótica y antifibrinolítica con la posterior injuria endotelial. [45, 46]

Se establece que la relación directa entre las proteínas de virulencia de SARS-CoV-2 y los ECA2 presente en la superficie del endotelio pulmonar y sistémico, provoca un deterioro precoz marcado de las propiedades endoteliales, exacerbado por la inflamación e hipercoagulación, hacen una triada perfecta para los daños sistémicos vasculares. Estos mecanismos también pueden ejercer una alteración en la funcionalidad mitocondrial y en la de

óxido nítrico sintasa, de esta manera forma especies reactivas de oxígeno que contribuyen a una extensión del daño endotelial. [45, 47]

La excesiva reacción inflamatoria mediante estímulos de señalización transmembrana donde intervienen el FNT-alfa y la IL-1 en el endotelio causan una adhesión de monocitos con una consiguiente endodermatitis que es evidenciada por hipercoagulabilidad, infiltración linfocítica y disfunción endotelial. La vía de señalización a través de la Interleucina-6 y aumento del inhibidor del activador de plasminógeno 1, causan senescencia celular, hipoxia y disfunción endotelial. La activación del complemento y de macrófagos tienen un papel importante a causa de la trombosis e injuria endotelial causante. [47, 48]

Dentro de las funciones atribuibles al ácido hialurónico se encuentran las estructurales, formando parte del glucocálix en la luz vascular con la que orquesta las diversas funciones del endotelio. La respuesta masiva de citocinas inflamatorias como respuesta al ente infectivo ejerce una actividad degradativa anormal de este glucosaminoglicano causando una desregulación de la barrera en el endotelio y un aumento marcado de la permeabilidad, contribuyendo a la injuria endotelial. [47, 48]

El aumento de los niveles circulantes de arginasa-1 disminuye la cantidad de arginina a nivel sérico causando una inhibición en la señalización de las células T, así causa una disfunción en esta célula. Así mismo, desciende los niveles circulantes de óxido nítrico provocando daño endotelial y un estado procoagulante que puede influir en la presentación de una coagulación intravascular diseminada. [49]

1.4.4. Mecanismo procoagulante

El estado procoagulante es demostrado con la baja del recuento de plaquetas, elevación del dímero D sérico, reducción de fibrinógeno y tiempo de protrombina prolongado. Más de la mitad de los pacientes en estadio muy deteriorado ingresados a la unidad de cuidados intensivos presentaron niveles al alza de dímero D asociándose de esta manera a un desenlace adverso. [50, 51]

La manifestación excesiva del sistema inmunológico aunado a la respuesta proinflamatoria masiva causada por SARS-CoV-2 presenta un estado irregular de los factores de coagulación, injuria endotelial, respuesta inadecuada del complemento, muerte plaquetaria y

liberación de trampas extracelulares de neutrófilos, estos mecanismos conllevan a la formación de trombos. Los mecanismos mencionados con anterioridad son causantes de una desregulación del sistema de coagulación que se asocia a un estado procoagulante de gran magnitud que provoca una diversidad de manifestaciones y complicaciones, tanto pulmonares como sistémicas. El resultado de estas irregularidades tiene una finalidad adversa al provocar angiogénesis patológica, trastorno de la cascada de la coagulación y estado protrombótico. [50, 51]

Debido al mecanismo de ataque demostrado en la patología por la COVID-19 a nivel pulmonar y sistémico, este virus es causante de una hipoxia generalizada que tiene como resultado una desregulación del contenido proteico involucrado en la coagulación, provocando una activación más pronunciada en esta cascada. Dentro de las proteínas alteradas en este sistema se encuentran diversos factores involucrados en el mecanismo de coagulación, entre ellos del XI al XIII, que intervienen en la anticoagulación y mecanismo fibrinolítico, así se da estado procoagulante adverso. [52, 53]

En la infección por la COVID-19, se ha notificado elevación en el sistema de complemento, principalmente del componente 5. Como factor virulento se estableció a la proteína S del SARS-CoV-2 en la interferencia del factor H del complemento, bloqueando de esta manera la unión con la heparina desregulando de esta manera la función normal del complemento y su relación con la coagulación. [52, 53]

La proteína S del SARS-CoV-2 posee una intervención en la unión a plaquetas y así promueve su activación. Esta activación promueve la agregación de monocitos, aumenta la expresión del factor tisular y esto conduce a una irregularidad de la coagulación. Esta hiperreactividad en las plaquetas ha sido asociada a la vía de señalización activada por mitógeno (MAPK) produciendo así trombina. Fragmentos internalizados del SARS-CoV-2 en las plaquetas causaron una digestión acelerada, apoptosis y liberación vesicular. [53, 54]

Estas plaquetas hiperactivadas tuvieron una función en el reclutamiento de neutrófilos y su posterior activación está implicada en los múltiples mecanismos inmunotrombóticos asociados al SARS-CoV-2. Estos pacientes infectados denotaron una actividad aumentada en la producción de la oxidasa en las células no fagocíticas que provocó un estallido oxidativo que causó una obstrucción en la vasculatura, alteración plaquetaria y, por consiguiente, trombosis. [54, 55]

1.5. Fases cronológicas de la infección

Desde el inicio de la pandemia en 2019 se ha tratado de dilucidar la mayor cantidad de incógnitas acerca de este ente patológico. Desde mecanismos fisiopatológicos, variantes virales, presentaciones clínicas fuera de lo pulmonar, blancos terapéuticos o de vacunación y sus fases cronológicas. Dentro de los términos asociados o atribuidos en base a la cronología de los síntomas y su duración, el primero en utilizarse fue “Long COVID” o COVID prolongado haciendo alusión a los síntomas posinfección que presentaban los pacientes en los informes iniciales de Wuhan. [11]

Con el paso del tiempo se han definido las fases, síndromes o estadios clínicos de una manera más precisa, dentro de ello se había estipulado que el paciente que presentaba una correlación entre síntomas y signos con duración de 3 semanas del inicio de las manifestaciones se denominaría “síndrome posagudo” y se denominaba como “COVID crónico” al conglomerado de signos y síntomas con duración mayor a doce semanas. [11, 56]

El Instituto Nacional para la Excelencia en Salud y Atención (NICE, por sus siglas en inglés) determinó que la utilización de ciertos términos adoptados para estos entes patológicos como “crónico” o “persistente” no eran utilizados de la manera más apropiada y que por la presentación en forma de la funcionalidad conjunta multisistémica se adoptaron diferentes definiciones: [11, 12, 56]

1. **Fase aguda por la COVID-19:** está determinada desde el inicio de los síntomas hasta las 4 semanas.

2. La **fase posaguda** se divide en:

    a. **Fase subaguda o continua:** está definida por los síntomas que se presentan de la semana 4 a la semana 12.

    b. **Fase crónica o post-COVID-19:** por la presencia de la sintomatología después de la semana 12. [11, 12]

1.6. Pruebas diagnósticas

En la actualidad se dispone de tres tipos de pruebas diagnósticas para infección por SARS-CoV-2: pruebas de reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-

PCR, por sus siglas en inglés), pruebas de detección de antígeno (Ag) y pruebas de detección de anticuerpos (Ac) IgM/A e IgG. [57–59]

1.6.1. Prueba de reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR)

La prueba de reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR) se considera el *Gold Standard* para el diagnóstico de SARS-CoV-2. Es una técnica que identifica la presencia de ARN del SARS-CoV-2 en muestras biológicas respiratorias como no respiratorias (orina, heces, sangre). [60] Las muestras del tracto respiratorio inferior proporcionan un rendimiento diagnóstico más alto en comparación con las del tracto respiratorio superior, pero su obtención no es frecuente, ya que es más invasiva y aumenta el riesgo de contagio del personal sanitario, [61] por lo que los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés), recomiendan utilizar muestras nasofaríngeas seguidas de las orofaríngeas, para realizar la prueba. [58, 59]

Tomando en cuenta que la carga viral va ascendiendo desde el inicio del periodo de incubación hasta aproximadamente el séptimo día, la máxima sensibilidad de la prueba se obtiene en la primera semana desde el inicio de la sintomatología. [57] Aunque la especificidad de esta técnica es casi del 100%, su sensibilidad del 85-90% es más variable y va a depender del momento evolutivo del proceso infeccioso y del lugar en que se tome la muestra. [59]

1.6.2. Prueba de detección de antígeno (Ag)

Debido a que los resultados de la RT-PCR no son inmediatos, se han desarrollado pruebas rápidas de antígenos que mediante inmunocromatografía de difusión (*lateral-flow*) puede presentar resultados en muestras orofaríngeas en 15-30 minutos. [62] Estas pruebas se basan en la detección de proteínas virales específicas de SARS-CoV-2, como las subunidades S1 o S2 de la proteína S y la proteína N. [59]

La principal limitación es que, en individuos asintomáticos, la sensibilidad es baja (alrededor del 50%) por lo que puede dar lugar a falsos negativos. Sin embargo, en pacientes sintomáticos, la sensibilidad aumenta de forma significativa, supera el 95% (98.2%), es más elevada en estados de alta viremia, por lo que el test debería realizarse en los primeros 5-7 días

del inicio de la sintomatología. [63] Adicionalmente, la especificidad es muy alta, entre 95 al 99% (99.5%). [59]

1.6.3. Pruebas de detección de anticuerpos (Ac) IgM, IgG e IgA

Es posible detectar niveles de anticuerpos IgM, IgG y IgA específicos para SARS-CoV-2 en muestras de sangre, plasma o suero. [64] Sin embargo, el organismo no produce dichos anticuerpos de forma inmediata. Los anticuerpos IgM e IgG específicos de SARS-CoV-2 no se detectan en los tres primeros días del inicio de la infección. Desde el cuarto día de la infección se pueden detectar los anticuerpos IgM específicos para SARS-CoV-2, que alcanzan un máximo aproximadamente en el día 20 y luego disminuyen. Los anticuerpos IgG tardan más tiempo en aparecer, pero persisten elevados durante varios meses. [65]

El anticuerpo IgA secretora desempeña una función importante en la protección de superficies mucosas contra patógenos infecciosos, mediante la neutralización del virus o la obstaculización de su adhesión a las células epiteliales. [66]

La especificidad de este tipo de pruebas es alta, entre 90-99% (98.7%) y su sensibilidad varía con el transcurso de la infección: 72.2% entre los 8-14 días y 100% entre los 15-39 días de la infección. [67, 68]

CAPÍTULO 2. MANIFESTACIONES CARDIOVASCULARES Y TROMBÓTICAS ASOCIADAS A SARS-CoV-2

SUMARIO

- **Cardiovasculares**
  - **Patogenia**
  - **Presentaciones clínicas**
    - **Lesión cardíaca isquémica aguda**
    - **Lesión miocárdica no isquémica**
    - **Arritmias**
- **Tromboembólicas**
  - **Patogenia**
  - **Presentaciones clínicas**
    - **Trombosis venosa profunda**
    - **Tromboembolia pulmonar**

Durante el transcurso de la pandemia por la COVID-19 se han identificado múltiples manifestaciones extrapulmonares, dentro de las que se encuentran las cardiovasculares y trombóticas. Se han evidenciado tanto lesiones directas e indirectas que pueden condicionar al paciente a secuelas y complicaciones de gran relevancia en el desenlace de su estado de salud y posterior recuperación. En este capítulo se revisarán las diversas presentaciones cardiovasculares y tromboembólicas con los respectivos mecanismos fisiopatológicos asociados a la infección por SARS-CoV-2. [69]

2.1. Cardiovasculares

2.1.1. Patogenia

Dentro del marco y evolución de la pandemia por la COVID-19 se ha hecho evidente la importancia en el gremio científico el conocimiento de los diversos mecanismos fisiopatológicos y virulentos de este ente infeccioso para entender de una manera más adecuada sus manifestaciones sistémicas. Entre las evidencias de gran relevancia y aceptación se encuentran los mecanismos fisiopatológicos asociados a las manifestaciones cardiovasculares y trombóticas, donde se asocian las lesiones directas e indirectas, como la desregulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), toxicidad viral, daño a células endoteliales, tromboinflamación, tormenta de citoquinas y desajuste en el suministro y demanda de oxígeno. Se conoce como lesión directa a todas aquellas relacionadas a la infección de la célula diana por el microorganismo

y lesión indirecta a todos aquellos mecanismos que están relacionados con la respuesta inmunitaria, disfunción circulatoria, hipoxia y reacción inflamatoria. [69, 70]

2.1.1.1. Toxicidad viral asociada a ECA2

Dentro de los múltiples enfoques fisiopatológicos cardiovasculares, uno de los más relevantes es el relacionado con ECA2, esta enzima tiene la capacidad de expresión en el sistema vascular (células de músculo liso vascular, endoteliales y células angiogénicas migratorias). A nivel cardíaco se ha relacionado propiamente a cardiomiocitos, endotelio, cardiofibroblastos, pericitos y células adiposas a nivel del epicardio. Esta enzima ha ejercido su función como receptora de apertura del ente viral al unirse con la proteína llamada de “pico” o proteína S. Luego para la finalización de la entrada celular se requiere el cebado de la subunidad S por la proteasa transmembrana serina 2 (TMPRSS2, por sus siglas en inglés) y otras proteasas. Esta enzima se ha asociado a formas más graves de la COVID-19, probablemente a la mayor cantidad de niveles plasmáticos circulantes. A nivel del corazón existe una mayor expresión de otro tipo de proteasas cebadoras de proteína S (Captesina L y furina), que se han asociado a mayor exposición del corazón por SARS-CoV-2. La desregulación negativa de ECA2 puede ser provocada en la infección por la COVID-19 y esto ha sido asociado a una disfunción miocárdica y factor de riesgo en progresión de aterosclerosis. [69–71]

2.1.1.2. Desregulación del SRAA

Este mecanismo fisiopatológico toma en cuenta la fisiología de la ECA2 y su relación con el SRAA. La acción ejercida de ECA2 es convertir la angiotensina II en angiotensina 1-7 y el eje ECA2/angiotensina 1-7. Este mecanismo ha sido motivo de investigación, por la función que genera para evadir los impactos adversos del SRAA, necesario para mantener el equilibrio fisiológico y de homeostasis del cuerpo. La desregulación del complejo ECA2/Angiotensina 1-7 dado por la infección por SARS-CoV-2 y pacientes con comorbilidad cardiovascular, lleva a complicaciones, en las que se mencionan la fibrosis, proinflamación, vasoconstricción, aumento de especies reactivas de oxígeno, remodelación cardíaca, entre otras. [71, 72]

Como parte de mecanismo patológico trombótico se ha asociado que la acumulación de angiotensina II tiene relación con la activación de la vía de proteína quinasa, activada por mitógenos (MAPK) p38 que se relaciona con la predisposición de eventos trombóticos. Esto

demuestra la relación que existe entre la regulación de ECA2 y la elevación de Angiotensina II, como parte de la patogenia en complicaciones cardiovasculares por la COVID-19. [71–73]

2.1.1.3. Daño endotelial y tromboinflamación

Como ya se ha mencionado en los párrafos anteriores, existe relación entre la invasión directa del virus en las células endoteliales, la reacción indirecta mediada por inflamación y un estado protrombótico que contribuyen a la fisiopatología de SARS-CoV-2. Se ha descrito que estos estados protrombóticos, están asociados a la expresión de ECA2, tanto en el endotelio arterial como en el venoso. Se menciona la participación del Factor de Von Willebrand (FVW) glicoproteína que interviene en la cascada de la coagulación, portador del factor de coagulación VIII y causa efectos significativos como disfunción endotelial, agregación plaquetaria, además interviene en los estados procoagulantes. [71, 73, 74]

Existen intervenciones posteriores que están asociadas a la interacción plaquetas-neutrófilos y la activación de macrófagos como desencadenantes de respuestas tromboinflamatorias mayores. En relación con la formación NET, se les atribuye daños intrínsecos endoteliales y el estímulo de las vías extrínsecas e intrínsecas de la coagulación, que tienen como resultado una disfunción microvascular y formación de microtrombos. [73, 74]

2.1.1.4. Tormenta de citoquinas por desregulación inmune

Existe una respuesta inmunológica desregulada y, por consiguiente, una tormenta de citocinas que ha sido parte importante en la caracterización de la COVID-19 grave. En análisis de investigación previos se ha informado de los mecanismos de hiperinflamación como la replicación viral rápida, reclutamiento de células de la inflamación y la interferencia con la señalización del interferón. También se describió una reacción inflamatoria atípica que la caracteriza los niveles que la caracteriza los niveles de interferón tipo 1 y 3 reducidos, niveles de interleucina 6 elevados y aumento de quimiocinas. [69–71]

Zhou y colaboradores evidenciaron una respuesta importante en la infección por la COVID-19 relacionada a las células Th1, CD14+ y CD16+ con una elevación en la expresión del factor estimulante de colonias de granulocitos, macrófagos (GM-CSF) y expresión de IL-6. A su vez, se asocia con que se active la coagulación, se inhiba la función cardíaca y se presenten la disfunción endotelial y el inductor de trombosis. Estos factores son causantes de isquemia tisular,

hipoxia y fuga vascular que conduce a efectos hemodinámicos y trombóticos perjudiciales en el paciente. [69, 71, 72]

2.1.2. Presentaciones clínicas

Después de describir los diversos mecanismos fisiopatológicos, se mencionan las diversas manifestaciones cardiovasculares y trombóticas asociadas a la COVID-19. La evidencia científica según Shi *et al*., La injuria cardíaca es una presentación común en pacientes hospitalizados indica un 19.7% de la muestra estudiada, se le asocia a un riesgo aumentado de mortalidad hospitalaria de la mano con la elevación de marcadores cardíacos. [75, 76]

Las diversas presentaciones clínicas cardíacas y vasculares que se presentan pueden ser consecuencia de una injuria directa o indirecta que predispone la evolución clínica satisfactoria del paciente. Dentro de las presentaciones clínicas evidenciadas se encuentran: cardiopatía isquémica aguda, lesión miocárdica no isquémica, pericarditis, arritmias, entre otros. [75, 76]

2.1.2.1. Lesión cardíaca isquémica aguda

Dentro del espectro de manifestaciones se encuentra la lesión cardíaca aguda, que se presenta con la elevación marcada sérica de troponina cardíaca, tres veces más de su límite sérico normal o superior al percentil 99, disfunción miocárdica, anomalías en electrocardiograma, asociada a pacientes hospitalizados por SARS-CoV-2. La evidencia clínica demuestra la asociación entre una mayor elevación del nivel de troponina cardíaca en pacientes con enfermedad cardiovascular subyacente. [75–77]

Es importante conocer los mecanismos que están implicados en la cardiopatía aguda isquémica entre ellas síndrome coronario agudo (SCA), incluyendo el infarto agudo al miocardio (IAM) por procesos infecciosos. Dentro de ello se citan los siguientes mecanismos recopilados e investigados. El SARS-CoV-2 al igual que otros virus que producen infecciones agudas como en el caso del virus de la influenza, sincitial respiratorio, entre otros. Se ha demostrado en diversos estudios que existe un riesgo aumentado hasta en 6 veces de sufrir un infarto agudo al miocardio en la semana siguiente a la confirmación por laboratorio de estos agentes infecciosos. [75, 77, 78]

En diversas investigaciones se ha descrito de manera sólida el papel que desempeña la placa aterosclerótica en la fisiopatología de la lesión cardíaca aguda. Estas placas contienen un

gran aporte de células de la inflamación que se suma a la inflamación generalizada por los entes virales con la respectiva generación de citocinas proinflamatorias, entre ellas las IL-6, IL-8 e IL-1, TNF-alfa, con la correspondiente activación de la placa aterosclerótica. Todo lo anterior conlleva al aumento del ateroma y la consiguiente activación dentro de la placa de enzimas como las peptidasas y metaloproteinasas con el siguiente estallido oxidativo lo que promueve la desestabilización de la placa aterosclerótica. [75, 77, 78]

Es importante diferenciar las definiciones del infarto agudo al miocardio tipo 1 y tipo 2. Con relación al tipo 1, se debe a isquemia en el miocardio, que lo explica la oclusión de las arterias coronarias, trombosis o migración de los fragmentos del ateroma roto. Por su parte, el tipo 2, es consecuencia de las exigencias metabólicas y oxigenación de los miocitos cardíacos, es decir, una isquemia por demanda. [78]

Se pueden circunscribir las propuestas fisiopatológicas por la COVID-19 en la lesión cardíaca isquémica como una desregulación entre el mecanismo de inflamación excesivo mediado por células proinflamatorias, el suministro inadecuado de oxígeno con la injuria directa a los miocitos cardíacos, las vías de señalización inducidas por ECA2 y el estado procoagulante elevado. La lesión directa en tejido cardíaco puede estar validada con la presencia de ARN de SARS-CoV-2 que fue detectado en muestras cardíacas de autopsia, según el estudio de Oudti *et al.* [75, 77]

La verdadera prevalencia durante el transcurso de la pandemia ha sido de suma importancia, pero así mismo de mucha dificultad encontrarla, determinado por la ausencia de notificación. Sin embargo, dentro de la revisión sistemática que se realiza se encuentra una asociación entre el 7-17% de los pacientes hospitalizados por la COVID-19 a quienes les ocurrió un infarto agudo al miocardio, porcentaje que se acrecienta en pacientes que están en la unidad de cuidados intensivos (UCI) hasta llegar al 20%. Dentro de una presentación clínica atípica se ha asociado el IAM con elevación del segmento ST como síntomas primarios por la COVID-19. [69, 70, 75, 79]

2.1.2.2. Lesión miocárdica no isquémica

De acuerdo con las múltiples manifestaciones cardiovasculares, se encuentran las que no tienen un mecanismo fisiopatológico de isquemia. Eso interviene directamente en una cascada diferente y vías de injuria alternas por parte del SARS-CoV-2. La explicación fisiopatológica de

este tipo de manifestaciones se circunscribe a una asociación entre lesión directa por el virus y lesión cardíaca, por medio del desencadenamiento de la respuesta inmune/inflamatoria del paciente infectado. [76, 80]

La enfermedad inflamatoria de la capa muscular del corazón o miocarditis es una presentación clínica que se debe al infiltrado de células inflamatorias y posterior daño miocárdico sin que exista mecanismo de isquemia. El ente microbiológico que ha mantenido estrecha relación con esta manifestación ha sido viral. Dentro de los mecanismos fisiopatológicos, el cardiotropismo, forma parte importante desde el inicio de las bases teóricas y virulencia del SARS-CoV-2 en su daño a varios órganos blanco. [80]

Luego del ingreso del virus y, por ende, la identificación de los receptores de ECA2 en el huésped, el SARS-CoV-2 tiene un efecto intracelular para evitar la formación de gránulos de estrés, en ausencia de estos, el virus tiene una mayor replicación y daño celular. Por otra parte, los antígenos virales activan a las células T vírgenes del huésped, quien por medio de las células presentadoras de antígenos inician la respuesta de defensa en el organismo. Los cardiomiocitos reciben la migración inmune por parte de los linfocitos T CD8+, causan la reacción inflamatoria en la capa muscular del corazón debido a la citotoxicidad desencadenada como respuesta inmunitaria. Conforme aumenta la acción inmunológica se promueve una activación masiva que conlleva a una liberación excesiva de citocinas proinflamatorias. [80]

Según reportes, la presentación de las manifestaciones clínicas miocárdicas, es variable, que puede oscilar entre sintomatología leve, como puede ser fatiga y disnea a grandes esfuerzos, mientras que otros pacientes pueden presentar síntomas moderados, como opresión o dolor de pecho. Sin embargo, otro grupo de pacientes puede presentar síntomas graves, como edema periférico, plétora yugular, dolor en hipocondrio derecho y manifestaciones de insuficiencia cardíaca derecha, que pueden llevar a un acontecimiento indeseado como IAM o choque cardiogénico. [80, 81]

Se ha evidenciado una manifestación emergente de miocarditis, esta es la fulminante, evidenciada por insuficiencia cardíaca y, por ende, disfunción ventricular que aparece en un marco de 2 a 3 semanas luego de infectarse con el SARS-CoV-2. Parte de la presentación clínica de estos pacientes es que al momento de entrar en un estado séptico, presentan alzas febriles, hipotensión, taquicardia sinusal y frialdad en extremidades. Es de suma importancia la relación

que tiene la miocarditis con las arritmias, tema que se mencionará posteriormente en este capítulo. [80, 82]

Las estimaciones de incidencia y prevalencia de miocarditis en el mundo siguen siendo una de las líneas prioritarias en investigación, sobre todo, por la falta de notificación por parte de las diversas unidades que, en muchos de los casos, suelen pasar desapercibido este ente patológico en los pacientes hospitalizados. Estos datos son prioritarios ya que, según datos estadísticos, el 33% de pacientes hospitalizados en Washington por la COVID-19, presentó insuficiencia cardíaca aguda. En otro estudio de cohorte retrospectivo, Bucleyk *et al*., reportaron una incidencia del 5% de miocarditis de inicio temprano. [76, 80, 83]

Parte de estudios y reportes de casos aislados han evidenciado a la miocarditis inducida por estrés o de Tako-Tsubo como parte de una de las manifestaciones por SARS-CoV-2. Se conoce el proceso proinflamatorio y la liberación de citocinas por parte de la COVID-19, sin embargo, parte de la investigación crea esa hipótesis como asociación a esta disfunción ventricular, relacionado con la respuesta metabólica inducida por las catecolaminas circulantes en un estado de estrés. [82, 84]

Dentro de los espectros inflamatorios cardíacos se presentan casos asociados a SARS-CoV-2 de pericarditis, la inflamación de la doble capa que recubre la bomba cardíaca. Las etiologías de gran incidencia a esta patología han sido de origen viral, incluso citándolo como la causa más común. Los casos reportados muestran pacientes que se presentan con disnea, dolor en tórax de características pleuríticas y taquicardia. Los pacientes presentaban alivio al inclinarse hacia adelante. Se ha evidenciado una incidencia de 1.5% de origen agudo. [83, 85, 86]

2.1.2.3. Arritmias

En varios estudios se enfatiza en las presentaciones clínicas cardiovasculares y arrítmicas de los pacientes ingresados con infección por SARS-CoV-2. Estas manifestaciones arrítmicas son un nuevo punto de vista en el entorno clínico debido a las consecuencias y secuelas mortales del cual puede ser causante. Dentro del amplio patrón de manifestaciones arrítmicas asociadas a la COVID-19 se encuentran: taquicardia ventricular, taquicardia sinusal, fibrilación auricular, fibrilación ventricular, bloqueo sinusal, bloqueo auriculoventricular. [87]

Dentro de los mecanismos fisiopatológicos asociados a SARS-CoV-2 se encuentra la hipoxia, como consecuencia del compromiso respiratorio agudo en la infección por la COVID-19. Esta hipoxia existente se asocia a una baja del pH dentro de los cardiomiocitos, que causa la liberación y elevación de calcio en el citosol que tendría por consecuencia una despolarización alterada. No solo el calcio es un electrolito implicado, es de consideración precisa la acción causada por el potasio, que eleva sus niveles en el espacio extracelular, de esa manera forma umbrales bajos para la consiguiente despolarización. [87, 88]

La reacción inmunológica anormal del paciente infectado con el posterior desencadenamiento de la tormenta de citocinas proinflamatorias, entre ellas el TNF-alfa, IL-1 e IL-6, causa una injuria al miocardio. Como efecto sinérgico se establece que estas citoquinas tienen un efecto sobre el sistema nervioso simpático cardíaco, desencadenan una prolongación del intervalo QT, causan reacciones arrítmicas con posibilidad de mortalidad. [87, 88]

Como se mencionó con anterioridad, la inflamación miocárdica ha tenido una evidencia de relevancia en pacientes infectados por SARS-CoV-2. Esto junto con la fisiopatología asociada a la inflamación, dan las pautas de que estas alteraciones arrítmicas son consecuencia de la falla en la función de la unión comunicante. En la electrofisiología cardíaca existe un remodelado y, como consecuencia de ello, se tiene una disociación perjudicial entre calcio y potasio con una repolarización prolongada. [80, 87, 88]

La isquemia en el miocardio es parte de esta variedad de mecanismos patológicos, se sabe el involucro de la infección por la COVID-19 con la patología cardíaca isquémica mencionada anteriormente. Se enfatiza en los diversos efectos protrombóticos, liberación de mediadores de inflamación y vasculitis, como mecanismos desencadenantes de la ruptura del ateroma. Dentro de los efectos protrombóticos se encuentra la tromboembolia pulmonar, que puede causar un desequilibrio negativo y sobrecarga de presión causante de lesión miocárdica. [87, 88]

Dentro del estado hidroelectrolítico de los pacientes que cursan una infección, se sabe que existe un desequilibrio muy marcado y en la COVID-19 no es excepción. Dentro de un reporte de casos se evidencia que estas alteraciones se reportan en un 7.2% de infectados por SARS-CoV-2. Causa directa de arritmia cardíaca. [87, 88]

Es importante la asociación de trastornos arrítmicos del corazón con la terapéutica utilizada en su momento para tratar la infección por SARS-CoV-2. Entre ellos se encuentra la azitromicina, hidroxicloroquina y cloroquina. Estos medicamentos tienen una potencialidad marcada como arrítmicos involucrados en la prolongación del intervalo QT. [87, 88]

Entre los hallazgos encontrados en estudios y revisiones sistemáticas se encuentran datos que apoyan en la incidencia de estas manifestaciones arrítmicas presentadas en la infección por SARS-CoV-2. Se mencionan el aleteo y la fibrilación auricular como las alteraciones arrítmicas de mayor presencia en pacientes infectados por la COVID-19. Presentan hasta un 33% con mayor asociación que los pacientes que cursan un estado séptico o SDRA. De estos, el 10%, presentó fibrilación auricular de inicio precoz, condicionando así su evolución. A su vez, estudios retrospectivos realizados en el epicentro de la pandemia (Wuhan) mostraron que la fibrilación ventricular se hizo presente en el 5.9% de los pacientes hospitalizados por SARS-CoV-2. Se ha asociado que entre las bradiarritmias el bloqueo auriculoventricular se evidenció en un 12% de las manifestaciones arrítmicas en pacientes infectados por la COVID-19. [80, 87, 88]

2.2. Tromboembólicas

Dentro del conjunto de manifestaciones extrapulmonares por SARS-CoV-2, no se podrían discriminar, al contrario, se destacan las presentaciones tromboembólicas debido a la inmensa fisiopatología que involucra una cascada de sucesos bioquímicos en el huésped que en determinado momento puede influir en el pronóstico en el paciente. Dicha asociación hecha del nuevo Coronavirus con las manifestaciones tromboembólicas tuvo influencia debido a la incidencia que otros virus antecesores del SARS-CoV-2, como el MERS y SARS, demostraron en la atención clínica. La importancia de comprender la fisiopatología y principales manifestaciones radica en el conocimiento adquirido para la atención, manejo y evolución del paciente que sufre infección por la COVID-19. [89, 90]

2.2.1. Patogenia

Los mecanismos fisiopatológicos como parámetros de riesgo que implican estos entes patológicos comprenden la clásica triada de Virchow que involucra el estado de hipercoagulabilidad, lesión endotelial y estasis sanguínea. Esta tríada está estrechamente relacionada con diversos factores de riesgo comunes, por mencionar los asociados a estilos de

vida poco saludables, síndrome metabólico, procedimientos quirúrgicos, neoplasias y uso de fármacos. [89–91]

El parámetro inflamatorio no puede pasar desapercibido como parte del mecanismo fisiopatológico de un estado protrombótico debido a la injuria endotelial, reducción de la fibrinólisis y activación del ciclo de factor tisular. Aunado a ello, se establece la expulsión de la NET, mecanismos que se producen al liberar la forma condensada de la cromatina y así mismo los gránulos de los neutrófilos. Existen consensos de que hay una tríada importante en el desenlace de la infección y evolución de la COVID-19 que contaría con la activación del complemento, inflamación y la vía de la coagulación, como desencadenante de coagulación intravascular diseminada (CID). [89–91]

Por parte de la potencialidad patológica atribuida a la hipercoagulabilidad, se describe la acción del SARS-CoV-2 en el endotelio y el tejido miocárdico en el cual se compromete el subendotelio y colágeno, atribuyendo de esta manera una mayor activación plaquetaria. Esta vía se ha asociado a la expansión de polifosfato en la desgranulación plaquetaria. Esta injuria de endotelio se asocia a una exposición importante del factor tisular debido al paso del factor VII al Factor VIIa. Las diversas acciones entre SARS-CoV-2 y los ECA2 pueden causar una irregularidad del sistema cinina/calicreína, y aumentar una vía de contacto más activada. [69, 89, 90]

Los vasos primarios son blancos de lesión debido a un proceso séptico causado por la COVID-19. Dentro de estas acciones se encuentran la producción de citoquinas proinflamatorias como IL-8, IL-6, proteína C reactiva y TNF-alfa. La importancia de mencionar estas citocinas radica en la función que ejercen como reguladores importantes de transcripción y elevación del fibrinógeno en plasma. Este estado proinflamatorio masivo es correlacionado a elevaciones de ferritina que condicionan la desregulación hemodinámica, causan injuria endotelial, pulmonar y un fallo multiorgánico. [69, 89]

El estado protrombótico vascular se ve influenciado con la activación y desgranulación de las plaquetas. El polifosfato interviene directamente en la activación de la vía de la coagulación intrínseca con la inclusión del Factor XII. Las NET se han asociado por la eficacia que tienen en la captación de diversos microorganismos entre ellos los virus. Forman parte importante de la interacción de la coagulación y el estado proinflamatorio lo que contribuye al daño pulmonar, vascular y sistémico. [91, 92]

Se ha demostrado la función de importancia entre la interacción de los activadores de plasminógeno y sus inhibidores, que mantienen la regulación trombótica y trombolítica. Sin embargo, la alteración de estos activadores por parte de la COVID-19 podrían influir directamente en un estado protrombótico marcado. La microangiopatía trombótica por la COVID-19 es una asociación establecida a la vía del complemento en un estado de sepsis, elementos que respaldan este estado involucran la disfunción renal, anemia y elevación de LDH en casos severos de la COVID-19. Las vías de investigación han asociado las interacciones entre el receptor ECA2 y la serina de lectina de unión a manano 2 como función sinérgica en el estado trombótico del paciente infectado por la COVID-19. [89]

2.2.2. Presentaciones clínicas

Dentro de los matices de estudio y según la fisiopatología que involucra las diversas manifestaciones por los mecanismos tromboembólicos asociados a SARS-CoV-2, se procede a la descripción de las presentaciones con mayor documentación en el mundo, entre las que destacan la trombosis venosa profunda, tromboembolia pulmonar y el estado protrombótico que causa diversas manifestaciones en los diferentes órganos y sistemas. [89, 90]

Por medio de la documentación de estudios se evidencia que los pacientes con infecciones agudas que pueden involucrar un estado de sepsis tienen un riesgo aumentado de sufrir procesos tromboembólicos, como la trombosis venosa profunda (TVP) y, por consiguiente, complicaciones de alta incidencia de mortalidad, como la tromboembolia pulmonar y la coagulación intravascular diseminada. [89–91]

La TVP, es la obstrucción o bloqueo sanguíneo por medio de un coágulo a través del trayecto de una vena, como se mencionaba anteriormente la triada de Virchow es de las teorías más estudiadas y asociada a este ente patológico. [90, 91]

En un estudio retrospectivo realizado en el Hospital General de México, en el servicio de angiología, se evidenció que las principales secciones anatómicas afectadas por la TVP fueron las venas proximales (íleo femoral), predominante en el sexo femenino. Dentro de la muestra incluida se evidenció que el 94.3% de Doppler realizados demostraron hallazgos positivos para TVP. Los investigadores instan a los reportes de estos casos para una mayor identificación y prevención de complicaciones en estos pacientes. [89, 90]

El embolismo pulmonar es una patología de suma importancia y atención clínica debido a la cifra de mortalidad asociada a esta presentación. Al correlacionar el estado procoagulante, inflamatorio y sistémico por la COVID-19, se aprecia que es una de las directrices que se deben tener claras en el abordaje de los pacientes infectados. En un estudio realizado por Leonart, *et al.*, se evidenció que en el 32% de pacientes sometidos a angiotomografía por sospecha de tromboembolia pulmonar los hallazgos fueron positivos para esta patología. A su vez, Hems *et al*., en su estudio incluyen una muestra de 150 pacientes contagiados por SARS-CoV-2, en el que encuentran el 16.7% de embolia pulmonar como manifestación trombótica. [91, 92]

Klok *et al*., sintetizan en un estudio la alta incidencia acumulada de eventos trombóticos de pacientes críticos que ingresaron a la unidad de cuidados intensivos, demostraron que 65 pacientes de un total de 75 que fueron documentados, presentaban embolia pulmonar como manifestación, lo que equivale al 87%. [93]

Algunas revisiones sistemáticas evidencian una prevalencia media ponderada de 31.3% para tromboembolismo venoso y de 18.9% representó la embolia pulmonar. [92]

Un estudio retrospectivo realizado en Francia en pacientes que se encontraban ingresados en los encamamientos hospitalarios asignados para la COVID-19 evidenció tasas de 10% al 22% de incidencia de tromboembolia pulmonar. [92]

CAPÍTULO 3. MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS ASOCIADAS A SARS-CoV-2

SUMARIO

- **Patogenia**
  - **Transferencia transináptica**
  - **Ingreso por el nervio olfatorio**
  - **Propagación a través de la barrera hematoencefálica**
- **Presentaciones clínicas**
  - **Sistema nervioso central**
  - **Sistema nervioso periférico**

Las manifestaciones neurológicas forman parte de las presentaciones clínicas de SARS-CoV-2. En este capítulo se abordan los principales mecanismos fisiopatológicos de la interacción del virus con el sistema nervioso. Así como, las manifestaciones clínicas del sistema nervioso central y periférico prevalentes, que se han reportado en los pacientes hospitalizados en fase aguda con infección por SARS-CoV-2.

3.1. Patogenia

El virus SARS-CoV-2 comparte una estrecha homología de secuencia genómica con el SARS hasta en el 80%, así como mecanismos comunes de entrada celular. [20, 94] Ambos virus utilizan proteínas de punta en la superficie del virus para unirse a los receptores de la ECA2 en las células huésped de mamíferos, después usan TMPRSS2. [95] La presencia de los receptores ECA2 en los diversos tejidos determina el tropismo celular viral. En los seres humanos, ECA2 se expresa en múltiples epitelios, incluido el sistema nervioso central (SNC). En un informe se reportó que ECA2 se expresa en neuronas, astrocitos y oligodendrocitos. También se encontró que la expresión de la ECA2 estaba en los ventrículos, circunvolución temporal media, sustancia negra, corteza cingulada posterior y bulbo olfatorio. En este mismo estudio se comparó la expresión de la ECA2 humana con el cerebro de ratones y se demostraron patrones similares de expresión. [96]

En cultivos de células neuronales, la ECA2 se expresa en la superficie de la membrana como en el citoplasma. Debido a la expresión generalizada de la ECA2 en el cerebro, se plantea que el virus SARS-CoV-2, al igual que el SARS, tiene la capacidad de infectar neuronas y células gliales en el SNC. [97]

La neuroinvasión viral se podría lograr por varias rutas, como la transferencia transináptica a través de las neuronas infectadas, ingreso por el nervio olfatorio, infección del endotelio vascular y la migración de leucocitos por medio de la barrera hematoencefálica (BHE). [98]

3.1.1. Transferencia transináptica

En la actualidad existen más pruebas de que los coronavirus (CoV) humanos y no humanos invaden las terminaciones nerviosas periféricas, luego se propagan retrógradamente a lo largo de las sinapsis nerviosas para obtener acceso al SNC. [99, 100]

Se ha demostrado que la transferencia transináptica se da en varios CoV, incluido el coronavirus humano OC43 (HCoV-OC43, por sus siglas en inglés), virus de la encefalomielitis hemaglutinante 67 (HEV67, por sus siglas en inglés) y virus de la bronquitis aviar. [99] Por mencionar un ejemplo, el HEV67 ingresa a la cavidad oronasal e infecta a la mucosa nasal, epitelio pulmonar e intestino delgado. Después infecta a los nervios periféricos y se disemina retrógradamente al ganglio de la raíz dorsal, hasta llegar a las neuronas medulares. Mediante una vía endocítica o exocítica mediada por un revestimiento de membrana, facilita el paso del virus entre las neuronas de la corteza motora. [101] Otra vía secretora similar, que es mediada por vesículas, permite que el virus se propague entre las neuronas y células satélite. [102] Para que se dé la propagación intracelular en la neurona, el transporte axonal rápido utiliza los microtúbulos axonales para mover moléculas. [99, 103]

3.1.2. Ingreso por el nervio olfatorio

Durante el transcurso de la pandemia por la COVID-19, se ha reportado pérdida aislada del sentido del olfato (anosmia), así como pérdida del sentido del gusto (ageusia) con o sin síntomas respiratorios. [104] La entrada directa del virus a lo largo del nervio olfativo es otro mecanismo potencial para que el SARS-CoV-2 invada el SNC. En un modelo de ratón transgénico que expresa la ECA2, en el que los ratones fueron inoculados con SARS-CoV por vía intranasal demostraron que el virus invadió el SNC a través de una ruta transcripcional. [105, 106]

Algunos reportes sugieren que las células madre y sustentaculares en el epitelio olfativo expresan ECA2, por lo que son vulnerables a infección por SARS-CoV-2, mientras que las neuronas sensoriales olfativas no expresan ECA2, lo que sugiere que el virus SARS-CoV-2 no

puede acceder a las células nerviosas. Dichos hallazgos sugieren que el daño en el epitelio olfativo subyace a la anosmia clínica, más que a la lesión neuronal. [107, 108]

3.1.3. Propagación a través de la BHE

Se han propuesto dos mecanismos para que el SARS-CoV-2 se pueda propagar por la BHE. La BHE se encuentra compuesta por endotelio vascular, astrocitos, pericitos y matriz extracelular. Las células del endotelio vascular están unidas por uniones estrechas y se encargan de regular la permeabilidad de la BHE. El primer mecanismo propuesto, es por medio de la infección y el transporte a través de las células endoteliales vasculares. Se sabe que los endotelios de todo el cuerpo expresan ECA2 y, por lo tanto, están en riesgo de infección por SARS-CoV-2. [109]

En un reporte de autopsia se demostró la presencia de partículas virales de SARS-CoV-2 en el endotelio capilar y en las neuronas de una muestra del lóbulo frontal. [110] También se encontró que las neuronas contenían partículas virales empaquetadas en vesículas dilatadas. En las imágenes de microscopía electrónica se demostraron endocitosis o exocitosis de partículas virales a través de células endoteliales. [111] Cuando el virus tiene acceso al tejido vascular y neuronal, se podría comenzar un ciclo de gemación viral y así dañar aún más el tejido vascular y neuronal, hasta que el virus entra en contacto con la ECA2 en las neuronas, la glía y los vasos. [112]

El segundo mecanismo propuesto, es a través de la infección de leucocitos que pasan por medio de la BHE, mecanismo que es denominado del caballo de Troya. [113] Este mecanismo se encuentra bien descrito en la infección por VIH, en el que las células inmunitarias que están infectadas pasan de la sangre a través de la BHE y así infectar el SNC. [103, 114] En relación con el virus SARS-CoV se ha demostrado que infecta linfocitos, granulocitos, derivados de monocitos y monocitos, es decir, todas las células que expresan ECA2. [115–117]

Es muy probable que el SARS-CoV-2 al igual que SARS-CoV infecte tipos de células similares, ya que se ha demostrado que los linfocitos T permiten la infección por SARS-CoV-2, pero no apoyan la replicación del virus. [118] Por último, la inflamación sistémica que caracteriza a la infección por la COVID-19 podría aumentar la permeabilidad de la BHE, lo que permitiría que células inmunitarias infectadas, citoquinas y probablemente el virus pasen al SNC. [119]

3.2. Presentaciones clínicas

Según Sherry *et al*., hasta un 82% de los pacientes con infección por la COVID-19 presentan alguna manifestación neurológica. Los síntomas más frecuentes incluyen dolor de cabeza en el 37% y anosmia/ageusia en el 26%. Por otro lado, los síndromes neurológicos más comunes son encefalopatía aguda en el 49%, coma en el 17% y accidente cerebrovascular en el 6%, mientras que la meningitis y/o encefalitis son raras en el 0.5%. [120]

3.2.1. Sistema nervioso central

3.2.1.1. Cefalea

Aunque no es una manifestación clínica específica, la cefalea es uno de los síntomas más referidos por los pacientes con infección por la COVID-19 y la incidencia reportada varía desde el 3% hasta un tercio de los pacientes. [121, 122] Bolay *et al*., informaron que, en los pacientes hospitalizados, la prevalencia de cefalea varía entre 11 y 34%. De forma característica, el dolor de cabeza en la COVID-19 es un dolor bilateral, de intensidad moderado a severo, de carácter pulsátil o apremiante, que puede localizarse en la región temporoparietal, en la frente o periorbitaria. Este dolor puede ser de inicio gradual o repentino y casi no responder a los analgésicos comunes. [123]

Un grupo de Cochrane identificó la cefalea junto a síntomas de fiebre, artralgia/mialgia y fatiga como señales de alerta en pacientes con infección por la COVID-19. [124] Aunque la fisiopatología exacta de la cefalea no está clara. Los mecanismos propuestos incluyen la invasión viral directa al sistema nervioso, así como también el síndrome de liberación de citoquinas. La cefalea puede deberse a la liberación de citocinas y quimiocinas que estimulan a las neuronas sensoriales nociceptivas. También, la activación de las terminaciones del nervio trigémino periférico puede contribuir al desarrollo de la cefalea. [123, 125, 126]

3.2.1.2. Mareos

Los mareos son otro síntoma inespecífico que se presenta en pacientes con infección por la COVID-19, que puede ser evidente entre el 10 y 14% de los pacientes infectados. [127, 128] En algunos estudios, se reportaron mareos hasta en el 20% de los casos. [129] En un metanálisis de 33 estudios se informó una prevalencia de mareos del 8.7%. [130] El análisis del registro

ALBACOVID de España, reportó una prevalencia de mareos del 6.1% en 841 pacientes que fueron hospitalizados por la COVID-19. [131]

3.2.1.3. Estado de confusión

En un estudio en Wuhan, China, Mao *et al*., informaron estados de confusión en el 37% de los pacientes hospitalizados con infección por la COVID-19. [129] Los estados de confusión pueden deberse a diversas causas, como encefalopatía tóxico-metabólica, convulsiones o enfermedad desmielinizante. También, la infección directa del SNC con afectación parenquimatosa puede ser la causa de la alteración de la conciencia. [132]

3.2.1.3.1. Encefalopatía tóxico-metabólica

Los pacientes hospitalizados con infección por la COVID-19 tienen varios trastornos, como tormenta de citoquinas, inflamación severa, sepsis, disfunción renal, entre otros. La tormenta de citoquinas en pacientes graves de la COVID-19 se asocia con niveles altos de interleucinas, como IL-2, IL-6, IL-7, proteína 10 inducible por interferón-γ, factor estimulante de colonias de granulocitos, proteína quimioatrayente de monocitos-1 (MCP-1, por sus siglas en inglés), proteína inflamatoria de macrófagos 1-α y factor de necrosis tumoral α. Los niveles elevados de citoquinas y otros marcadores inflamatorios, junto con la acumulación de productos metabólicos tóxicos, contribuyen significativamente a la encefalopatía metabólica tóxica. [133]

3.2.1.3.2. Encefalopatía hipóxica

La hipoxia es muy común en los pacientes con cuadro clínico de neumonía grave. En algunos pacientes, la hipoxia puede ser grave y provocar un estado de confusión. En una serie de casos retrospectiva en China reportó encefalopatía hipóxica en el 20% de los pacientes. [134]

3.2.1.3.3. Encefalopatía necrosante hemorrágica aguda

El primer caso de encefalopatía necrosante hemorrágica aguda fue reportado por Poyiadji *et al*., en una paciente de unos 50 años. La paciente tenía los rasgos característicos, que incluían lesiones multifocales simétricas con afectación talámica variable. [135] En un análisis retrospectivo se evaluó a pacientes con infección por la COVID-19, que tenían compromiso neurológico de nueva aparición. En un análisis retrospectivo se evaluó a pacientes con infección por la COVID-19, que tenían compromiso neurológico de nueva aparición. Dentro de 27 pacientes críticos, el

74% tenía encefalopatía, el 7%, encefalopatía necrosante aguda y el 19%, vasculopatía. [136] La encefalopatía necrotizante hemorrágica aguda constituye una manifestación rara de las enfermedades virales y el posible mecanismo patogénico es la tormenta de citoquinas con interrupción de la BHE y finalmente el daño al parénquima cerebral. [132]

3.2.1.3.4. Encefalitis

En Japón, fue notificado el primer caso de meningoencefalitis. La resonancia magnética nuclear (RMN) cerebral, mostró hiperintensidad a todo lo largo de la pared del ventrículo lateral derecho, así como cambios de señal hiperintensos en el lóbulo temporal mesial derecho y en el hipocampo. Es importante mencionar que el frotis nasofaríngeo para el ARN específico de SARS-CoV-2 fue negativo, pero se detectó en el líquido cefalorraquídeo (LCR). [137]

Bodro *et al*., informaron dos casos con encefalitis asociada a infección por la COVID-19. El primer caso, era un hombre de 25 años con cefalea, parestesia del lado izquierdo y paresia ipsolateral. En el transcurso de 12 horas, los síntomas progresaron a confusión y agitación. El segundo caso, era un hombre de 49 años que a las pocas horas de ingreso desarrolló dificultad para nombrar objetos, desorientación temporal y espacial, confusión y agitación. En los dos casos, el LCR fue negativo, pero el hisopado nasofaríngeo fue positivo para SARS-CoV-2. Se encontraron niveles aumentados de interleucinas en el LCR, lo que indica que la encefalitis fue secundaria a tormenta de citoquinas. Ambos pacientes tuvieron una recuperación espontáneamente, sin complicaciones. [138] Khoo *et al.,* reportaron un caso de una mujer de 65 años con encefalitis del tronco encefálico secundaria a infección por SARS-CoV-2, que presentó mioclonías generalizadas sensibles a estímulos que afectaban a las cuatro extremidades y la lengua, asociadas con hiperekplexia sin habituación a las funciones visual, táctil y estímulos auditivos. [139]

3.2.1.4. Convulsiones

Las convulsiones como presentación clínica son raras en pacientes con infección por la COVID-19. Sohal y Mossammat, informaron el caso de un hombre de 72 años que fue diagnosticado con la COVID-19 y tenía múltiples comorbilidades, como hipertensión, enfermedad de arterias coronarias con *stent*, diabetes mellitus tipo II y enfermedad renal en etapa terminal con tratamiento de hemodiálisis. El paciente desarrolló múltiples episodios de movimientos tónico-clónicos en las extremidades superiores e inferiores en el tercer día de estancia

hospitalaria. Las convulsiones respondieron al tratamiento antiepiléptico. [140] El análisis del registro ALBACOVID de España, reportó una prevalencia de convulsiones del 0.7% en 841 pacientes que fueron hospitalizados por la COVID-19. [131]

En una revisión sistemática de 79 estudios, Tsai *et al*., evaluaron las manifestaciones neurológicas de la COVID-19, observaron una frecuencia de convulsiones del 1.5%.[141] En un hospital de Chicago, se realizó un pequeño estudio de 50 pacientes, en donde informaron convulsiones en 13 pacientes. [142] Las convulsiones pueden presentarse especialmente en pacientes graves con infección por la COVID-19, son consecuencia de alteraciones metabólicas, hipoxia, tormenta de citoquinas que conduce a encefalitis viral o invasión viral en la región temporal mesial. [141]

3.2.1.5. Accidente cerebrovascular

La respuesta inflamatoria severa y el estado hipertrombótico en pacientes con infección por la COVID-19 aumentan la probabilidad de accidente cerebrovascular. También, la infección del endotelio vascular y el daño en los vasos pueden aumentar el riesgo de infartos isquémicos y hemorrágicos. [121] Además, se han identificado lesiones isquémicas de pequeños vasos cerebrales que se asemejan a vasculitis cerebral en la COVID-19, que también aumentan el riesgo de accidente cerebrovascular. [143] Mao *et al*., en un estudio en China, informaron enfermedad cerebrovascular aguda en el 5.7% de los pacientes, de los cuales cuatro de ellos tuvieron un accidente cerebrovascular isquémico y uno presentó hemorragia cerebral. [129] El registro ALBACOVID de España reportó enfermedad cerebrovascular en el 1.7% de los pacientes. [131] Tsai *et al*., en una revisión sistemática, informaron enfermedad vascular cerebral aguda en el 8.1%. [141]

En un informe de Mahboob *et al*., se sugiere que el accidente cerebrovascular de vasos grandes de nueva aparición puede ocurrir en pacientes con infección por la COVID-19. También, informaron disartria y hemiplejia de nueva aparición en una paciente de 58 años con prueba de COVID-19 positiva. La RMN reveló un infarto cerebeloso del lado izquierdo en el territorio de la arteria cerebelosa posteroinferior (PICA). En esta paciente el accidente cerebrovascular isquémico se produjo a pesar de estar utilizando terapia antiplaquetaria dual (DAPT). [144] Existen múltiples informes en donde indican que pueden ocurrir accidentes cerebrovasculares en casos graves de la COVID-19, tanto isquémicos como hemorrágicos.

3.2.2. Sistema nervioso periférico

3.2.2.1. Anosmia y ageusia

Actualmente, la pérdida del gusto y el olfato son síntomas establecidos de infección por la COVID-19. La patogenia propuesta es que el virus SARS-CoV-2 podría provocar una alteración en las células, así como en los circuitos involucrados en el procesamiento quimiosensorial, para cambiar la percepción. [145] La prevalencia de ambas manifestaciones clínicas varía ampliamente. En un estudio en Wuhan, de pacientes hospitalizados se reportó la prevalencia de hipogeusia e hiposmia de 5.6% y 5.1%, respectivamente, [129] mientras que en otro estudio realizado en Italia el 19.4% de los pacientes informó de algún tipo de disfunción quimiosensorial. [146] En un reporte de Alemania, aproximadamente el 88.5% y el 88% de los pacientes tenía disfunción olfativa y gustativa, respectivamente. De los pacientes que no presentaban congestión nasal, el 79.7% era hiposmico. [147]

Borsetto *et al*., analizaron los datos de 3,563 pacientes en 18 estudios e informaron que la prevalencia general de la alteración del sentido del olfato o del gusto era del 47%. Existió una variación en las tasas de prevalencia entre 31 y 67% en los pacientes sintomáticos severos y leves a moderados, respectivamente. En el 20% de los casos la pérdida del olfato y del gusto precedió a otros síntomas y en el 28% fue concomitante. [148] En algunos pacientes las alteraciones quimiosensoriales pueden ser los únicos síntomas de presentación en infección por SARS-CoV-2. [145]

En un estudio multicéntrico Lechien *et al*., reportaron que, de 417 pacientes, el 85.6% presentaban disfunción olfativa relacionada con la infección por SARS-CoV-2. Entre ellos, el 79.6% de los pacientes eran anósmicos y el 20.4% tenían hiposmia. La fantosmia y la parosmia afectaron al 12.6% y 32.4% de los pacientes, respectivamente. La disfunción olfativa apareció antes en el 11.8%, después en el 65.4% y al mismo tiempo que la aparición de los síntomas generales en el 22.8% de los pacientes. En el mismo estudio, se consigna que el 88.8% informó trastornos gustativos, que se caracterizaban por el deterioro de las cuatro modalidades gustativas: salado, dulce, amargo y ácido. Esta disfunción gustativa consistió en la capacidad reducida/interrumpida o distorsionada para saborear en el 78.9% y el 21.1% de los pacientes con infección, respectivamente. [147]

3.2.2.2. Daño músculo esquelético

Mao *et al*., reportaron lesiones musculares en el 19.3% y 4.8% de los pacientes con infección por la COVID-19 de categoría grave y no grave, respectivamente. [129] Los receptores ECA2 pueden desempeñar un papel clave en la patogenia de la lesión muscular, ya que también se expresan en los músculos esqueléticos y la invasión es a través de dichos receptores.[149] Además, los niveles altos de lactato, pH bajo y niveles bajos de oxígeno se suman a la mialgia y astenia, que son los principales síntomas musculares reportados. [131, 150]

CAPÍTULO 4. MANIFESTACIONES GASTROINTESTINALES Y HEPATOBILIARES ASOCIADAS A SARS-CoV-2

SUMARIO

- **Patogenia**
  - **Infección viral directa**
  - **Liberación sistémica de citoquinas**
  - **Lesión hipóxica y trombótica**
- **Presentaciones clínicas**
  - **Gastrointestinales**
  - **Hepatobiliares**

Las manifestaciones gastrointestinales fueron reportadas desde el inicio de la pandemia por la COVID-19, por los pacientes hospitalizados con infección por SARS-CoV-2. En este capítulo se describen los principales mecanismos fisiopatológicos de la interacción del virus con el sistema gastrointestinales y hepatobiliar. Así como, las manifestaciones clínicas gastrointestinales y hepatobiliares más prevalentes, que se han reportado en los pacientes hospitalizados en fase aguda con infección por SARS-CoV-2.

4.1. Patogenia

Los mecanismos de lesión en el tracto gastrointestinal (GI) y hepatobiliar es probable que sean multifactoriales, incluyen consecuencias directas de la replicación del virus, efectos inflamatorios sistémicos e inmunomediados, cambios vasculares que pueden resultar en isquemia, así como lesión inducida por fármacos y exacerbación de enfermedades subyacentes. [151]

4.1.1. Infección viral directa

La infección viral directa es uno de los posibles mecanismos de lesión asociado con el SARS-CoV-2 en el tracto GI e hígado. La entrada del virus en las células está mediada por la unión al receptor de la ECA2 en la superficie de la célula, seguido de la activación de la proteína S, a cargo de la TMPRSS2. La expresión relativa de estas proteínas va a determinar la capacidad del virus para infectar un tipo particular de célula. El receptor ECA2 se encuentra altamente expresado en el epitelio gastrointestinal, principalmente en el íleon, pero también en el duodeno, colon, recto y estómago. [152–156] La coexpresión del receptor ECA2 y TMPRSS2 también se produce en las células epiteliales intestinales. [157, 158]

Existen varios estudios que han documentado partículas virales en el tejido gastrointestinal, lo que sugiere que el mecanismo de infección directa de la mucosa del tracto gastrointestinal puede desempeñar un papel en la lesión gastrointestinal. Dichas partículas virales se han detectado en el citoplasma de las células glandulares gástricas, duodenales y rectales mediante técnicas de inmunofluorescencia. [153] En un estudio de 12 pacientes, Livanos *et al*., detectaron la proteína de la nucleocápside viral mediante inmunofluorescencia en el intestino delgado de 11 pacientes, principalmente dentro de las células epiteliales positivas para glicoproteína secretora mucina-2 (MUC2), así como en células epiteliales de las criptas, aunque la presencia no se correlacionó con anomalías histológicas. Encontraron antígenos virales que estaban parcheados en el tracto gastrointestinal superior pero difusos en el íleon, probablemente debido al aumento del número de las células caliciformes en el íleon. [152] También, el ARN viral es detectable mediante la RT-PCR en biopsias de esófago, estómago, duodeno y recto. [159] Por medio de microscopía electrónica, se han detectado partículas virales en células epiteliales intestinales, principalmente en el duodeno y el íleon. [152] Sin embargo, estos hallazgos de microscopía electrónica han sido cuestionadas como interpretaciones erróneas de imitadores virales. [160–162]

Algunos estudios *in vitro* han demostrado que en los enterocitos los organoides se pueden infectar con SARS-CoV-2 y así respaldar su replicación. Estos estudios explican que el virus SARS-CoV-2 puede infectar y replicarse activamente en las células del tracto gastrointestinal, causando disfunción orgánica directa. La destrucción de las células epiteliales intestinales puede provocar cambios en la permeabilidad intestinal, malabsorción y secreción intestinal, que podría explicar la diarrea y otras manifestaciones gastrointestinales. [157, 163]

Con relación al hígado, se han realizado varios análisis del transcriptoma de una sola célula, en donde se ha confirmado la presencia del receptor ECA2 y TMPRSS2 en células del parénquima hepático y colangiocitos. [164–166] Las células endoteliales sinusoidales parecen ser negativas, a pesar de que los receptores ECA2 se expresan en las células endoteliales. Por lo que, es posible la infección viral directa del hígado. [167]

Kaltschmidt *et al*., detectaron proteína viral en células madre hepáticas, hepatocitos y colangiocitos. [168] Lagana *et al*., en una serie de casos, reportaron en el 55% de los hígados de autopsia, positiva la PCR para genes virales. Sin embargo, no encontraron correlación entre la positividad de la PCR y alguno de los cambios histológicos reportados en el estudio. [169] Zhao *et al*., en un estudio de 17 casos, reportaron inmunohistoquímica (IHC) para SARS-CoV-2 destacan

los macrófagos portales en 5 de los casos. [170] En algunos informes de casos de pacientes con daño hepático posiblemente debido a SARS-CoV-2, demostraron antígenos virales en biopsias, por medio de microscopía electrónica, lo que sugiere que el virus SARS-CoV-2 puede infectar directamente el hígado. [171, 172]

Estudios *in vitro* han reportado que los organoides de los conductos biliares son susceptibles al virus SARS-CoV-2, lo que respalda la replicación viral. [173, 174] También, los hepatocitos y colangiocitos primarios en cultivo, así como los organoides infectados por SARS-CoV-2 sobreexpresaban citocinas proinflamatorias y disminuían los procesos metabólicos, lo que aumenta la probabilidad de que la infección por SARS-CoV-2 pueda alterar el perfil de las citocinas proinflamatorias. [166] Además, puede existir deterioro en el transporte de bilis y la señalización de los ácidos biliares, lo que ocasiona una baja regulación en los transportadores de ácidos biliares y canales de cloruro. [175, 176]

4.1.2. Liberación sistémica de citoquinas

En el segundo mecanismo propuesto de lesión GI y hepatobiliar, están implicados los mediadores inflamatorios e inmunitarios. La infección por SARS-CoV-2 se ha asociado con niveles elevados de marcadores inflamatorios y citocinas, incluidas IL-1, IL-6 TNF-α, que podrían conducir a una acumulación de las células inmunitarias en el tracto gastrointestinal [177] e inducir colestasis hepatocelular al regular la baja captación hepatobiliar y los sistemas excretores. [178, 179] Según algunos autores la inmunosupresión es beneficiosa para detener la liberación de citocinas y así obtener una mejor evolución clínica. [180]

La liberación sistémica de citoquinas se ha visto implicada en la patogenia de la disfunción hepática en infecciones por otros virus no hepatotrópicos, en donde se han incluido coronavirus anteriores como los causantes del SARS y del MERS-CoV. [181] En el virus de la influenza A, se conoce que una respuesta de células T citotóxicas virales específicas que son reguladas por las células de Kupffer causan hepatitis, incluso en ausencia de infección directa y presencia de antígenos virales en el hígado. Se deduce que este proceso inflamatorio, que se encuentra relacionado con sitios de infección no hepáticos (principalmente de virus respiratorios), causa "daño colateral" por medio de la infiltración de células T citotóxicas. Se presume que dicho mecanismo también desempeña un papel en la infección por SARS-CoV-2. [182, 183]

4.1.3. Lesión hipóxica y trombótica

El tercer mecanismo propuesto de lesión GI y hepatobiliar incluye cambios hipóxicos que pueden ser inducidos por insuficiencia respiratoria, insuficiencia cardíaca derecha y coagulopatía sistémica, las cuales son complicaciones de la infección grave por SARS-CoV-2. La insuficiencia respiratoria que causa la COVID-19 requiere de un manejo en unidades cuidados intensivos con intervención ventilatoria mecánica invasiva y terapia vasoconstrictora, que puede estar acompañada de disfunción ventricular derecha, como causa de una alta resistencia vascular pulmonar. [184] También la infección viral en las células endoteliales provoca una disfunción endotelial, liberación del factor de von Willebrand, factor VIII, y fibrinógeno, provocando trombosis. [185, 186]

Está bien descrito que los pacientes con infección grave por la COVID-19 presentan trombosis generalizada en vasos grandes y pequeños, experimentan numerosas complicaciones isquémicas, incluidos los eventos trombóticos pulmonares agudos e isquemia aguda en las extremidades. De forma similar, el hallazgo anatomopatológico de la trombosis vascular en el tracto gastrointestinal y el hígado respaldan el argumento de que los estados de hipercoagulabilidad y trombóticos contribuyen a la lesión gastrointestinal y hepática. [187–190]

4.2. Presentaciones clínicas

Las manifestaciones gastrointestinales se informan entre 11.4 y 61.1% de los pacientes con infección por SARS-CoV-2. La mayoría de los síntomas GI que se asocian con la COVID-19 son leves y autolimitados. Entre los síntomas más frecuentes se incluyen anorexia, náuseas, vómitos, diarrea y dolor/malestar abdominal. [153, 191–194] En algunos reportes, la anorexia y la diarrea fueron los síntomas gastrointestinales más comunes, [195] mientras que en otros las náuseas y vómitos fueron más frecuentes. [196]

Según algunos estudios, la prevalencia de síntomas y signos gastrointestinales pueden oscilar entre el 12 y 79% en pacientes con infección por SARS-CoV-2, estas manifestaciones son muy importantes en este grupo de pacientes, ya que pueden aparecer de forma temprana y podrían empeorar durante el curso de la infección. [197] En otros casos, podrían ser las únicas manifestaciones de la infección por la COVID-19 e incluso presentarse en ausencia de síntomas respiratorios. Es importante recordar como ejemplo el primer caso confirmado en los Estados

Unidos, en el cual, el paciente tuvo una historia de 2 días con diarrea y vómitos antes del ingreso, sin manifestar síntomas respiratorios. [198]

En relación con la prevalencia de los síntomas gastrointestinales, según la gravedad de la infección, se informó el 17.1% en pacientes con infección grave y el 11.8% en pacientes con infección no grave. El síntoma más frecuente es la anorexia en el 26.8%, diarrea en el 12.5%, náuseas/vómitos en el 10.2% y dolor abdominal en el 9.2% de los pacientes. [195]

4.2.1. Gastrointestinales

4.2.1.1. Anorexia

En un estudio descriptivo, transversal y multicéntrico, Pan *et al*., describieron las características clínicas en los pacientes con infección por SARS-CoV-2 que presentaron síntomas digestivos en Hubei, China, encontrando una prevalencia de anorexia del 78.64%. [192] En otro estudio de cohortes multicéntrico que realizaron en 9 hospitales en Massachusetts, Estados Unidos, Redd *et al*., informaron la anorexia como el principal síntoma gastrointestinal, con una prevalencia del 34.8%. [199]

En un metaanálisis de 60 estudios, 18 de ellos reportaron sobre la prevalencia de anorexia, en donde el 26.8% de los pacientes presentó anorexia como síntoma más común, [195] esto explicaba las dificultades que los pacientes tenían para la alimentación enteral y el mantenimiento de un estado nutricional óptimo. [200] También, las personas que luego desarrollaron neumonía refractaria tenían mayor incidencia de anorexia al momento del ingreso. [201]

4.2.1.2. Diarrea

Entre el 2 y el 50% de los casos se ha reportado diarrea [202] y se ha descrito que era más común en pacientes con infección grave (moderada 69.2% frente a grave 100%). [192] Han *et al*., encontraron que el 19.4% de los pacientes presentó diarrea como primer síntoma en el curso de la infección, mientras que en el resto de los pacientes, la diarrea ocurrió hasta 10 días después del inicio de la sintomatología respiratoria. Se informó que la mayoría de los pacientes había tenido diarrea no grave, no deshidratante y de bajo volumen, con una duración de 5.4 días en promedio y mostró una mejoría al día 13 de la infección. [191]

Xiao *et al*., en un estudio de 73 pacientes hospitalizados con infección por la COVID-19 en China, mostraron que el 53.42% dio positivo en la muestra de heces a la prueba de ARN del SARS-CoV-2. Las deposiciones positivas duraron entre 1 a 12 días, y en el 23.29% de los pacientes las deposiciones permanecieron positivas después de mostrar prueba negativa en las muestras respiratorias. [153]

Fang *et al*., encontraron que los cuadros de diarrea tuvieron una duración de 1 a 14 días, con un promedio de 4.1 días. El 55.2% de los casos fue notificado entre los días 1 a 8 después del ingreso hospitalario, mientras que el 22.2% de pacientes manifestó haber presentado diarrea antes del diagnóstico de infección por la COVID-19, por lo que pudo ser el primer síntoma en manifestarse. Las características de las diarreas fueron deposiciones acuosas de color amarillento, consistencia blanda, con una frecuencia entre 2 a 6 veces por día. Después de evaluar microscópicamente las muestras de heces se evidenció que el 5.2% era positivo para leucocitos y 1.7% presentó sangre oculta, pero sin eritrocitos, siendo un patrón característico de diarrea viral. [203]

4.2.1.3. Náuseas y vómitos

En una cohorte que incluyó 1,099 pacientes con infección por la COVID-19 en 552 hospitales de 30 provincias de China, se informaron náuseas o vómitos en el 5% de los pacientes. [3] En un estudio de 164 casos que presentaron síntomas gastrointestinales, Zhang *et al*., encontraron una prevalencia de náuseas en el 10.4% de los pacientes. [204]

La náusea se asoció a una mayor incidencia con una infección más grave. Los pacientes que presentan náuseas, vómitos y diarrea tienen más probabilidad de presentar fiebre que aquellos que solo tienen alguno de los síntomas. [191]

Con respecto al vómito, fue más frecuente en niños. Se reportó entre 6.5 y 66.7% de los pacientes pediátricos, mientras que en los pacientes adultos se presentó únicamente entre el 3.6 y 15.9%. [197]

4.2.1.4. Dolor abdominal

El dolor abdominal se presenta en una frecuencia más baja que otros síntomas gastrointestinales, pero es más común en los pacientes que requieren atención en las UCI. [205]

Dentro de los informes, Zhang *et al*., en un estudio realizado en pacientes infectados con SARS-CoV-2 en Wuhan, China, identificaron el dolor abdominal en 8 de 139 pacientes. [206] En otro estudio de 164 casos que presentaron síntomas gastrointestinales, Zhang *et al*., encontraron una prevalencia de dolor abdominal en el 7.9% de los pacientes. Una pequeña proporción de pacientes que presentó dolor abdominal tenía una causa abdominal importante, como apendicitis aguda, obstrucción intestinal, pancreatitis aguda, hemoperitoneo, síndrome compartimental abdominal, isquemia del intestino delgado e isquemia sigmoidea. [204] Seelinger *et al*., reportaron cinco pacientes con infección por la COVID-19 que se sometieron a un procedimiento quirúrgico de emergencia por un abdomen agudo, encontraron isquemia del intestino delgado, apendicitis, isquemia sigmoidea, hemoperitoneo y hemoneumoperitoneo. [193]

4.2.1.4.1. Isquemia mesentérica

La isquemia mesentérica se considera la manifestación gastrointestinal más grave informada en pacientes críticos con infección por la COVID-19. [207, 208] Está descrito que los pacientes que ingresan en las UCI pueden desarrollar isquemia mesentérica, debido a inestabilidad hemodinámica, trastornos metabólicos y altas dosis de vasopresores que comprometen el flujo sanguíneo intestinal. En un estudio realizado en la UCI del Hospital General de Massachusetts, Kaafarani *et al*., reportaron que de 107 pacientes que presentaron manifestaciones gastrointestinales, 4 (3.8%) de ellos, desarrollaron isquemia intestinal y requirieron cirugía urgente, encontrando una extensa necrosis parcheada. [207]

4.2.1.5. Otras manifestaciones gastrointestinales

Existen otros síntomas gastrointestinales prominentes, como la diarrea sanguinolenta, que es más común en los pacientes con enfermedad grave. [3, 209] También el estreñimiento y la colitis hemorrágica son manifestaciones gastrointestinales menos frecuentes, [209, 210] a pesar de que los pacientes están expuestos a factores de riesgo como ventilación mecánica prolongada, anticoagulación y trombocitopenia. [192] Lin *et al*., realizaron una evaluación endoscópica en un paciente que presentaba sangrado gastrointestinal asociado a infección por la COVID-19, encontrando múltiples erosiones y úlceras herpéticas redondas. [159] En otro informe, Seeliger *et al*., reportaron cambios ulcerativos e isquémicos por rectosigmoidoscopia en pacientes con síntomas severos por SARS-CoV-2. [193]

El momento de aparición de los síntomas gastrointestinales es muy variable. En algunos pacientes están presentes al inicio de la infección, incluso antes de que se presenten las demás manifestaciones clínicas. Sin embargo, en la mayoría de los pacientes se desarrollan en el transcurso de la infección. Lin *et al*., informaron que del 61.1% de los pacientes con infección por la COVID-19 que presentaron síntomas gastrointestinales, solo el 11.6% tenía síntomas al ingreso hospitalario, mientras que el resto los desarrolló durante la estancia hospitalaria. [159] Los pacientes que presentaban síntomas gastrointestinales predominantes tuvieron admisiones hospitalarias significativamente más tardías que aquellos con síntomas respiratorios (9 frente a 7.3 días y 16 frente a 11.6 días). [191, 192]

4.2.2. Hepatobiliares

En pacientes con infección por la COVID-19, se producen alteraciones en las pruebas bioquímicas hepáticas entre el 14 y 53% de los pacientes, según se ha documentado tanto al ingreso como durante la estancia hospitalaria. En general, los pacientes que tienen elevaciones leves en las pruebas de función hepática se recuperan sin tratamiento específico. [184, 211, 212] En algunos estudios, se ha estimado que la elevación combinada de alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) es entre 14.6–20.1% y 20–22.5%, respectivamente. [213, 214] Con menos frecuencia se informa elevación de bilirrubina, fosfatasa alcalina y la gamma-glutamil transferasa (GGT) en el 6-21% de los pacientes. [215, 216]

Guan *et al*., describieron que las elevaciones de ALT y AST son más comunes en pacientes con infección por la COVID-19 grave en comparación con casos leves. [3] En un estudio de cohorte observacional retrospectivo Hundt *et al*., informaron que las pruebas hepáticas elevadas al ingreso y durante la hospitalización se asociaban con peores resultados clínicos. [212] Zhang *et al*., describieron que hasta el 78% de los casos fatales de la COVID-19, tenían evidencia clínica de lesión hepática. Debido a la función central del hígado en la producción de albúmina, reactantes de fase aguda y factores de coagulación, se sugiere que la disfunción hepática juega un papel crítico en la disfunción orgánica multisistémica que presenta la mayoría de los pacientes con daño hepático. [217]

Se han descrito informes de casos raros en pacientes con infección por la COVID-19 que presentaron insuficiencia hepática aguda. Algunos de estos pacientes tenían o desarrollaron síntomas respiratorios con disfunción multiorgánica. El caso de una mujer con la COVID-19 que al ingreso tenía bioquímica hepática alterada, con ALT 697 UI/L, AST 1230 UI/L y albúmina 141

UI/L; 18 horas después del ingreso, la paciente desarrolló síntomas respiratorios acompañado de baja saturación de oxígeno y opacidades intersticiales bilaterales en la radiografía de tórax. Es muy raro que los pacientes con la COVID-19 que presentan insuficiencia hepática aguda no desarrollen enfermedad respiratoria. [218, 219]

Melquist *et al.,* informaron el caso de una paciente joven con lupus eritematoso sistémico, que presentó dolor abdominal intenso, náuseas y vómitos. No desarrolló síntomas respiratorios y evolucionó a insuficiencia hepática fulminante con encefalopatía. [220] Otros informes describen a pacientes con la COVID-19 que desarrollan enfermedad hepática primaria durante el transcurso de la infección, como hepatitis autoinmune y cirrosis biliar primaria. [221, 222] En un informe de caso describen a un paciente con la COVID-19 que presentó lesión hepática grave, desarrolló linfohistiocitosis hemofagocítica secundaria y se desenmascaró la enfermedad de Wilson. [223]

Además del tracto gastrointestinal, los receptores ECA2 también se expresan en las células de los islotes pancreáticos y en los pericitos de la microvasculatura del páncreas. Se ha descrito que el virus SARS-CoV-2 en el páncreas se manifiesta como pancreatitis aguda, aunque es un cuadro clínico poco común. También, se informó hiperlipasemia en un pequeño grupo de pacientes con la COVID-19 y no es específica de la pancreatitis. [224, 225] Sin embargo, en una serie de casos de un estudio prospectivo clínico-patológico, se informó pancreatitis focal con calcificaciones, necrosis del parénquima pancreático y tejido adiposo adyacente en 4 pacientes con infección por SARS-CoV-2. [226] Debido a la expresión de los receptores ECA2 en los colangiocitos, es común observar una leve elevación de la fosfatasa alcalina y GGT en pacientes con SARS-CoV-2. [211]

CAPÍTULO 5. MANIFESTACIONES DERMATOLÓGICAS ASOCIADAS A SARS-CoV-2

SUMARIO

- **Patogenia**
- **Presentaciones clínicas**
  - **Erupciones papulovesiculares**
  - **Lesiones de componente vascular**
  - **Lesiones liveoides/retiformes**
  - **Lesiones urticariales**
  - **Erupciones maculopapulares/eritematosas**
- **Principales hallazgos en histopatología**

Dentro de la amplia gama de manifestaciones atribuibles a la COVID-19 se hace mención en este capítulo a las manifestaciones dermatológicas. La importancia de este amplio órgano es la manifestación heterogénea que puede presentar, aun así, como única manifestación por la infección atribuible a SARS-CoV-2. El médico se encuentra en un reto y dificultad diagnóstica al momento de desconocer las manifestaciones en la piel por la COVID-19, haciendo de esa manera diagnósticos erróneos, retraso de tratamiento dirigido y aumento de la transmisión viral. Durante este tiempo la dedicación al conocimiento de las manifestaciones histopatológicas cutáneas ha sido reducida, por lo que radica la importancia en ampliar el conocimiento a través de investigaciones en los diferentes centros de atención para pacientes con diagnóstico de la COVID-19 y manifestaciones en la piel, de esa manera se poseerá una mayor notificación y orientación clínica. [227, 228]

5.1. Patogenia

Dentro de la asociación hecha a este fenómeno de presentación heterogénea en piel como parte importante de presentación extrapulmonar se ha asociado que el 92% de las manifestaciones ocurrió dentro de las primeras 4 semanas asociadas a un periodo de COVID-19 en una fase aguda. [227]

Parte de los mecanismos fisiopatológicos en las manifestaciones dermatológicas aún se encuentran por dilucidar, sin embargo, existen diversas investigaciones que han demostrado pautas muy atribuibles a la infección por SARS-CoV-2. Dentro de los mecanismos postulados se encuentra la asociación de los receptores ECA2 expresados de manera significativa en diversos órganos incluyendo la piel. El acumulo de angiotensina II contribuye a la injuria sanguínea e

incremento de la permeabilidad vascular. La disfuncionalidad de tejido vascular puede llevar a presentaciones patológicas tales como la microvasculopatía, vasculitis, neoangiogénesis y microtrombosis, mismos que pueden actuar como causantes de erupción cutánea por la COVID-19. [227, 228]

Otra de las postulaciones es la acción por parte de los fragmentos virales de SARS-CoV-2 que dentro de un sistema vascular cutáneo pueden causar una vasculitis linfocítica y, así mismo, inducir la secreción de citocinas proinflamatorias. Luego de ello estos fragmentos virales tienen la capacidad de crear complejos inmunológicos junto al sistema de barrera cutáneo en este caso con los linfocitos y células de Langerhans, secretando de esa manera citoquinas proinflamatorias por mencionar el TNF-alfa, el Interferón Gamma y la IL-1, esto crea una estimulación para la migración de células T citotóxicas CD8+, eosinófilos y células NK, que inducen a una manifestación de arteritis trombofílica linfocítica. [228, 229]

Se tiene en consideración importante la intervención directa del acúmulo de microtrombos formados en los diferentes órganos debido al estado procoagulante asociado a la patología por la COVID-19 y la piel no es la excepción, este mecanismo explicaría la reducción del riesgo sanguíneo al sistema vascular cutáneo. [229]

Zhao *et al*., durante su estudio reportado, evidencian que los receptores ECA2 se presentan en la piel, específicamente en los queratinocitos, los análisis de inmunohistoquímica presentados han revelado la inmunorreactividad de ECA2 en la celularidad de la capa basal de epidermis, células ecrinas y glándulas sebáceas. Dentro de la relación implicada a este mecanismo se encuentra que la concentración del complejo positivo TH17, CCR4 Y CCR6 de las células T CD4+ es incrementada en la infección por SARS-CoV-2. El receptor CCR7 está relacionado en la migración de la celularidad tipo T a la piel y su ligando CCL17 tiene la evidencia de expresión en el endotelio de la piel. Se ha evidenciado la existencia de receptores ECA2, en la capa basal de la epidermis, en las células endoteliales de las arteriolas, vénulas dérmicas, en el epitelio de las glándulas ecrinas y, así mismo, en el tejido celular subcutáneo. [229]

La unión de SARS-CoV-2 y receptores ECA2 produce posteriormente una desregulación y reduce las funciones protectoras de Angiotensina 1-7, lo que interviene en un desequilibrio, de esa manera aumentan el estrés oxidativo, la inflamación y la vasoconstricción. [229]

Magro *et al*., han evaluado y relacionado el mecanismo mediado por el complemento y trombosis en la lesión microvascular como parte de la patología manifestada en la piel en la infección por la COVID-19, ejemplo de ello es la erupción purpúrica que se ha documentado como manifestación en piel. Se ha asociado a expresiones urticariales la reacción cruzada de IgG e IgM virales con la IgE de los mastocitos, mecanismo que conduce a una desgranulación de esta celularidad y, por consiguiente, la formación de habones. [230]

Los mecanismos fisiopatológicos potenciales asociados a SARS-CoV-2 en la manifestación dermatológica a pesar de que no estén comprendidos con totalidad se pueden clasificar en dos grandes grupos respecto de su mecanismo patogénico, el primero de ellos sería de acuerdo con su expresión similar a los exantemas virales como respuesta inmunológica a los nucleótidos virales. El segundo grupo sería considerado como las manifestaciones cutáneas por mecanismo secundario a secuelas sistémicas, con predominio en la afectación vascular (vasculopatía trombótica y vasculitis). Es de una importancia necesaria entender que la disfunción endotelial dada por el interferón tipo I por parte del sistema inmune produce como resultado la muerte celular programada del endotelio que se evidencia con mayor frecuencia en piel y pulmones. [230–232]

La activación del sistema de complemento ha sido de los mecanismos fisiopatológicos estudiados y relacionados a las manifestaciones en la piel. Por recordar se sabe que el complemento forma parte de la respuesta inmune innata, involucrando de esta manera una diversidad de un poco más de 40 proteínas y enzimas plasmáticas con una intervención directa en la limpieza de la celularidad con daño y desecho de fragmentos de microorganismos. Tras la activación de esta vía se desencadena una cascada de reacciones inflamatorias y formación de complejos de ataque dadas por las proteínas de C5b hasta la C9. De estas es importante recalcar la función de C5b y C4d que, al depositarse, han sido manifestados en la microangiopatía trombótica. [232, 233]

Existe un mecanismo fisiopatológico asociado a la elevación transitoria de anticuerpos antifosfolípidos evidenciada en pacientes con infección por SARS-CoV-2. Zuo *et al.*, se encontraron elevados estos anticuerpos causantes de trombosis venosa y arterial en un 52% de pacientes hospitalizados por la COVID-19, mismo que se ha atribuido al mecanismo de patología microvascular de las manifestaciones cutáneas. [233, 234]

Dentro del amplio margen de procesos patológicos se hace la asociación a las reacciones de hipersensibilidad tipo III con las reacciones cutáneas por entes virales, bacterianos o incluso medicamentosos, factores que desencadenan vasculitis cutánea de vasos de calibre pequeño. Estos complejos inmunológicos antígeno-anticuerpo son depositados en la pared de las vénulas poscapilares de la dermis con la consiguiente activación del complemento causando de esta forma edema, inflamación, púrpura y necrosis. Se ha evidenciado la presencia de ARN viral de SARS-CoV-2 en el endotelio de biopsias en pacientes infectados por la COVID-19 y vasculitis. [235]

5.2. Presentaciones clínicas

El capítulo abordará las presentaciones dermatológicas asociadas a SARS-CoV-2 en fase aguda. En esta presentación multifacética, y heterogénea como la piel, se abordarán cada una de las etiologías y su asociación con los mecanismos fisiopatológicos descritos. La recolección de los datos se ha basado en estudios de informes de casos individuales y series de casos respectivamente. Galván *et al.*, asociaron la presentación dermatológica establecida en 6 fenotipos de presentación: erupción urticaria, erupción eritematosa/morbiliforme confluente/maculopapular, exantema papulovesicular, patrón acral con similitud a sabañones, patrón similar a livedo reticularis-racemosa y patrón vascular purpúrico. Los principales informes fueron en apoyo por la Sociedad Italiana de Dermatología y ETS. [235, 236]

5.2.1. Erupciones papulovesiculares

En el contexto de la morfología de las presentaciones y así mismo la lesión elemental se sabe que estas erupciones están compuestas por sacos de menos de 1 centímetro, de apariencia transparente y con contenido líquido encontrado debajo de la capa superficial de la piel. Se ha evidenciado una incidencia variable, pero como media se estipula que el 15% de las presentaciones dermatológicas están asociadas a este tipo de erupción vesicular. Las causas más comunes se asociaron a cambios térmicos elevados, dermatitis por contacto, de origen infecciosos, medicamentoso o autoinmune. Dentro de la relación hacia SARS-CoV-2 se ha reportado que estas lesiones aparecen en pacientes de mediana edad con mayor incidencia entre los 50 a 70 años, con predilección en tronco, no obstante, también se identificó en extremidades. Se ha asociado que la mediana de duración de la presentación de estas lesiones fue de 10 días. Fernández-Nieto *et al*., se dan a la tarea de especificar el tipo de erupción vesicular, encontraron en su estudio que un 75% de la muestra evidenció un patrón difuso de lesiones polimórficas y el restante presentó un patrón monomórfico localizado en tronco. Los estudios difieren en medida

del tiempo de presentación de estas lesiones, muchos de los autores indican que esta presentación va de la mano con el inicio de la sintomatología respiratoria. Así mismo, se tienen en cuenta estudios que mencionan que esta presentación dermatológica se presentó en un 72.5% antes que otras manifestaciones clínicas típicas de la infección por la COVID-19, asociándolo con una gravedad media de la infección viral. Se han evidenciado lesiones similares a la varicela, localizadas en pies, manos, tronco, con sintomatología pruriginosa e incluso dolor. La diferencia con la varicela radica que estas vesículas son monomórficas. [237, 238]

5.2.2. Lesiones cutáneas de componente vascular

Como se mencionó dentro de la fisiopatología asociada a la presentación dermatológica por SARS-CoV-2, la injuria vascular-endotelial y el estado protrombótico tiene una asociación directa con esta gama de presentaciones. Estas lesiones con componente vascular fueron catalogadas como las segundas de mayor frecuencia después del componente maculopapular. La presión ligera en estas áreas de lesión puede dar indicio de una evaluación clínica observado si existe palidez o desaparece después de ser presionada durante unos segundos. Este tipo de manifestación de etiología vascular se asoció con una clínica de síntomas comunes de la infección viral como la tos seca, mialgia y fiebre. Las lesiones que no desaparecen con la presión ejercida pueden diferenciar las erupciones con púrpura/petequia, acrales y liveoides. [237, 238]

5.2.2.1. Erupción con petequias/púrpura

Estas lesiones se detallan como la conjunción entre máculas de coloración roja que no palidecen a la presión, generalmente menor a 2 milímetros en su diámetro, si las lesiones tienen más tamaño se etiquetan como púrpura. Se consideran como hemorragias de origen subdérmico, entre las causas fisiopatológicas se encuentran la disfunción plaquetaria o su recuento menor, pérdida de la integridad vascular, trastornos de coagulación, entre otras. La prevalencia de este tipo de manifestación se ha evidenciado en un 25.7% de las manifestaciones dermatológicas que presentaron los pacientes que fueron hospitalizados. Son de relevancia en adultos de edad mediana y en ancianos, sin diferencia significativa entre sexos. Puede ser de presentación difusa o en extremidades, las lesiones purpúricas comúnmente son en piernas y glúteos, sin embargo, puede ser generalizada, llegando a zonas intertriginosas y compartimiento acral. Según el estudio de Rekhtman *et al.,* el 66.7% de los pacientes hospitalizados que presentaba púrpura estaba bajo ventilación mecánica, estas lesiones figuraron en asociación a las altas tasas de mortalidad. [237, 238]

El mecanismo fisiopatológico asociado a este tipo de lesiones se basa en el daño a nivel de la microvasculatura realizada por el complemento activado y, así mismo, por acción de las citocinas liberadas por parte de las células de la inflamación. [238, 239]

5.2.2.2. Lesiones acrales

Estas lesiones aparecen característicamente en las zonas distales de los miembros inferiores, no palidecen a la presión, suelen ser sugestivas de otras lesiones como lo son los pernios, sabañones e isquemia de origen acral. Estas lesiones han sido asociadas a la infección por SARS-CoV-2, en la entrevista los pacientes no han estado expuestos a temperaturas bajas, la afectación es principalmente en los dedos de los pies y manos. La isquemia acral hace referencia a un conjunto multifacético de lesión en los pies y manos con un mecanismo basado en la interrupción del flujo sanguíneo, ya sea de origen vasomotor o trombótico. Dentro de las notificaciones dadas a este ente patológico se ha asociado isquemia acral en 1.2% de los pacientes infectados por la COVID-19, con una prevalencia mayor en pacientes con cuidados críticos. La diversidad de manifestaciones clínicas asociadas a este mecanismo incluye a las lesiones similares, fenómeno de Raynaud, así como la isquemia acral verdadera. Dentro de la morfología de estas se encuentran pápulas y máculas de coloración eritemato-violáceas, edematizadas, con proyección ampollosa, que pueden presentar prurito y dolor. A estos entes, por su asociación e incidencia en la infección por la COVID-19, se les ha catalogado como “dedos de COVID”. [237, 239]

5.2.2.3. Púrpura acral (pernio)

Este patrón acral es descrito como similar a los sabañones de lesiones dérmicas eritemato-violáceos. Es de los entes registrados y notificados en esta época pandémica como los “dedos del pie COVID”. Comúnmente afecta a adolescentes y adultos jóvenes con infección de leve a moderada, así mismo, en pacientes que carecen de la sintomatología típica de la COVID-19 se ha presentado como única manifestación. También se ha evidenciado la presencia de esta lesión con una media de 12.7 días de la infección; dentro del mecanismo patológico asociado se encuentra la vasculitis linfocítica de los vasos de la dermis. Dentro de la presentación clínica acompañante se encuentra prurito y sensibilidad en las máculas, placas purpúricas oscuras en predominio de la parte distal de los dedos de los pies y en un 7% se presenta en ambas extremidades, tanto superiores como inferiores. En estadios más graves se presenta una característica edematosa, costras hemorrágicas y ampollas en la superficie. [239, 240]

5.2.2.4. Isquemia acral “verdadera”

Es importante el conocimiento y la diferenciación entre tipo de lesiones y descripciones que se les dan, tal es el caso de la isquemia acral que comúnmente se utiliza para describir las presentaciones similares a pernio. La isquemia acral verdadera es consecuente a la obstrucción completa del flujo hemático causando de esta manera una isquemia acompañada de gangrena seca, que como consecuencia se asocia a la amputación de la extremidad afectada. Se han descrito casos de isquemia en pacientes diagnosticados con la COVID-19 en fase aguda. La magnitud de la isquemia es dada por el calibre del vaso ocluido, descrita con la diversidad de mecanismos fisiopatológicos asociados entre factores endoteliales, trombóticos, procoagulantes e inflamatorios. [240–242]

La notificación de prevalencia atribuida a isquemia acral es del 6%, muy frecuente en pacientes de edad avanzada, aproximadamente en un 80% de los pacientes con esta manifestación se encontró la utilización de ventilación mecánica. Se ha asociado a una tasa de mortalidad de 71%. Este diagnóstico fue de la mano junto a la coagulación intravascular diseminada. [240–242]

5.2.3. Lesiones liveoides/retiformes

Estas lesiones se han asociado y atribuido con el paso de tiempo a múltiples manifestaciones dermatológicas, los diversos estudios describen la incidencia de lesiones liveoides de 2.8% al 6.9% en pacientes infectados por SARS-CoV-2 y que expresan algún fenotipo cutáneo. Estas lesiones son definidas en un patrón reticulado de flujo sanguíneo lento, con la consecuente acumulación de sangre desoxigenada y presentación azulada en la piel. Son de incidencia prominente en ancianos y adultos mayores con estadios más graves por SARS-CoV-2, sin distinción por sexo de los pacientes infectados. Se debe establecer la precisa y puntual diferencia entre el patrón reticular y el patrón racemoso, la primera consta de un patrón vascular de coloración eritemato-azulada de la piel y la siguiente presenta un patrón permanente de círculos con discontinuidad, generalizado en el cuerpo. [243]

5.2.3.1. Livedo reticularis

Manifestación clínica también denominada *Cutis Marmorata*, es consecuente con la fisiopatología de la vasoconstricción de las arteriolas centrales cutáneas, el flujo de origen

arteriolar de menor tránsito y la consiguiente dilatación de las vénulas en la piel forman ese mecanismo de desoxigenación sanguínea representado por la formación de una red regular azul o púrpura, con anillos completos y palidez al centro. Tiene dos formas de aparición, la persistente y la transitoria, se manifiesta en pacientes de mediana edad. Asociado a SARS-CoV-2 el livedo transitorio se presenta en estadio de leve a moderado, puede ser unilateral o simétrico, aislando el tronco. Comúnmente los resultados de coagulación se encuentran en límites normales, lo que apoya a los mecanismos propuestos de la injuria endotelial por captación viral de forma directa en la celularidad endotelial, provocando una vasoconstricción. [244, 245]

5.2.3.2. Livedo racemosa

A diferencia de la presentación mencionada anteriormente, esta manifestación es de etiología patológica asociada a deterioro del riego sanguíneo representado por la oclusión de vénulas y arteriolas del área afectada, muestra anillos de características “lívido-violáceos”, de irregularidad, sin continuidad persistentes, demostrados en el lugar de varios trastornos sistémicos de origen vascular como son el síndrome de anticuerpo antifosfolípidos o vasculopatía livedoide propiamente. En SARS-CoV-2, se ha asociado a presentaciones más graves de la enfermedad, manifestando de esa manera el estado procoagulante de esta patología. Se ha evidenciado una mortalidad incluso del 10% en asociación a la COVID-19. [244–246]

5.2.3.3. Púrpura retiforme

Ese tipo de manifestación hace alusión a la dermatosis violácea de característica estrellada en la piel, asociada con la interrupción en totalidad del riego sanguíneo de la vasculatura subdérmica y dérmica. Se relacionan con pacientes ancianos y en estado crítico, asociándose de esa manera a una tasa considerable de mortalidad. A diferencia de la lesión similar a la de Pernio, los pacientes con este tipo de púrpura tienen una respuesta a interferón desregulada por el virus. Se han evidenciado fragmentos de SARS-CoV-2 en la capa endotelial de los vasos trombosados de la dermis. [247, 248]

Las características clínicas de la púrpura retiforme constan de dolor, parches de forma reticular, acompañados de hemorragias, ampollas y costras que posteriormente se representan con áreas necróticas, circuladas con coloración eritematosa. Su localización dependerá de áreas intertriginosas, acrales o generalizadas. La fisiopatología de esta manifestación denota a los componentes del complemento depositados de manera intravascular y demuestra de esta

manera la lesión progresiva del vaso sanguíneo. Esto puede ser agravado por diversos mecanismos fisiopatológicos asociados a SARS-COV-2. [247, 248]

5.2.4. Vasculitis de vasos pequeños

La vasculitis cutánea relacionada con los vasos de menor calibre es una manifestación por hipersensibilidad tipo III, de los vasos mencionados de la dermis. De presentación idiopática o activación masiva del sistema inmunológico a microorganismos o reacciones medicamentosas. Se establecen los inmunocomplejos IgG o IgM a lo largo del trayecto vascular, sobre todo, poscapilar, con la posterior reacción del complemento e inflamación. La manifestación tiene un rango de presentación entre 1 a 4 semanas, el síntoma significativo de esta presentación es la púrpura palpable al tacto, y que afecta piernas, muslos y abdomen. Si la inflamación es marcada presenta la formación de ampollas y áreas necróticas en las lesiones purpúricas y los síntomas sistémicos se hacen presentes, tales como fiebre, artralgias y fatiga. Todo lo demás es asociado y descrito como parte de la presentación por la COVID-19. Se ha evidenciado el ARN correspondiente a SARS-CoV-2 en el endotelio vascular. [249, 250]

5.2.5. Lesiones de tipo erupción urticaria

Este tipo de manifestación dérmica durante el transcurso de la pandemia ha presentado parte importante en la revisión y documentación de casos asociados a la COVID-19 y reacción en la piel. Esta presentación de lesión se manifiesta como urticaria o angioedema, caracterizada también por ser una erupción papular de coloración eritematosa con elevación y prurito intenso. [240, 251]

La histamina molécula asociada al angioedema puede presentarse independiente de la urticaria, manera dual y edematosa a profundidad. Los estímulos para desencadenar urticaria son múltiples desde microbiológicos, ambientales, alérgenos y medicamentosos. Es considerada una de las manifestaciones dérmicas de mayor presentación asociada a la COVID-19, con una prevalencia variable que llega hasta el 40%, asociado al estado general del paciente. Las edades de mayor presentación colocaban una mediana entre 45 y 65 años con un predominio del 64% en el sexo femenino. [240, 251]

Esta erupción tiene una presentación principal en tronco, pero puede ser de manera generalizada, puede afectar áreas acrales o faciales. Como dato relevante el 55% de los casos

que presentaba esta reacción apareció antes o al mismo momento de los síntomas virales comunes. La dificultad del diagnóstico de esta patología asociada a SARS-Cov-2 es por la asociación con los diversos mecanismos patológicos que esta presentación clínica tiene, es decir, si es por la desgranulación directa por los mastocitos debido a SARS-CoV-2 o por reacción medicamentosa mediada por los fármacos utilizados en la terapia por la COVID-19, entre ellos, la hidroxicloroquina, lopinavir/ritonavir. [240, 251, 252]

5.2.6. Erupciones maculopapulares-eritematosas

Como su nombre lo menciona estas manifestaciones cutáneas son representadas por la erupción eritematosa, representada por máculas planas y pápulas con elevación. Esta representación puede ir dual junto a la manifestación petequial o macular extendido de coloración púrpura. Las erupciones eritematosas maculopapulares son la representación más alta de las presentaciones cutáneas por la COVID-19, oscilan entre el 40% a 70%. Dentro de este espectro de lesiones se encuentran las presentaciones propiamente eritematosas con un 38.5% y las erupciones de tipo maculopapular en un 18.3%. [238, 240]

La identificación de esta erupción maculopapular-eritematosa es evidente en pacientes de edad avanzada, con la localización predominante en tronco o de manera generalizada, no existe una diferencia de predominio entre sexos. Estas pueden ser asociadas a una presentación de prurito o dolor. La media de presentación se ha estipulado que es de 9 días. Estudios llevados a cabo por Catalán *et al*., evidenciaron que hasta en un 62% la aparición fue aunada a la sintomatología sistémica por SARS-CoV-2. En el mismo estudio se presenta la asociación de esta manifestación cutánea a los principales síntomas de la COVID-19 como son la fiebre, mialgias, tos, náuseas, cefalea y disnea. [238, 240]

La mitad de los pacientes que presentaron esta etiología mostró neumonía y el 2.8% necesitó de atención en la unidad de cuidados intensivos. En asociación con la diversidad de patrones manifestados en esta etiología dérmica, el 80% de estos pacientes requirió hospitalización y el eritema multiforme evidenció un 76.5% de ingreso hospitalario. Dentro de los mecanismos fisiopatológicos causantes de estas lesiones se puede asociar la respuesta inmunológica por el virus y, así mismo, la acción citopática sobre los queratinocitos por parte del SARS-CoV-2. [238, 240]

5.3. Principales hallazgos histopatológicos en manifestaciones dermatológicas asociadas a SARS-CoV-2

Anterior a esta parte del capítulo se describieron los mecanismos fisiopatológicos descritos en la literatura de las manifestaciones dermatológicas asociadas a la infección por la COVID-19, así mismo, la clínica presentada en la diversidad de reacciones cutáneas. Es de suma importancia la comprensión de todos los puntos abordados en este capítulo debido a la incidencia mostrada de estas manifestaciones causadas en la actualidad por este ente pandémico. Dentro de los criterios diagnósticos en el área de dermatología se muestra la importancia de la anamnesis completa y la evaluación de cada una de las lesiones. Cada paciente se individualiza conforme a los criterios clínicos y se selecciona para la realización de biopsia. Muchas de estas biopsias sirven para la notificación y verificación de las diversas presentaciones clínicas, así como un mejor manejo terapéutico del paciente. [237, 253]

5.3.1. Erupciones papulovesiculares similares a la Varicela

Dentro de la presentación de estos exantemas la histopatología muestra degeneración de tipo vacuolar en la capa basal, las células de la queratina se presentan hipercromáticas, con múltiples núcleos así como celularidad con disqueratosis careciente de infiltrado inflamatorio. Estudios realizados solidifican sus hallazgos relacionados con infecciones virales ya estudiadas. Mahé *et al.*, evidencian en sus estudios histopatológicos la existencia de vesículas dentro de la epidermis con hendidura suprabasal, disqueratosis en “granada”, acantólisis y datos sugestivos de inclusiones del virus en las células multinucleadas. Los otros estudios evidencian en sus cortes histopatológicos una denominación de “hiperqueratosis en onda de canasta”, degeneración vacuolar de los queratinocitos y atrofia ligera de la capa superficial de la piel. [237, 253, 254]

5.3.2. Lesiones cutáneas de componente vascular

5.3.2.1. Erupciones petequias/púrpura

Dentro de las evaluaciones correspondientes la asociación de hallazgos histopatológicos se evidencia en biopsias realizadas, neutrofilia intersticial y perivascular significativa acompañada de leucocitoclasia de gran prominencia. Así mismo se presenta una necrosis fibrinoide con extravasación de eritrocitos. Las lesiones purpúricas tienen una asociación con vasculopatía trombogénica junto a un depósito de complemento C5b-9 dentro de la vasculatura. [255, 256]

5.3.2.2. Lesiones acrales, liveoides y sabañones (“dedos de los pies COVID”)

Se evalúan los diversos estudios realizados y la descripción histopatológica dentro de la que se pueden encontrar diferentes patrones. Por mencionar, se encuentra la degeneración vacuolar focal de la capa basal. Se pueden documentar los cambios de tipo regenerativo de la epidermis, junto a los manguitos linfocíticos de disposición periférica en lo vascular. En otros cortes se observa el endotelio con datos de inflamación representado por manguitos neutrofílicos perivasculares y, así mismo necrosis epidérmica. Se ha observado en lesiones acrales un infiltrado linfoide en las capas profunda y superficial de la dermis, también se ha involucrado a la hipodermis, además, posee un patrón perivascular con signos de injuria endotelial. [256, 257]

En asociación a *livedo reticularis* se pueden observar datos de vasculopatía trombogénica pauciinflamatoria. Así mismo, se puede presentar trombosis focal en la capilaridad de la dermis papilar y extravasación de hematomas. [256, 257]

5.3.3. Erupciones urticarianas

Este tipo de lesión presenta en su histopatología un infiltrado perivascular de células inflamatorias, entre ellas linfocitos, eosinófilos y edema supradérmico. Las injurias de origen vascular presentan extravasación de hematíes e inflamación en la periferia de la vasculatura por neutrófilos y cariorexis prominente. El citoplasma de las células fagocíticas se encuentra con restos nucleares e inflamación del endotelio, fibrina depositada y tejido necrótico. Diversas lesiones urticarianas pueden presentar una dermatitis de interfase de tipo vacuolar con queratinocitos en necrosis, sin eosinofilia y con similitudes al eritema multiforme. [257, 258]

5.3.4. Erupciones maculopapulares-eritematosas

Dentro de los hallazgos evidenciados a la histopatología de este grupo de manifestaciones dermatológicas se evidencia la presencia de una inflamación dérmica y de vasos sanguíneos en su periferia superficial, exocitosis linfoide leve, vasculatura trombosada y edematizada, presencia de células de la inflamación, entre ellos, eosinófilos y neutrófilos. Se documenta la presencia de desechos nucleares con perivasculitis, tanto profunda como superficial, acompañada de manguitos de leucocitos que recubren la vasculatura y muestran una disposición inflamación vascular y dérmica. Hendiduras superiores en la capa basal con acantólisis focal, células de la

queratina edematizadas parecidas a los presentados por el virus herpético, disqueratosis y vasculatura edematizada contenida de celularidad de inflamación de manera densa. [256, 257, 259, 260]

CAPÍTULO 6. ANÁLISIS

La pandemia por la COVID-19 ha demostrado ser la mayor emergencia sanitaria de los tiempos modernos, ha impactado de gran forma muchos de los aspectos de la vida cotidiana de cada ser humano, más allá de la salud, se ha involucrado también en lo social y en lo económico. La prevalencia de esta infección viral demuestra un aumento significativo a través de los reportes clínicos diarios. Con el advenimiento de las diversas inmunizaciones se han logrado frenar las tasas de morbimortalidad en el mundo. No obstante, las infecciones por SARS-CoV-2 siguen siendo una de las principales consultas médicas hospitalarias, presentadas con una diversidad de manifestaciones no circunscritas solo a lo pulmonar. [1–3]

Se ha tratado de llenar cada uno de los sesgos de información a través de la documentación de casos de las manifestaciones extrapulmonares prevalentes en el mundo, enmarcando los órganos y sistemas de mayor incidencia. Así se puede mencionar: sistema cardiovascular, neurológico, gastrointestinal y dermatológico. La recopilación exhaustiva de información fue realizada a través de las diversas investigaciones que en el mundo han demostrado la asociación de la infección en fase aguda por SARS-CoV-2 y el aumento de la presentación clínica en los diversos órganos y sistemas. [1–3]

El brote de la COVID-19 en diciembre de 2019, fue similar a los brotes del SARS y el MERS, durante 2003 y 2012, respectivamente. Las tres infecciones comparten síntomas como fiebre y tos, que con frecuencia conducen a una enfermedad del tracto respiratorio inferior. Estos brotes tienen como factor común que se han iniciado por la transmisión zoonótica, probablemente de murciélagos. [13] En el caso del SARS-CoV-2, pudo haberse originado de los murciélagos del género *Rhinolophus affinis*, [6] mientras que el huésped intermediario podría ser el pangolín. [7]

Una de las series de casos más grandes al inicio del brote, mostró que la COVID-19 se propagaba rápidamente, y que era prevalente en pacientes de entre 30 y 79 años (87%), con una tasa de letalidad general del 2.3%. [15]

El 11 de marzo de 2020, la OMS declaró la ocurrencia de la pandemia por la COVID-19 y dos días después se confirma el primer caso de infección por SARS-CoV-2 en Guatemala. A esa fecha, se habían confirmado más de 118 000 casos en el mundo en 114 países y 4,291 personas habían fallecido a causa de la COVID-19. [8]

Hasta julio de 2022, el tablero COVID-19 del CSSE de la JHU, reportaba 564.9 millones de casos confirmados y 6.3 millones de fallecidos por la COVID-19 en el mundo. [17] En esa misma fecha, en América Latina y el Caribe, había al menos 73.4 millones de casos confirmados y 1.7 millones de fallecidos por la COVID-19. [18] En Guatemala, el tablero COVID del MSPAS, reflejaba 5,829.8 casos por 100 000 habitantes y 114.8 fallecidos por 100 000 habitantes de la COVID-19, con una tasa de letalidad general del 2%. [9]

A pesar de que la tasa de letalidad general de SARS (9.6%) y MERS (34.4%) es mucho más alta, la COVID-19 ha provocado más muertes debido a la gran cantidad de casos confirmados. [15, 16]

La complejidad en lo microbiológico ha hecho del SARS-CoV-2 un ente de difícil control, debido a los factores de virulencia que posee en su estructura, porque desencadena mecanismos fisiopatológicos adyacentes divididos en dos grandes categorías: un mecanismo directo y uno indirecto. El primero hace alusión a la injuria que el ente viral por sí solo ejerce sobre el huésped; el segundo, es aquel que es desencadenado por las diversas respuestas de defensa del huésped hacia el virus. Esta respuesta desenfrenada de inflamación por medio del huésped es responsable de muchas de las manifestaciones clínicas por la COVID-19, así mismo, de las diversas secuelas. [4, 26, 28,36, 37, 39]

Para el diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2 se dispone de tres tipos de pruebas: RT-PCR, Ag y Ac IgM/A e IgG. [57–59]

La prueba de RT-PCR se considera la prueba *gold standard* para el diagnóstico de SARS-CoV-2. [60] Aunque la especificidad de esta técnica es casi del 100%, su sensibilidad del 85-90% es variable y va a depender del momento evolutivo del proceso infeccioso y del lugar en que se tome la muestra. [59]

Debido a que los resultados de la RT-PCR no son inmediatos, se han desarrollado pruebas rápidas de antígenos que pueden presentar resultados en muestras orofaríngeas en 15-30 minutos. [62] En los pacientes sintomáticos, la sensibilidad aumenta de forma significativa, supera el 95% (98.2%), es más elevada en estados de alta viremia, por lo que el examen debería realizarse en los primeros 5 o 7 días del inicio de la sintomatología. [63] Además, la especificidad es muy alta, entre 95 a 99% (99.5%). [59]

Es posible detectar niveles de anticuerpos IgM, IgG y IgA específicos para SARS-CoV-2 en muestras de sangre, plasma o suero. [64] Sin embargo, el organismo no produce dichos anticuerpos de forma inmediata. [65] La especificidad de este tipo de pruebas es alta, entre 90-99% (98.7%) y su sensibilidad varía con el transcurso de la infección: 72.2% entre los 8-14 días y 100% entre los 15-39 días de la infección. [67, 68]

Dentro del espectro clínico de las manifestaciones cardiovasculares y trombóticas se demuestran, a través de la investigación, los mecanismos propuestos a estas presentaciones clínicas. El mecanismo directo menciona la estrecha relación de la toxicidad viral asociada a los receptores ECA2, con la capacidad de ser expresada de manera muy pronunciada en la celularidad cardíaca y vascular, lo cual provoca cambios conformacionales y estímulos de proteasas que ejercen la injuria directa en este sistema. [69, 70]

Así mismo, Zhou y colaboradores demuestran a través de su estudio el mecanismo indirecto de injuria en el sistema cardiovascular, debido a la desregulación de la respuesta inmunológica, daño endotelial, tromboinflamación y tormenta de citoquinas proinflamatorias. De esta manera se causa la formación de microtrombos, precipitación de ateromas, vasoconstricción, injuria endotelial, que tienen por resultado isquemia tisular e hipoxia, sintetizando de esta manera la fisiopatología cardiovascular. [69–71, 73]

Las diversas manifestaciones clínicas cardíacas suelen ser circunscritas a tres grupos importantes: lesión cardiaca isquémica, lesión cardíaca no isquémica y trastornos arrítmicos. Dentro del primer grupo los eventos de mayor prevalencia son el IAM y SCA. La revisión sistemática ha demostrado una asociación entre el ingreso hospitalario de pacientes infectados por SARS-CoV-2 e infarto agudo al miocardio, porcentaje que se acrecienta en pacientes que se encuentran en la unidad de cuidados intensivos, hasta el 20%. [75, 77, 78]

El siguiente grupo de lesiones hace referencia a las de origen no isquémico, como se describió anteriormente el SARS-CoV-2 presenta un tropismo cardiaco muy marcado, con manifestaciones que pueden ir desde pericarditis, miocarditis o enfermedad de Tako-Tsubo. Un estudio de cohorte retrospectivo realizado por Bucleyk *et al.*, evidencia un 5% de miocarditis de inicio temprano en pacientes hospitalizados, por otra parte, la pericarditis ha sido evidenciada con una incidencia de 1.5% en pacientes que cursan la fase aguda de infección por la COVID-19. En menor medida se ha documentado la miocarditis de Tako-Tsubo, sin embargo, existen reportes

de casos de esta patología. Se conoce durante el transcurso del tiempo la amplia evidencia de la influencia etiológica viral en estas patologías cardíacas. [76, 80, 82, 83, 85]

Dentro de las manifestaciones cardíacas se encuentra un grupo de alta incidencia asociado a la COVID-19, como lo son las arritmias. La fisiopatología está circunscrita a alteraciones metabólicas, hidroelectrolíticas, respuestas inmunes e hipóxicas que dan por resultado alteraciones en la fisiología normal del corazón. Estas despolarizaciones alteradas muestran diversos patrones anómalos del ritmo sinusal. Existe otra diversidad de mecanismos asociados a esta presentación, entre ellos se encuentra el estado protrombótico y la formación de ateromas que actúa de una manera mecánica causando una sobrecarga y distensión del miocardio. Es importante mencionar la atribución farmacológica en medicamentos que han sido utilizados para tratar la infección por SARS-CoV-2, entre ellos, la azitromicina e hidroxicloroquina que poseen una potencialidad marcada como arrítmicos en sus efectos adversos. [80–89]

La evidencia científica en reportes de casos demuestra que hasta un 7.2% de los pacientes con alteraciones hidroelectrolíticas que cursan con la infección por la COVID-19, pueden presentar arritmias cardíacas. Existen hallazgos obtenidos de diversas revisiones sistemáticas presentadas que demuestran que la alteración del ritmo cardíaco con mayor presencia fue la fibrilación auricular. Esta aparición se asocia en mayor medida a pacientes que cursan en estado séptico o distrés respiratorio. Estudios retrospectivos que se llevaron a cabo en el epicentro de la pandemia encontraron que la fibrilación ventricular se hizo presente en el 5.9% de los pacientes hospitalizados por SARS-CoV-2. El bloqueo atrioventricular fue evidenciado con un 12% de los patrones arrítmicos en pacientes infectados por SARS-CoV-2. [80, 87, 88]

El impacto de las presentaciones tromboembólicas y las diversas secuelas es un enfoque prioritario en la infección por la COVID-19. Para entender el principio de estas manifestaciones, se destaca la conocida y clásica triada de Virchow aunado al estado séptico, proinflamatorio y de activación del complemento, simplificando de esta manera la compleja fisiopatología. La potencialidad patológica de este mecanismo atribuible a SARS-CoV-2 conlleva a marcados procesos de desregulación hemodinámica, injuria endotelial, pulmonar y fallo multiorgánico. [89–91]

Se ha establecido en la investigación clínica una relación muy marcada entre el estado protrombótico y los pacientes con patología de origen infecciosa, con una mayor magnitud en aquellos que muestran un estado de sepsis, no exceptuando al SARS-CoV-2. [89–91]

Dentro las patologías más incidentes en estos estados protrombóticos se pueden citar la trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar y coagulación intravascular diseminada. Dentro de los diversos estudios se encuentra uno de cohorte realizado por Leonart *et al.,* donde se evidenció que en el 32% de los pacientes positivos a la COVID-19 con sospecha diagnostica de tromboembolia pulmonar los hallazgos a la angiotomografía demostraron el diagnóstico. Hems y colaboradores, en su estudio realizado a pacientes positivos a SARS-CoV-2, encontraron una incidencia del 16.7% de embolismo pulmonar como manifestación trombótica. [89, 90]

La alta incidencia de estos eventos tromboembólicos tuvo relación directa con la gravedad reflejada en los pacientes contagiados ingresados a la unidad de cuidados intensivos. Klok y colaboradores demostraron que el 87% de los eventos tromboembólicos presentados en la unidad de cuidados intensivos fue asociado a embolia pulmonar. [89, 93]

En los seres humanos, los receptores de ECA2 se expresan en múltiples epitelios, incluido el SNC. En un estudio se reportó que ECA2 se expresa en neuronas, astrocitos y oligodendrocitos. También se encontró que la expresión de la ECA2 estaba en los ventrículos, circunvolución temporal media, sustancia negra, corteza cingulada posterior y bulbo olfatorio. [96] Debido a la expresión generalizada de la ECA2 en el cerebro, se plantea que el virus SARS-CoV-2, de igual forma que el SARS-CoV, tiene la capacidad de infectar neuronas y células gliales en el SNC. [97]

La neuroinvasión viral de SARS-CoV-2 se podría lograr por varias rutas, como la transferencia transináptica a través de las neuronas infectadas, ingreso por el nervio olfatorio, infección del endotelio vascular y la migración de leucocitos por medio de la BHE. [98]

Según algunos reportes, hasta un 82% de los pacientes con infección por la COVID-19 presenta alguna manifestación neurológica. Los síntomas más frecuentes incluyen cefalea en el 37% y anosmia/ageusia en el 26%. Por otro lado, los síndromes neurológicos más comunes son encefalopatía aguda en el 49%, coma en el 17% y accidente cerebrovascular en el 6%, mientras que la meningitis y/o encefalitis son raras en el 0.5%. [120]

Aunque la fisiopatología exacta de la cefalea no está clara. Los mecanismos propuestos incluyen la invasión viral directa al sistema nervioso, así como también el síndrome de liberación de citoquinas. [123, 125, 126] La cefalea constituye uno de los síntomas más referidos por los pacientes con infección por la COVID-19 y la incidencia reportada varía desde el 3% hasta un tercio de los

pacientes. [121, 122] En los pacientes hospitalizados, la prevalencia de cefalea varía entre 11 y 34%. [123]

Los mareos son otro síntoma inespecífico en pacientes con infección por la COVID-19, que puede presentarse entre el 10 y 14% de los pacientes infectados. [127, 128] En algunos estudios, se han reportado mareos hasta en el 20% de los casos. [129] El análisis del registro ALBACOVID de España, reportó una prevalencia de mareos del 6.1% en 841 pacientes que fueron hospitalizados por la COVID-19. [131]

Los estados de confusión pueden deberse a múltiples causas, principalmente encefalopatía tóxico-metabólica y convulsiones. [131] También puede deberse a la infección directa del SNC con afectación parenquimatosa. En un estudio en Wuhan, se informó sobre estados de confusión en el 37% de los pacientes hospitalizados con infección por la COVID-19. [129]

Las convulsiones, aunque son manifestaciones clínicas raras, pueden presentarse especialmente en pacientes graves con infección por la COVID-19, siendo consecuencia de alteraciones metabólicas, hipoxia y tormenta de citoquinas. [141] El análisis del registro ALBACOVID de España, reportó una prevalencia de convulsiones del 0.7% en pacientes que fueron hospitalizados por la COVID-19. [140] En una revisión sistemática se evaluaron las manifestaciones neurológicas de la COVID-19 y se observó una frecuencia de convulsiones del 1.5%. [141]

La respuesta inflamatoria severa, el estado hipertrombótico e infección del endotelio vascular en pacientes con infección por la COVID-19 aumentan la probabilidad de presentar accidente cerebrovascular. [121] En un estudio realizado en China, informaron enfermedad cerebrovascular aguda en el 5.7% de los pacientes, de los cuales cuatro de ellos tuvieron un accidente cerebrovascular isquémico y uno presentó hemorragia cerebral. [129] En una revisión sistemática, informaron sobre enfermedad vascular cerebral aguda en el 8.1%. [141]

Actualmente, la pérdida del gusto y el olfato son síntomas establecidos de infección por la COVID-19. La patogenia propuesta es que el virus SARS-CoV-2 podría provocar una alteración en las células, así como en los circuitos involucrados en el procesamiento quimiosensorial, para cambiar la percepción. La prevalencia de ambas manifestaciones clínicas varía ampliamente y en algunos pacientes las alteraciones quimiosensoriales pueden ser los únicos síntomas de presentación en infección por SARS-CoV-2. [145] En un reporte de Alemania, aproximadamente el 88.5% y el 88% de los pacientes tenían disfunción olfativa y gustativa, respectivamente. [147] En un

estudio en Wuhan, de pacientes hospitalizados se reportó la prevalencia de hipogeusia e hiposmia de 5.6% y 5.1%, respectivamente. [129]

Los receptores ECA2 pueden desempeñar un papel clave en la patogenia de la lesión muscular, ya que también se expresan en los músculos esqueléticos y la invasión es a través de dichos receptores. [149] En un estudio reportaron lesiones musculares en el 19.3% y 4.8% de los pacientes con infección por SARS-CoV-2 de categoría grave y no grave, respectivamente. [129]

Los mecanismos de lesión en el tracto GI y hepatobiliar es probable que sean multifactoriales, incluyendo consecuencias directas de la replicación del virus, efectos inflamatorios sistémicos e inmunomediados, cambios vasculares que pueden resultar en isquemia, así como lesión inducida por fármacos y exacerbación de enfermedades subyacentes. [151]

En los pacientes con infección por SARS-CoV-2, se ha informado una prevalencia de manifestaciones gastrointestinales entre 11.4 y 61.1%. Entre los síntomas más frecuentes se incluyen anorexia, náuseas, vómitos, diarrea y dolor/malestar abdominal. [153, 191–194] El momento de aparición de los síntomas gastrointestinales es muy variable. En algunos pacientes están presentes al inicio de la infección, incluso antes de que se presenten las demás manifestaciones clínicas. Sin embargo, en la mayoría de los pacientes se desarrollan en el transcurso de la infección. [159]

En relación con la prevalencia de los síntomas gastrointestinales según la gravedad de la infección, se informó que se manifestó en un 17.1% de pacientes con infección grave y en 11.8% en pacientes con infección no grave. [195]

En un estudio realizado en Hubei, China, describieron las características clínicas en los pacientes con infección por SARS-CoV-2 que presentaron síntomas digestivos, encontrando una prevalencia de anorexia del 78.64%. [192] En otro estudio de cohortes multicéntrico que realizaron en hospitales de Massachusetts, Estados Unidos, se informó que la anorexia es el principal síntoma gastrointestinal, con una prevalencia del 34.8%. [199]

Se han reportado casos de diarrea entre el 2 al 50% de los casos [202] y se ha descrito que era más común en pacientes con infección grave. [192] En un estudio encontraron que el 19.4% de los pacientes presentó diarrea como primer síntoma en el curso de la infección, mientras que, en

el resto de los pacientes, la diarrea ocurrió hasta 10 días después del inicio de la sintomatología respiratoria. [191]

En un estudio realizado en pacientes con infección por la COVID-19 en hospitales de China, se informó de náuseas o vómitos en el 5% de los pacientes. [3] En otro estudio de 164 casos que presentaron síntomas gastrointestinales, encontraron una prevalencia de náuseas en el 10.4% de los pacientes. [204]

El dolor abdominal se presenta en una frecuencia más baja que otros síntomas gastrointestinales, pero es más común en los pacientes que requieren atención en las UCI. [205] En un estudio realizado en pacientes infectados con SARS-CoV-2 en Wuhan, China, identificaron el dolor abdominal en el 5.7% de los pacientes. [206] En otro estudio de 164 casos que presentaron síntomas gastrointestinales, encontraron una prevalencia de dolor abdominal en el 7.9% de los pacientes. [204]

La isquemia mesentérica se considera la manifestación gastrointestinal más grave en pacientes en estado crítico con infección por la COVID-19. [207, 208] Los pacientes que ingresan en las UCI pueden desarrollar isquemia mesentérica, debido a inestabilidad hemodinámica, trastornos metabólicos y altas dosis de vasopresores que comprometen el flujo sanguíneo intestinal. En un estudio realizado en el Hospital General de Massachusetts, se reportó que, el 3.8% de los pacientes que presentaron manifestaciones gastrointestinales desarrollaron isquemia intestinal y requirieron cirugía urgente, encontrando una extensa necrosis parcheada. [207]

Existen otros síntomas gastrointestinales prominentes, como la diarrea sanguinolenta, que es más común en los pacientes con enfermedad grave, [3, 209] el estreñimiento y la colitis hemorrágica que son manifestaciones gastrointestinales menos frecuentes. [209, 210]

En pacientes con infección por SARS-CoV-2, se producen alteraciones en las pruebas bioquímicas hepáticas entre el 14 y 53% de los pacientes. [184, 211, 212] En algunos estudios, se ha estimado que la elevación combinada de ALT y AST es entre 14.6–20.1% y 20–22.5%, respectivamente. [213, 214] Con menos frecuencia se ha informado elevación de bilirrubina, fosfatasa alcalina y GGT en el 6-21% de los pacientes. [215, 216] Guan *et al*., describieron que las elevaciones de ALT y AST son más comunes en pacientes con infección por la COVID-19 grave en comparación con casos leves. [3]

Además del tracto GI, los receptores ECA2 también se expresan en las células de los islotes pancreáticos y en los pericitos de la microvasculatura del páncreas. Se ha reportado que el virus SARS-CoV-2 en el páncreas se manifiesta como pancreatitis aguda, aunque es un cuadro clínico poco común. [224, 225] En una serie de casos, se informó pancreatitis focal con calcificaciones, necrosis del parénquima pancreático y tejido adiposo adyacente en 4 pacientes con infección por SARS-CoV-2. [226]

Ya que la piel es el órgano más grande del cuerpo humano, es atribuible la diversidad y el espectro de manifestaciones clínicas extrapulmonares relacionadas a SARS-CoV-2. Las presentaciones dermatológicas poseen una característica heterogénea debido a cada lesión elemental, distribución corporal de la lesión, dermatoscopia y hallazgos histopatológicos. Estudios correspondientes a pacientes que cursan la infección por la COVID-19 han reportado que el 92% de las lesiones aparecieron dentro de las primeras 4 semanas. [227]

Dentro de la línea de investigación se encuentran los diversos mecanismos fisiopatológicos atribuibles a estas manifestaciones. Entre ello se puede hacer mención del estudio realizado por Zhao *et al*., quienes reportan la evidencia de la expresión de los receptores ECA2 en los queratinocitos como inicio del mecanismo infectivo por parte de SARS-CoV-2. Junto a ello también se cita la importancia de la disfuncionalidad vascular debido a los mecanismos patológicos como la: microvasculopatía, vasculitis, neoangiogénesis y microtrombosis, que muestran una manifestación marcada a nivel cutáneo. [227, 228]

Aunado a los mecanismos patológicos relacionados, se hace alusión a la implicación importante del sistema inmunológico y activación del complemento como parte de la fisiopatología cutánea por SARS-CoV-2. Existe evidencia de una elevación transitoria de anticuerpos antifosfolípidos en pacientes que cursan por la infección aguda de la COVID-19, mecanismo atribuible a la trombosis venosa y arterial. [227–229, 232, 233]

De acuerdo con la diversidad de estudios se pueden sintetizar las entidades patológicas en 6 fenotipos dermatológicos asociados a SARS-CoV-2 presentados por Galván y colaboradores, entre ellos se encuentra: erupción urticaria, erupción eritematosa/morbiliforme-maculopapular, exantema papulovesicular, patrón acral con similitud a sabañones, patrón similar a livedo reticularis-racemosa y patrón vascular purpúrico. [235, 236]

Dentro de la manifestación papulovesicular, la evidencia ha demostrado que puede presentarse en diversos patrones, se le relaciona con una mayor incidencia en pacientes infectados que oscilan entre los 50 a 70 años, con predominio en tronco, la mediana de duración fue de 10 días. Estudios por Fernández *et al*., demostraron que el 75% de los pacientes manifestó un patrón difuso de lesiones polimórficas en el tronco. Este patrón dermatológico apareció un 72.5% antes que otras manifestaciones típicas por SARS-CoV-2. [237, 238]

Se hace énfasis en las diversas presentaciones cutáneas de origen vascular, esta injuria vascular-endotelial junto al estado protrombótico por parte de SARS-CoV-2, son de suma importancia, ya que son catalogadas como las segundas de mayor frecuencia después de las lesiones maculopapulares. [237–239]

La erupción petequial/purpúrica es la representación de las hemorragias de origen subdérmico, debido a la disfunción plaquetaria, trastornos de coagulación e injurias vasculares. Existe evidencia que se presentó hasta en un 25.7% de las manifestaciones cutáneas en pacientes hospitalizados por SARS-CoV-2. Es de relevancia entre adultos y ancianos, sin predisposición por sexo. Rekhtman *et al*., asoció estas lesiones purpúricas en pacientes que se encontraban con ventilación mecánica y altas tasas de mortalidad. [237, 239, 240]

Las lesiones acrales son referidas como el conjunto multifacético de lesiones en pies y manos determinado por la interrupción del flujo sanguíneo ya sea de origen trombótico o vasomotor. Estas manifestaciones se evidenciaron en pacientes infectados por la COVID-19 que se encuentran ingresados en la unidad de cuidados críticos. El pernio o púrpura acral forma parte de los denominados “dedos de COVID”, teniendo una incidencia en pacientes adolescentes y adultos jóvenes con infección moderada, la aparición de esta lesión tiene una media de 12.7 días tras la infección. [240–242]

Como parte de los fenotipos de manifestación dermatológica se presentan las lesiones liveoides y retiformes. La incidencia ha sido variable desde 2.8% al 6.9% en pacientes infectados por SARS-CoV-2, con mayor asociación en adultos mayores y ancianos con estadios graves por SARS-CoV-2, sin distinción de sexo. Es importante la asociación de la gravedad y mortalidad que se ha hecho a estas manifestaciones dermatológicas. [244–248]

Las erupciones tipo urticaria forman parte de las expresiones cutáneas por SARS-CoV-2, demostrando incidencias de hasta del 40% como manifestación dermatológica en pacientes

infectados. Las edades de mayor presentación oscilaron entre 45 y 65 años, con predominio en el sexo femenino, datos en estudios relevantes muestran que en el 55% de los casos la reacción apareció antes o al mismo momento que se presentaban los síntomas virales comunes por coronavirus. [240, 251, 252]

Dentro de la evidencia científica recopilada, se hace mención importante a las erupciones maculopapulares como las presentaciones cutáneas de mayor presentación (entre el 40% y 70%) asociadas a la infección por la COVID-19. Estas erupciones tienen un predominio en tórax, sin predominio de sexo, con una predisposición en pacientes de edad avanzada, con una aparición estipulada a los 9 días de inicio de la infección. Datos citados de estudios por parte de Catalán y colaboradores evidenciaron que la mitad de estos pacientes presentó neumonía y el 2.8% necesitó atención en la unidad de cuidados intensivos. [238, 240]

El diagnóstico de las manifestaciones dermatológicas por SARS-CoV-2 tuvo influencia directa en la anamnesis correcta, examen físico meticuloso y evaluación a la dermatoscopia. Según el criterio del médico dermatólogo e individualización de cada presentación clínica se solicitó estudio histopatológico para confirmación y notificación de los diversos diagnósticos. [255–257]

Los diversos hallazgos encontrados en los estudios histopatológicos fueron correlacionados con la fisiopatología asociada a cada manifestación clínica, contrastando de esa manera una base sólida de estos mecanismos. La mayor parte de muestras histológicas presentó a la microscopia hallazgos de infiltrado inflamatorio, compromiso vascular, lesiones trombóticas y, así mismo, inclusiones del virus a nivel celular. [256–260]

CONCLUSIONES

La emergencia sanitaria mundial ocasionada por la pandemia de SARS-CoV-2 ha demostrado ser la mayor en los tiempos modernos, ha tenido impacto en varios de los aspectos en la vida cotidiana del ser humano, más allá de su salud. La prevalencia durante estos años recientes de la pandemia ha hecho de esta infección una sospecha clínica de primera línea en la consulta diaria, debido a la sintomatología respiratoria clásica. No obstante, durante el transcurso de esta pandemia se ha constatado cada vez más que este ente viral involucra manifestaciones extrapulmonares, que abarcan diversos órganos y sistemas, con presentaciones muy variables. Muchos entes virales han sido asociados a manifestaciones generalizadas en el huésped, SARS-CoV-2 no ha sido la excepción. Este virus perteneciente a *Orthocoronavirinae*, un ARN monocatenario, con la presencia de factores de virulencia muy especializados, ha sido el pilar de investigación en los diversos mecanismos fisiopatológicos asociados a estas presentaciones clínicas extrapulmonares. Los primeros reportes involucraban a este ente viral como causante de un síndrome respiratorio agudo severo, iniciando con una tríada de síntomas como fiebre, tos y disnea, que se complicaba con una neumonía y un posterior síndrome de dificultad respiratoria. Posterior a ello, llegaron reportes desde el epicentro de la pandemia en Wuhan, China, de manifestaciones gastrointestinales y neurológicas en pacientes con hisopados positivos a SARS-Cov-2, situación que marcó un principio en la línea de investigación y de reportes clínicos.

Además, la literatura científica reportó múltiples manifestaciones extrapulmonares las que más prevalecen son: las cardiovasculares, tromboembólicas, neurológicas, gastrointestinales, hepáticas y dermatológicas. Es importante la relevancia epidemiológica de esta enfermedad que, hasta julio del presente 2022, había reportado 549.9 millones de casos y 6.3 millones de decesos por la COVID-19 en el mundo, dato que enmarca la necesidad y priorización del conocimiento por esta enfermedad en curso. Para esta investigación se tomaron en cuenta pacientes que presentan la infección por SARS-CoV-2 en fase aguda, lo que corresponde hasta la semana 4 luego de iniciar síntomas.

Dentro de las diversas referencias citadas se ha correlacionado cada uno de los mecanismos fisiopatológicos que muestran la literatura científica acerca de las manifestaciones extrapulmonares por SARS-CoV-2. Se prioriza el mecanismo directo e indirecto, que se subdivide dando las pautas fisiopatológicas del ente viral. Se pueden sintetizar los mecanismos fisiopatológicos por SARS-CoV-2 como la conjunción entre el daño directo de la celularidad por

medio del virus y la respuesta desregulada del huésped. Como pilar importante en el tropismo de SARS-CoV-2 en el huésped se puede citar a los receptores ECA2, los que se han expresado de manera extensa en la diversidad de órganos y sistemas que han sido los objetivos de investigación. Así mismo, es importante la respuesta extensa mediada por el huésped mediante el sistema inmunológico, daño endotelial, tromboinflamación y mecanismos neurohumorales. Por medio del análisis realizado se posee la base teórica para explicar la capacidad infectiva de SARS-CoV-2 a nivel generalizado de órganos y sistemas.

El espectro clínico de las manifestaciones cardiovasculares destaca por ser una de las presentaciones de alta incidencia asociadas a SARS-CoV-2, entre ellas se encuentran la lesión cardíaca isquémica, lesión cardíaca no isquémica y las anomalías del ritmo cardíaco. Las presentaciones de mayor incidencia en el primer grupo son el infarto agudo al miocardio y el síndrome coronario agudo, mismos que se acrecientan en pacientes que son ingresados a unidades de cuidados intensivos. El representante de mayor incidencia de las presentaciones no isquémicas es la miocarditis, tanto en su presentación clásica como en la emergente que es la miocarditis fulminante. Se ha reportado la miocardiopatía de Tako-Tsubo y pericarditis como parte de este grupo no isquémico. Las anomalías del ritmo cardiaco forman parte del tercer grupo mencionado como manifestaciones cardíacas por SARS-CoV-2, dentro de ellas se han hecho reportes que evidencian la fibrilación auricular como la arritmia de mayor incidencia, seguido por el bloqueo auriculoventricular, presentaciones de suma importancia debido a las injurias y secuelas que se pueden presentar para el paciente.

Las manifestaciones tromboembólicas se encuentran en estrecha relación con las cardiovasculares, se hace referencia a los principios fisiopatológicos como la injuria endotelial, el estado de hipercoagulación y estasis sanguínea, para su adecuada comprensión. Dentro de las manifestaciones de mayor incidencia se encuentran la tromboembolia pulmonar, la trombosis venosa profunda y la coagulación intravascular diseminada. Las tasas de presentación de estos sucesos son de suma importancia debido a la condición clínica y complicaciones que pueden llegar a representar para el paciente.

Existen varios mecanismos por los cuales se puede dar la neuroinvasión viral, que son los responsables de las manifestaciones neurológicas asociadas a SARS-CoV-2. Sin embargo, las rutas más relacionadas con la invasión del sistema nervioso son la transferencia transináptica a través de las neuronas infectadas, ingreso por el nervio olfatorio, infección del endotelio vascular y migración de leucocitos por medio de la barrera hematoencefálica. Aunque la prevalencia de

manifestaciones neurológicas varía ampliamente, las más reportadas son: cefalea, anosmia, ageusia, estado de confusión, mareos, convulsiones y accidente cerebrovascular.

Los mecanismos de lesión del tracto gastrointestinal y hepatobiliar son multifactoriales, incluyendo consecuencias directas de la replicación del virus, efectos inflamatorios sistémicos e inmunomediados, cambios vasculares, así como lesión inducida por fármacos y exacerbación de enfermedades subyacentes. La prevalencia de las manifestaciones clínicas varía en los diferentes reportes estadísticos, sin embargo, los de mayor prevalencia son: anorexia, diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal y elevación de enzimas hepáticas (ALT, AST, GGT, FA y bilirrubinas).

Dentro de las diversas manifestaciones asociadas están las referentes al campo dermatológico en pacientes que cursan la infección aguda por SARS-CoV-2. Se hace referencia a los 6 fenotipos presentados por los autores en los diversos estudios, sintetizando los de mayor incidencia. El fenotipo de mayor expresión fue la erupción maculopapular, es la representación del 40% al 70% de manifestaciones dermatológicas asociadas a SARS-CoV-2.

Las manifestaciones cutáneas por parte del componente vascular fueron catalogadas como las segundas de mayor frecuencia después del componente maculopapular, dentro de ella se encuentran las lesiones acrales, lesiones tipo pernio (“dedos de COVID”) y las lesiones tipo petequias/púrpura. El tercer fenotipo de incidencia considerable es el perteneciente a la erupción tipo urticaria. Es importante individualizar los casos debido a la influencia farmacológica en la terapéutica por la COVID-19 que puede exacerbar la manifestación. Dentro del siguiente fenotipo se menciona la presentación papulovesicular, que se reporta con incidencias variables, con sus respectivos patrones. Y, por último, se hace mención del fenotipo de lesiones liveoides/retiformes, con sus incidencias entre el 2.8% al 6.9% en pacientes infectados por SARS-CoV-2.

En base en la bibliografía revisada y citada para la realización de esta investigación monográfica, se logra evidenciar que es un tema mundial de relevancia marcada; no obstante, aun siendo una emergencia sanitaria actual existen deficiencias marcadas en la obtención de datos debido a la falta de reportes y notificaciones de estas manifestaciones extrapulmonares por SARS-CoV-2. No se poseen estudios de esta índole en Guatemala, pese a la marcada incidencia de casos en el país que, hasta julio se reportaban 5,839.8 casos por 100 000 habitantes.

Lo anterior limita la información epidemiológica, afecta directamente los datos estadísticos de las diversas manifestaciones y, por ende, la implementación de estrategias y guías de manejo clínico para el paciente infectado por SARS-CoV-2. El valor de dicho trabajo monográfico es aportar de manera ética, sólida y precisa información oportuna para un mayor entendimiento y comprensión del tema estudiado, aporta de esa manera bases científicas para continuar investigando sobre el tema que ha sido poco estudiado, pese a las marcadas tasas de contagio en el país.

Como investigadores esclarecemos las dificultades que se encontraron en la metodología y realización del trabajo monográfico: limitación de información precisa a los sistemas que competen al tema, estudios no concluyentes con sesgos de información por grupo etario, investigaciones con ausencia de seguimiento a largo plazo, dificultad en los datos de incidencia por órgano o sistema, información basada en fases cronológicas de la infección no competentes a la delimitación del problema de investigación, entre otros por mencionar.

Es preciso anotar que Guatemala carece de estudios de carácter epidemiológico referentes al tema, por lo que se insta a su elaboración con documentos y evidencias de cada una de las manifestaciones clínicas extrapulmonares presentadas por los pacientes en los centros de atención tanto públicos, semiautónomos y privados para la creación de bases de datos que aporten un valor estadístico significativo y referente a los temas futuros de investigación a fin de que sirvan de guía para la contención, manejo y tratamiento oportuno de esta enfermedad marcada en la actualidad.

Se exhorta a la comunidad científica mundial, sobre todo a la nacional, a elaborar documentación y reportes adecuados de casos referentes al tema, para la priorización de protocolos que propongan un manejo y abordaje correcto en todas las pautas de manifestación clínica presentadas por el paciente infectado por SARS-CoV-2, para evitar complicaciones y pautas terapéuticas inadecuadas.

Dentro de las directrices futuras es de suma importancia la identificación de prioridades en investigación que aporten para dilucidar los aspectos que no se han conocido por completo de esta enfermedad de reciente aparición. Entre esos blancos de investigación figura la comprensión de los mecanismos virulentos de SARS-CoV-2 para la diseminación en los tejidos extrapulmonares, el efecto de terapias dirigidas a los diferentes mecanismos fisiopatológicos para anticipación de complicaciones a largo plazo, correlación de síntomas extrapulmonares con la

gravedad de la infección, entre otros. Llevarlo a cabo es dar un impulso a la comunidad médica mundial en la contención exitosa de esta pandemia.

RECOMENDACIONES

Instar a la comunidad científica del campo de la salud en Guatemala para que se realicen estudios de carácter epidemiológico, documentación de casos, entre otros, con miras a sintetizar las generalidades, prevalencia y mecanismos fisiopatológicos involucrados en las manifestaciones por SARS-CoV-2 de esta manera, se tendrá un diagnóstico y manejo oportuno del paciente infectado. Ya que es una emergencia sanitaria que aún se desarrolla en la actualidad, se les recomienda a los entes encargados de la salud en Guatemala, la disposición de reportes, que ayuden a obtener información para crear estrategias de contención, protocolos de manejo en los diferentes niveles de salud y disminución de secuelas.

Al personal clínico en todas las ramas de la salud, realizar protocolos de manejo y vigilancia epidemiológica relacionada con SARS-CoV-2 y sus diversas presentaciones extrapulmonares, teniendo como finalidad obtener información de base sólida, que ayude a comprender la fisiopatología, la diversidad de manifestaciones clínicas y el manejo adecuado del paciente en curso de la infección. Así mismo, esa recopilación será un pilar fundamental en investigaciones futuras.

Al gremio hospitalario nacional, privado y temporal que ha estado a la vanguardia en la atención de primera línea en la pandemia actual, implementar un protocolo clínico y diagnóstico para las manifestaciones extrapulmonares presentadas por SARS-CoV-2, el cual valide y solidifique esta asociación, y consiga así una pauta de investigación mayor en el país.

Los datos obtenidos de las diversas revisiones bibliográficas que apoyaron esta investigación monográfica evidenciaron la asociación entre la infección aguda por SARS-CoV-2 y las manifestaciones extrapulmonares en el huésped. No obstante, es de suma importancia implementar nuevos métodos de investigación dentro de los centros hospitalarios, comunidad médica privada e instituciones académicas universitarias para contar con mayores bases científicas que refuercen el conocimiento y coloquen a Guatemala dentro de los países de reportes científicos de relevancia, con datos importantes en el continente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sánchez-Toro V, Vásquez-Tirado G A, Meregildo-Rodríguez E D, Segura-Plasencia N M, Arbaiza-Avalos Y K, Serna-Alarcón V. Síntomas gastrointestinales como manifestaciones extrapulmonares en pacientes con COVID-19: Una revisión narrativa. Rev Cuerpo Med HNAAA [en línea]. 2021 Sept [citado 05 Ago 2022]; 14(3): 398–403. doi: https://doi.org/10.35434/rcmhnaaa.2021.143.1283

2. Carrillo-Esper R, Melgar-Bieberach R, Tapia-Salazar M, Jacinto-Flores S A, Campa-Mendoza A N, Pérez-Calatayud A A, et al. Manifestaciones extrapulmonares de la infección por SARS-CoV-2. Cir Cir [en línea]. 2020 Mayoo [citado 03 Ago 2022]; 88(5): 654–663. doi: 10.24875/CIRU.20000363

3. Guan W J, Ni Z Y, Hu Y, Liang W H, Ou C Q, He J X, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. N Engl J Med [en línea]. 2020 Apr [citado 07 Ago 2022]; 382(18): 1708–1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032

4. Yang H, Rao Z. Structural biology of SARS-CoV-2 and implications for therapeutic development. Nat Rev Microbiol [en línea]. 2021 Sept [citado 19 Ago 2022]; 19(11): 685–700. doi: http://dx.doi.org/10.1038/s41579-021-00630-8

5. Fernández D, Morales L. Biología del SARS-CoV-2. Rev Mex Traspl [en línea]. 2020 Mayoo [citado 21 Ago 2022]; 9(2): 139–148. doi: https://dx.doi.org/10.35366/94503

6. Zhou P, Yang X L, Wang X G, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature [en línea]. 2020 Feb [citado 04 Ago 2022]; 579: 270–273. doi: https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7

7. Lam T T Y, Jia N, Zhang Y W, Shum M H H, Jiang J F, Zhu H C, et al. Identifying SARS-CoV-2 related coronaviruses in Malayan pangolins. Nature [en línea]. 2020 Mar [citado 04 Ago 2022]; 583: 282–285. doi: https://doi.org/10.1038/s41586-020-2169-0

8. Suiza. World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 – 11 March 2020 [en línea]. Suiza: WHO; 2020 Mar [citado 06 Ago 2022]; [aprox. 6 pant.]. Disponible en: https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020

9. Guatemala. Ministerio de Salud y Asistencia Social. Situación del COVID-19 en Guatemala [en línea]. Guatemala: MSPAS; 2022 Ago [citado 08 Ago 2022]; [aprox. 4 pant.]. Disponible en: https://tablerocovid.mspas.gob.gt/

10. Quesada-Chaves D. Afección miocárdica por COVID-19. Rev Costarric Cardiol [en línea]. 2020 Apr [citado 05 Ago 2022]; 22(1): 17–18. Disponible en: http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-41422020000300017&lng=en

11. Gutiérrez B D, Mosqueda M E E, Joaquín V H, Morales F J A, Cruz S A X, Chávez A J E, et al. Efectos a largo plazo de la COVID-19: Una revisión de la literatura. Acta Med Grupo Angeles [en línea]. 2021 Jul [citado 19 Ago 2022]; 19(3): 421–428. doi: https://dx.doi.org/10.35366/101741

12. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan M, McGroder C, Stevens J, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. Nat Med [en línea]. 2021 Mar [citado 19 Ago 2022]; 27(4): 601–15. doi: http://dx.doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z

13. Wu Z, McGoogan J M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA [en línea]. 2020 Feb [citado 03 Ago 2022]; 323(13): 1239–1242. doi: 10.1001/jama.2020.2648

14. Wu A, Peng Y, Huang B, Ding X, Wang X, Niu P, et al. Genome composition and divergence of the novel coronavirus (2019-nCoV) originating in China. Cell Host Microbe [en línea]. 2020 Mar [citado 04 Ago 2022]; 27(3): 325–328. doi: https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.02.001

15. Feng Z, Li Q, Zhang Y, Wu Z, Dong X, Ma H, et al. Epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) – China, 2020. CCDC Weekly [en línea]. 2020 Feb [citado 05 Ago 2022]; 2(8): 113–122. doi: 10.46234/ccdcw2020.032

16. Battegay M, Kuehl R, Tschudin-Sutter S, Hirsch H H, Widmer A F, Neher R A. 2019-Novel coronavirus (2019-nCoV): Estimating the case fatality rate – a word of caution. Swiss Med Wkly [en línea]. 2020 Feb [citado 05 Ago 2022]; 150: w20203. doi https://doi.org/10.4414/smw.2020.20203

17. Maryland. Johns Hopkins University & Medicine. Coronavirus Resource Center [en línea]. Maryland: JHU; 2022 Ago [citado 07 Ago 2022]; [aprox. 1 pant.]. Disponible en: https://coronavirus.jhu.edu/map.html

18. España. Statista Research Department. América Latina y el Caribe: Número de casos de COVID-19 por país [en línea]. España: Statista; 2022 Ago [citado 07 Ago 2022]; [aprox. 5 pant.]. Disponible en: https://es.statista.com/estadisticas/1105121/numero-casos-covid-19-america-latina-caribe-pais/

19. Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. J Med Virol [en línea]. 2020 Jan [citado 19 Ago 2022]; 92(4): 418–523. doi: http://dx.doi.org/10.1002/jmv.25681

20. Walls A, Park Y, Tortorici M, Wall A, McGuire A, Veesler D. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. Cell [en línea]. 2020 Mar [citado 19 Ago 2022]; 181(2): 281–292.e6. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.058

21. Gutierrez Choque B J, Aruquipa Quispe C J. Covid-19: Aspectos virológicos y patogénesis. Rev Cient Cien Med [en línea]. 2020 Jun [citado 19 Ago 2022]; 23(1): 77–86. doi: http://dx.doi.org/10.51581/rccm.v23i1.201

22. Fung T S, Liu D X. Human coronavirus: Host-pathogen interaction. Annu Rev Microbiol [en línea]. 2019 Jun [citado 21 Ago 2022]; 73(1): 529–557. doi: http://dx.doi.org/10.1146/annurev-micro-020518-115759

23. Belouzard S, Millet J K, Licitra B N, Whittaker G R. Mechanisms of coronavirus cell entry mediated by the viral spike protein. Viruses [en línea]. 2012 Mayoo [citado 19 Ago 2022]; 4(6): 1011–1033. doi: http://dx.doi.org/10.3390/v4061011

24. Wrapp D, Wang N, Corbett K, Goldsmith J, Hsieh C, Abiona O, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. Science [en línea]. 2020 Feb [citado 21 Ago 2022]; 367(6483): 1260–1263. doi: http://dx.doi.org/10.1126/science.abb2507

25. Tao K, Tzou P, Nouhin J, Gupta R, Oliveira T, Kosakovsky S, et al. The biological and clinical significance of emerging SARS-CoV-2 variants. Nat Rev Genet [en línea]. 2021 Sept [citado 19 Ago 2022]; 22(12): 757–773. doi: http://dx.doi.org/10.1038/s41576-021-00408-x

26. Ning Q, Wu D, Wang X, Xi D, Chen T, Chen G, et al. The mechanism underlying extrapulmonary complications of the coronavirus disease 2019 and its therapeutic implication. Sig Transduct Target Ther [en línea]. 2022 Feb [citado 19 Ago 2022]; 7(1): 57. doi: http://dx.doi.org/10.1038/s41392-022-00907-1

27. Ito G, Rodrigues V, Hümmelgen J, Meschino G, Abou-Rejaile G, Brenny I, et al. COVID-19 pathophysiology and ultrasound imaging: A multiorgan review. J Clin Ultrasound [en línea]. 2022 Feb [citado 19 Ago 2022]; 50(3): 326–338. doi: http://dx.doi.org/10.1002/jcu.23160

28. Young B, Ong S, Kalimuddin S, Low J, Tan S, Loh J, et al. Epidemiologic features and clinical course of patients infected with SARS-CoV-2 in Singapore. JAMA [en línea]. 2020 Mar [citado 19 Ago 2022]; 323(15): 1488–1494. doi: http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.3204

29. Conceicao C, Thakur N, Human S, Kelly J, Logan L, Bialy D, et al. The SARS-CoV-2 spike protein has a broad tropism for mammalian ACE2 proteins. PLoS Biol [en línea]. 2020 Dec [citado 19 Ago 2022]; 18(12): e3001016. doi: http://dx.doi.org/10.1371/journal.pbio.3001016

30. Lan J, Ge J, Yu J, Shan S, Zhou H, Fan S, et al. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. Nature [en línea]. 2020 Mar [citado 19 Ago 2022]; 581(7807): 215–220. doi: http://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-2180-5

31. Li F. Structure, function, and evolution of coronavirus spike proteins. Annu Rev Virol [en línea]. 2016 Aug [citado 17 Ago 2022]; 3(1): 237–261. doi: http://dx.doi.org/10.1146/annurev-virology-110615-042301

32. Venkatagopalan P, Daskalova S M, Lopez L A, Dolezal K A, Hogue B G. Coronavirus envelope (E) protein remains at the site of assembly. Virology [en línea]. 2015 Apr [citado 20 Ago 2022] 478: 75–85. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.virol.2015.02.005

33. Lotfinejad P, Asadzadeh Z, Najjary S, Somi MH, Hajiasgharzadeh K, Mokhtarzadeh A, et al. COVID-19 infection: Concise review based on the immunological perspective. Immunol Invest [en línea]. 2020 Sept [citado 17 Ago 2022]; 51(2): 246–265. doi: http://dx.doi.org/10.1080/08820139.2020.1825480

34. Zhao M M, Yang W L, Yang F Y, Zhang L, Huang W J, Hou W, et al. Cathepsin L plays a key role in SARS-CoV-2 infection in humans and humanized mice and is a promising target for new drug development. Sig Transduct Target Ther [en línea]. 2021 Mar [citado 19 Ago 2022]; 6(1): 134. doi: http://dx.doi.org/10.1038/s41392-021-00558-8

35. Shereen M, Khan S, Kazmi A, Bashir N, Siddique R. COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. J Adv Res [en línea]. 2020 Mar [citado 16 Ago 2022]; 24: 91–98. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.jare.2020.03.005

36. Lotfi R, Kalmarzi R N, Roghani S A. A review on the immune responses against novel emerging coronavirus (SARS-CoV-2). Immunol Res [en línea]. 2021 Apr [citado 20 Ago 2022]; 69(3): 213–224. doi: http://dx.doi.org/10.1007/s12026-021-09198-0

37. Yang L, Liu S, Liu J, Zhang Z, Wan X, Huang B, et al. COVID-19: Immunopathogenesis and immunotherapeutics. Sig Transduct Target Ther [en línea]. 2020 Jul [citado 19 Ago 2022]; 5(1): 128. doi: http://dx.doi.org/10.1038/s41392-020-00243-2

38. Rokni M, Ghasemi V, Tavakoli Z. Immune responses and pathogenesis of SARS-CoV-2 during an outbreak in Iran: Comparison with SARS and MERS. Rev Med Virol [en línea]. 2020 Apr [citado 17 Ago 2022]; 30(3): e2107. doi: http://dx.doi.org/10.1002/rmv.2107

39. Meidaninikjeh S, Sabouni N, Marzouni H Z, Bengar S, Khalili A, Jafari R. Monocytes and macrophages in COVID-19: Friends and foes. Life Sci [en línea]. 2021 Mar [citado 19 Ago 2022]; 269(119010): 119010. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.lfs.2020.119010

40. Zheng M, Gao Y, Wang G, Song G, Liu S, Sun D, et al. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. Cell Mol Immunol [en línea]. 2020 Mar [citado 21 Ago 2022]; 17(5): 533–535. doi: http://dx.doi.org/10.1038/s41423-020-0402-2

41. Garcia K. Dual arms of adaptive immunity: Division of labor and collaboration between B and T cells. Cell [en línea]. 2019 Sept [citado 19 Ago 2022]; 179(1): 3–7. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2019.08.022

42. Liu W J, Zhao M, Liu K, Xu K, Wong G, Tan W, et al. T-cell immunity of SARS-CoV: Implications for vaccine development against MERS-CoV. Antiviral Res [en línea]. 2017 Jan [citado 17 Ago 2022]; 137: 82–92. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.antiviral.2016.11.006

43. Rokni M, Hamblin M, Rezaei N. Cytokines and COVID-19: friends or foes? Human Vaccines Immunother [en línea]. 2020 Aug [citado 22 Ago 2022]; 16(10): 2363–2365. doi: http://dx.doi.org/10.1080/21645515.2020.1799669

44. Keidar S, Gamliel-Lazarovich A, Kaplan M, Pavlotzky E, Hamoud S, Hayek T, et al. Mineralocorticoid receptor blocker increases angiotensin-converting enzyme 2 activity in congestive heart failure patients. Circ Res [en línea]. 2005 Sept [citado 19 Ago 2022]; 97(9): 946–53. doi: http://dx.doi.org/10.1161/01.RES.0000187500.24964.7A

45. Canale M, Menghini R, Martelli E, Federici M. COVID-19-associated endothelial dysfunction and microvascular injury: From pathophysiology to clinical manifestations. Card Electrophysiol Clin [en línea]. 2021 Oct [citado 17 Ago 2022]; 14(1): 21–28. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.ccep.2021.10.003

46. Menghini R, Fiorentino L, Casagrande V, Lauro R, Federici M. The role of ADAM17 in metabolic inflammation. Atherosclerosis [en línea]. 2013 Feb [citado 19 Ago 2022]; 228(1): 12–7. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2013.01.024

47. Goshua G, Pine A, Meizlish M, Chang C, Zhang H, Bahel P, et al. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: Evidence from a single-centre, cross-sectional study. Lancet Haematol [en línea]. 2020 Jun [citado 17 Ago 2022]; 7(8): e575–82. doi: http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30216-7

48. Syed F, Li W, Relich R, Russell P, Zhang S, Zimmerman M, et al. Excessive matrix metalloproteinase-1 and hyperactivation of endothelial cells occurred in COVID-19 patients and were associated with the severity of COVID-19. J Infect Dis [en línea]. 2021 Apr [citado 19 Ago 2022]; 224(1): 60–69. doi: http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiab167

49. Dean M, Ochoa J, Sanchez M, Zabaleta J, Garai J, Del Valle L, et al. Severe COVID-19 is characterized by an impaired type I interferon response and elevated levels of arginase producing granulocytic myeloid derived suppressor cells. Front Immunol [en línea]. 2021 Jul [citado 19 Ago 2022]; 12: 695972. doi: http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2021.695972

50. Yuan X, Tong X, Wang Y, Wang H, Wang L, Xu X. Coagulopathy in elderly patients with coronavirus disease 2019. Aging Med [en línea]. 2020 Dec [citado 18 Ago 2022]; 3(4): 260–265. doi: http://dx.doi.org/10.1002/agm2.12133

51. Klok F, Kruip M, van der Meer N, Arbous M, Gommers D, Kant K, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. Thromb Res [en línea]. 2020 Apr [citado 17 Ago 2022]; 191: 145–147. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.013

52. Cugno M, Meroni P, Gualtierotti R, Griffini S, Grovetti E, Torri A, et al. Complement activation in patients with COVID-19: A novel therapeutic target. J Allergy Clin Immunol [en línea]. 2020 Jul [citado 19 Ago 2022]; 146(1): 215–217. Disponible en: https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(20)30650-3/fulltext

53. Philippe A, Chocron R, Gendron N, Bory O, Beauvais A, Peron N, et al. Circulating Von Willebrand factor and high molecular weight multimers as markers of endothelial injury predict COVID-19 in-hospital mortality. Angiogenesis [en línea]. 2021 Jan [citado 19 Ago 2022]; 24(3): 505–517. doi: http://dx.doi.org/10.1007/s10456-020-09762-6

54. Zhang S, Liu Y, Wang X, Yang L, Li H, Wang Y, et al. SARS-CoV-2 binds platelet ACE2 to enhance thrombosis in COVID-19. J Hematol Oncol [en línea]. 2020 Sept [citado 21 Ago 2022]; 13(1): 120. doi: http://dx.doi.org/10.1186/s13045-020-00954-7

55. Manne B, Denorme F, Middleton E, Portier I, Rowley J, Stubben C, et al. Platelet gene expression and function in patients with COVID-19. Blood [en línea]. 2020 Sept [citado 17 Ago 2022]; 136(11): 1317–29. doi: http://dx.doi.org/10.1182/blood.2020007214

56. London. National Institute for Health and Care Excellente. COVID-19 rapid guideline: Managing the long-term effects of COVID-19 [en línea]. London: NICE; 2020 Dec [citado 28 Ago 2022]; [aprox. 25 pant.]. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567261/

57. Kim D, Quinn J, Pinsky B, Shah NH, Brown I. Rates of co-infection between SARS-CoV-2 and other respiratory pathogens. JAMA [en línea]. 2020 Apr [citado 09 Ago 2022]; 323(20): 2085–2086. doi:10.1001/jama.2020.6266

58. Centers for Disease Control and Prevention. Overview of testing for SARS-CoV-2, the virus that causes COVID-19 [en línea]. Atlanta: CDC; 2022 Ago [citado 09 Ago 2022]; [aprox. 20 pant.]. Disponible en: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/testing-overview.html

59. García F, Melón S, Navarro D, Paño J R, Galán J C. Organización del diagnóstico de SARS-CoV-2 y estrategias de optimización. SEIMC COVID-19 [en línea]. 2020 Oct [citado 09 Ago 2022]; 1: 2–13. Disponible en: https://seimc.org/contenidos/documentoscientificos/recomendaciones/seimc-rc-2020-COVID19-OrganizacionDiagnostico.pdf

60. Bwire G M, Majigo M V, Njiro B J, Mawazo A. Detection profile of SARS-CoV-2 using RT-PCR in different types of clinical specimens: A systematic review and meta-analysis. J Med Virol [en línea]. 2020 Jul [citado 09 Ago 2022]; 93(2): 719–725. doi: https://doi.org/10.1002/jmv.26349

61. Wahidi MM, Lamb C, Murgu S, Musani A, Shojaee S, Sachdeva A, et al. American Association for Bronchology and Interventional Pulmonology (AABIP) statement on the use of bronchoscopy and respiratory specimen collection in patients with suspected or confirmed COVID-19 infection. J Bronchol Interv Pulmonol [en línea]. 2020 Oct [citado 09 Ago 2022]; 27(4): e52–e54. doi: 10.1097/LBR.0000000000000681

62. Koczula K M, Gallotta A. Lateral flow assays. Essays Biochem [en línea]. 2016 Jun [citado 10 Ago 2022]; 60(1): 111–120. doi: https://doi.org/10.1042/EBC20150012

63. Mak G C, Cheng P K, Lau S S, Wong K K, Lau C S, Lam E T, et al. Evaluation of rapid antigen test for detection of SARS-CoV-2 virus. J Clin Virol [en línea]. 2020 Aug [citado 10 Ago 2022]; 129: 104500. doi: https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104500

64. Zhang W, Du R H, Li B, Zheng X S, Yang X L, Hu B, et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: Implication of multiple shedding routes. Emerg Microbes Infect [en línea]. 2020 Feb [citado 11 Ago 2022]; 9(1): 386–389. doi: https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1729071

65. Liu X, Wang J, Xu X, Liao G, Chen Y, Hu C H. Patterns of IgG and IgM antibody response in COVID-19 patients. Emerg Microbes Infect [en línea]. 2020 Jun [citado 11 Ago 2022]; 9(1): 1269–1274. doi: https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1773324

66. Mazanec M B, Coudret C L, Fletcher D R. Intracellular neutralization of influenza virus by immunoglobulin A anti-hemagglutinin monoclonal antibodies. J Virol [en línea]. 1995 Feb [citado 11 Ago 2022]; 69(2): 1339–1343. doi: https://doi.org/10.1128/jvi.69.2.1339-1343.1995

67. Hourneaux-Moura D T, McCarty T R, Braga-Ribeiro I, Pereira Funari M, Aniz-Gomes P V, Miranda-Neto A A. Diagnostic characteristics of serological-based COVID-19 testing: A systematic review and meta-analysis. CLINICS [en línea]. 2020 Jul [citado 11 Ago 2022]; 75: e2212. doi: https://doi.org/10.6061/clinics/2020/e2212

68. Xiang F, Wang X, He X, Peng Z, Yang B, Zhang J, et al. Antibody detection and dynamic characteristics in patients with coronavirus disease 2019. Clin Infect Dis [en línea]. 2020 Oct [citado 11 Ago 2022]; 71(8): 1930–1934. doi: https://doi.org/10.1093/cid/ciaa461

69. Dou Q, Wei X, Zhou K, Yang S, Jia P. Cardiovascular manifestations and mechanisms in patients with COVID-19. Trends Endocrinol Metab [en línea]. 2020 Dec [citado 17 Ago 2022]; 31(12): 893–904. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.tem.2020.10.001

70. Li L, Zhang R, Li F, Xiao C, Zhong B, Zhai S, et al. COVID-19 pulmonary and extrapulmonary complications. J Biosci Med [en línea]. 2022 Mar [citado 17 Ago 2022]; 10(03): 152–174. doi: http://dx.doi.org/10.4236/jbm.2022.103016

71. Nakou E, De Garate E, Liang K, Williams M, Pennell DJ, Bucciarelli-Ducci C. Imaging findings of COVID-19-related cardiovascular complications. Card Electrophysiol Clin [en línea]. 2022 Mar [citado 19 Ago 2022]; 14(1): 79–93. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.ccep.2021.10.008

72. Soler M J, Lloveras J, Batlle D. Enzima conversiva de la angiotensina 2 y su papel emergente en la regulación del sistema renina-angiotensina. Med Clin [en linea]. 2008 Jul [citado 17 Ago 2022]; 131(6): 230–236. doi: http://dx.doi.org/10.1157/13124619

73. Bikdeli B, Madhavan M, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: Implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up: JACC state-of-the-art review. J Am Coll Cardiol [en línea]. 2020 Jun [citado 16 Ago 2022]; 75(23): 2950–2973. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.031

74. Kim C, Aronow W. COVID-19, cardiovascular diseases and cardiac troponins. Future Cardiol [en línea]. 2021 Sept [citado 17 Ago 2022]; 18(2): 135–142. doi: http://dx.doi.org/10.2217/fca-2021-0054

75. 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 [en línea]. 2020 Mar [citado 15 Ago 2022]; 5(7): 802–810. doi: http://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0950

76. Kang Y, Chen T, Mui D, Ferrari V, Jagasia D, Scherrer M, et al. Cardiovascular manifestations and treatment considerations in COVID-19. Heart [en línea]. 2020 Apr [citado 17 Ago 2022]; 106(15): 1132–1141. doi: http://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2020-317056

77. Lang J P, Wang X, Moura F A, Siddiqi H K, Morrow D A, Bohula E A. A current review of COVID-19 for the cardiovascular specialist. Am Heart J [en línea]. 2020 Aug [citado 19 Ago 2022]; 226: 29–44. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2020.04.025

78. Musher D M, Abers M S, Corrales-Medina V F. Acute infection and myocardial infarction. N Engl J Med [en línea]. 2019 Jan [citado 19 Ago 2022]; 380(2): 171–176. doi: http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra1808137

79. Avila J, Long B, Holladay D, Gottlieb M. Thrombotic complications of COVID-19. Am J Emerg Med [en línea]. 2021 Jan [citado 19 Ago 2022]; 39: 213–218. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.ajem.2020.09.065

80. Siripanthong B, Nazarian S, Muser D, Deo R, Santangeli P, Khanji M Y, et al. Recognizing COVID-19-related myocarditis: The possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management. Heart Rhythm [en línea]. 2020 Mayo [citado 19 Ago 2022]; 17(9): 1463–1471. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.05.001

81. Fierro-Fierro O, Loera-Almuina I D. Miocarditis por COVID-19. Rev Latin Infect Pediatr [en línea]. 2022 Mar [citado 17 Ago 2022]; 35(1): 22–25. doi: http://dx.doi.org/10.35366/104661

82. Schlack E, Aranda F. Miocardiopatía de Tako tsubo y movimiento sistólico anterior de válvula mitral. Rev Chil Anest [en línea]. 2020 Mar [citado 01 Ago 2022]; 49(4): 581–585. doi: 10.25237/revchilanestv49n04.17

83. Buckley B, Harrison S, Fazio E, Underhill P, Lane D, Lip G. Prevalence and clinical outcomes of myocarditis and pericarditis in 718,365 COVID-19 patients. Eur J Clin Invest [en línea]. 2021 Sept [citado 21 Ago 2022]; 51(11): e13679. doi: http://dx.doi.org/10.1111/eci.13679

84. Oyarzabal L, Gómez-Hospital JA, Comin-Colet J. Síndrome de Tako-tsubo asociado con COVID-19. Rev Esp Cardiol [en línea]. 2020 Oct [citado 19 Ago 2022]; 73(10): 846. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2020.06.022

85. Singh A, Nguyen L, Everest S, Shastri P, Alemu R. Acute pericarditis secondary to COVID-19 infection. Cureus [en línea]. 2021 Dec [citado 21 Ago 2022]; 13(12): e20709. doi: http://dx.doi.org/10.7759/cureus.20709

86. Faraj R, Belkhayat C, Bouchlarhem A, El Aidouni G, Bkiyar H, Housni B. Acute pericarditis revealing COVID-19 infection: Case report. Ann Med Surg [en línea]. 2021 Jan [citado 17 Ago 2022]; 62: 225–227. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.amsu.2021.01.053

87. Duckheim M, Schreieck J. COVID-19 and cardiac arrhythmias. Hamostaseologie [en línea] 2021 Oct [citado 17 Ago 2022]; 41(5): 372–378. doi: http://dx.doi.org/10.1055/a-1581-6881

88. Dherange P, Lang J, Qian P, Oberfeld B, Sauer W, Koplan B, et al. Arrhythmias and COVID-19: A review. JACC Clin Electrophysiol [en línea]. 2020 Sept [citado 23 Ago 2022]; 6(9): 1193–1204. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.jacep.2020.08.002

89. Al-Ani F, Chehade S, Lazo-Langner A. Thrombosis risk associated with COVID-19 infection: A scoping review. Thromb Res [en línea]. 2020 Mayo [citado 23 Ago 2022]; 192: 152–160. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2020.05.039

90. Parada-Guzmán M, Sierra M A, Olivares-Cruz S, Balderrama C A. Frecuencia y factores de riesgo de trombosis venosa profunda asociada a pacientes con COVID-19. Rev Mex Angiol [en línea]. 2022 Feb [citado 17 Ago 2022]; 50(1). doi: http://dx.doi.org/10.24875/rma.21000035

91. Léonard I, Delabranche X, Séverac F, Helms J, Pauzet C, Collange O, et al. Acute pulmonary embolism in patients with COVID-19 at CT angiography and relationship to d-dimer levels. Radiology [en línea]. 2020 Apr [citado 17 Ago 2022]; 296(3): E189–191. doi: http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2020201561

92. Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard I, Ohana M, Delabranche X, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: A multicenter prospective cohort study. Intensive Care Med [en línea]. 2020 Mayo [citado 17 Ago 2022]; 46(6): 1089–1098. doi: http://dx.doi.org/10.1007/s00134-020-06062-x

93. Klok F, Kruip M, van der Meer N, Arbous M, Gommers D, Kant K, et al. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: An updated analysis. Thromb Res [en línea]. 2020 Apr [citado 21 Ago 2022]; 191: 148–150. doi; http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.041

94. Chan J F, Kok K H, Zhu Z, Chu H, To K K, Yuan S, et al. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. Emerg Microbes Infect [en línea]. 2020 Jan [citado 12 Ago 2022]; 9(1): 221–236. doi: 10.1080/22221751.2020.1719902

95. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. Cell [en línea]. 2020 Apr [citado 12 Ago 2022]; 181(2): 271–280.e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052

96. Chen R, Wang K, Yu J, Howard D, French L, Chen Z, et al. The spatial and cell-type distribution of SARS-CoV-2 receptor ACE2 in human and mouse brain. Front Neurol [en línea]. 2020 Jan [citado 12 Ago 2022]; 11: 573095. doi: 10.3389/fneur.2020.573095

97. Xiao L, Haack K K V, Zucker I H. Angiotensin II regulates ACE and ACE2 in neurons through p38 mitogen-activated protein kinase and extracellular signal-regulated kinase 1/2 signaling. Am J Physiol Cell Physiol [en línea]. 2013 Jun [citado 12 Ago 2022]; 304(11): C1073–C1079. doi: 10.1152/ajpcell.00364.2012

98. Johansson A, Mohamed M S, Moulin T C, Schiöth H B. Neurological manifestations of COVID-19: A comprehensive literature review and discussion of mechanisms. J Neuroimmunol [en línea]. 2021 Sept [citado 12 Ago 2022]; 358: 577658. doi: 10.1016/j.jneuroim.2021.577658

99. Dubé M, Le-Coupanec A, Wong A H M, Rini J M, Desforges M, Talbot P J. Axonal transport enables neuron-to-neuron propagation of human coronavirus OC43. J Virol [en línea]. 2018 Aug [citado 13 Ago 2022]; 92(17): e00404–18. doi: 10.1128/JVI.00404-18

100. Li Y C, Bai W Z, Hirano N, Hayashida T, Taniguchi T, Sugita Y, et al. Neurotropic virus tracing suggests a membranous-coating-mediated mechanism for transsynaptic communication. J Comp Neurol [en línea]. 2013 Jan [citado 13 Ago 2022]; 521(1): 203–212. doi: 10.1002/cne.23171

101. Li Y C, Bai W Z, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. J Med Virol [en línea]. 2020 Jun [citado 13 Ago 2022]; 92(6): 552–555. doi: 10.1002/jmv.25728

102. Li Y C, Bai W Z, Hirano N, Hayashida T, Hashikawa T. Coronavirus infection of rat dorsal root ganglia: Ultrastructural characterization of viral replication, transfer, and the early response of satellite cells. Virus Res [en línea]. 2012 Feb [citado 13 Ago 2022]; 163(2): 628–635. doi: 10.1016/j.virusres.2011.12.021

103. Berth S H, Leopold P L, Morfini G N. Virus-induced neuronal dysfunction and degeneration. Front Biosci [en línea]. 2009 Jun [citado 13 Ago 2022]; 14(14): 5239–5259. doi: 10.2741/3595

104. Giacomelli A, Pezzati L, Conti F, Bernacchia D, Siano M, Oreni L, et al. Self-reported olfactory and taste disorders in SARS-CoV-2 patients: A cross-sectional study. Clin Infect Dis [en línea]. 2020 Jul [citado 14 Ago 2022]; 71(15): 889–890. doi: 10.1093/cid/ciaa330

105. Matsuda K, Park C H, Sunden Y, Kimura T, Ochiai K, Kida H, et al. The vagus nerve is one route of transneural invasion for intranasally inoculated influenza a virus in mice. Vet Pathol [en línea]. 2004 Mar [citado 14 Ago 2022]; 41(2): 101–107. doi: 10.1354/vp.41-2-101

106. McCray P B, Pewe L, Wohlford-Lenane C, Hickey M, Manzel L, Shi L, et al. Lethal infection of K18-hACE2 mice infected with severe acute respiratory syndrome coronavirus. J Virol [en línea]. 2007 Jan [citado 14 Ago 2022]; 81(2): 813–821. doi: 10.1128/JVI.02012-06

107. Brann D H, Tsukahara T, Weinreb C, Lipovsek M, Van den Berge K, Gong B, et al. Non-neuronal expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory system suggests mechanisms underlying COVID-19-associated anosmia. Sci Adv [en línea]. 2020 Jul [citado 14 Ago 2022]; 6(31): eabc5801. doi: 10.1126/sciadv.abc5801

108. Fodoulian L, Tuberosa J, Rossier D, Boillat M, Kan C, Pauli V, et al. SARS-CoV-2 receptor and entry genes are expressed by sustentacular cells in the human olfactory neuroepithelium. iScience [en línea]. 2020 Dec [citado 14 Ago 2022]; 23(12): 101839. doi: 10.1016/j.isci.2020.101839

109. Bohmwald K, Gálvez N M S, Ríos M, Kalergis A M. Neurologic alterations due to respiratory virus infections. Front Cell Neurosci [en línea]. 2018 Oct [citado 15 Ago 2022]; 12: 386. doi: 10.3389/fncel.2018.00386

110. Paniz-Mondolfi A, Bryce C, Grimes Z, Gordon R E, Reidy J, Lednicky J, et al. Central nervous system involvement by severe acute respiratory syndrome coronavirus–2 (SARS-CoV-2). J Med Virol [en línea]. 2020 Jul [citado 15 Ago 2022]; 92(7): 699–702. doi: 10.1002/jmv.25915

111. Dropulić B, Masters C L. Entry of neurotropic arboviruses into the central nervous system: An in vitro study using mouse brain endothelium. J Infect Dis [en línea]. 1990 Apr [citado 15 Ago 2022]; 161(4): 685–691. doi: 10.1093/infdis/161.4.685

112. Baig A M, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: Tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. ACS Chem Neurosci [en línea]. 2020 Apr [citado 15 Ago 2022]; 11(7): 995–998. doi: 10.1021/acschemneuro.0c00122

113. Desforges M, Le-Coupanec A, Brison E, Meessen-Pinard M, Talbot P J. Neuroinvasive and neurotropic human respiratory coronaviruses: Potential neurovirulent agents in humans. Adv Exp Med Biol [en línea]. 2014 Jan [citado 16 Ago 2022]; 807: 75–96. doi: 10.1007/978-81-322-1777-0_6

114. Kim W K, Corey S, Alvarez X, Williams K. Monocyte/macrophage traffic in HIV and SIV encephalitis. J Leukoc Biol [en línea]. 2003 Nov [citado 16 Ago 2022]; 74(5): 650–656. doi: 10.1189/jlb.0503207

115. Spiegel M, Schneider K, Weber F, Weidmann M, Hufert F T. Interaction of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus with dendritic cells. J Gen Virol [en línea]. 2006 Jul [citado 16 Ago 2022]; 87(7): 1953–1960. doi: 10.1099/vir.0.81624-0

116. Nicholls J M, Butany J, Poon L L M, Chan K H, Beh S L, Poutanen S, et al. Time course and cellular localization of SARS-CoV nucleoprotein and RNA in lungs from fatal cases of SARS. PLoS Med [en línea]. 2006 Feb [citado 16 Ago 2022]; 3(2): e27. doi: 10.1371/journal.pmed.0030027

117. Trojanowicz B, Ulrich C, Kohler F, Bode V, Seibert E, Fiedler R, et al. Monocytic angiotensin-converting enzyme 2 relates to atherosclerosis in patients with chronic kidney disease. Nephrol Dial Transplant [en línea]. 2017 Feb [citado 16 Ago 2022]; 32(2): 287–298. doi: 10.1093/ndt/gfw206

118. Wang X, Xu W, Hu G, Xia S, Sun Z, Liu Z, et al. SARS-CoV-2 infects T lymphocytes through its spike protein-mediated membrane fusion. Cell Mol Immunol [en línea]. 2020 Apr [citado 16 Ago 2022]; 1–3. doi: 10.1038/s41423-020-0424-9

119. Sankowski R, Mader S, Valdés-Ferrer S I. Systemic inflammation and the brain: Novel roles of genetic, molecular, and environmental cues as drivers of neurodegeneration. Front Cell Neurosci [en línea]. 2015 Feb [citado 16 Ago 2022]; 9: 28. doi: 10.3389/fncel.2015.00028

120. Chou S H, Beghi E, Helbok R, Moro E, Sampson J, Altamirano V, et al. Global incidence of neurological manifestations among patients hospitalized with COVID-19: A report for the GCS-NeuroCOVID consortium and the ENERGY consortium. JAMA Netw Open [en línea]. 2021 Mayo [citado 17 Ago 2022]; 4(5): e2112131. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.12131

121. Zubair A S, McAlpine L S, Gardin T, Farhadian S, Kuruvilla D E, Spudich S. Neuropathogenesis and neurologic manifestations of the coronaviruses in the age of coronavirus disease 2019: A review. JAMA Neurol [en línea]. 2020 Aug [citado 17 Ago 2022]; 77(8): 1018–1027. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.2065

122. Ahmad I, Rathore F A. Neurological manifestations and complications of COVID-19: A literature review. J Clin Neurosci [en línea]. 2020 Jul [citado 17 Ago 2022]; 77: 8–12. doi: 10.1016/j.jocn.2020.05.017

123. Bolay H, Gül A, Baykan B. COVID-19 is a real headache! Headache [en línea]. 2020 Mayo [citado 17 Ago 2022]; 60(7): 1415–1421. doi: 10.1111/head.13856

124. Struyf T, Deeks J J, Dinnes J, Takwoingi Y, Davenport C, Leeflang M M, et al. Signs and symptoms to determine if a patient presenting in primary care or hospital outpatient settings has COVID-19 disease. Cochrane Database Syst Rev [en línea]. 2020 Jul [citado 17 Ago 2022]; 7(7): CD013665. doi: 10.1002/14651858.CD013665

125. Bobker S M, Robbins M S. COVID-19 and headache: A primer for trainees. Headache [en línea]. 2020 Jun [citado 17 Ago 2022]; 60(8): 1806–1811. doi: 10.1111/head.13884

126. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'cytokine storm' in COVID-19. J Infect [en línea]. 2020 Jun [citado 17 Ago 2022]; 80(6): 607–613. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.037

127. Vacchiano V, Riguzzi P, Volpi L, Tappatà M, Avoni P, Rizzo G, et al. Early neurological manifestations of hospitalized COVID-19 patients. Neurol Sci [en línea]. 2020 Jul [citado 18 Ago 2022]; 41: 2029–2031. doi: 10.1007/s10072-020-04525-z

128. Tahvildari A, Arbabi M, Farsi Y, Jamshidi P, Hasanzadeh S, Calcagno T M, et al. Clinical features, diagnosis, and treatment of COVID-19 in hospitalized patients: A systematic review of case reports and case series. Front Med [en línea]. 2020 Mayo [citado 18 Ago 2022]; 7: 231. doi: 10.3389/fmed.2020.00231

129. 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 [en línea]. 2020 Jun [citado 18 Ago 2022]; 77(6): 683–690. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127

130. Pinzon R T, Wijaya V O, Buana R B, Al-Jody A, Nunsio P N. Neurologic characteristics in coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. Front Neurol [en línea]. 2020 Mayo [citado 18 Ago 2022]; 11: 565. doi: 10.3389/fneur.2020.00565

131. Romero-Sánchez C M, Díaz-Maroto I, Fernández-Díaz E, Sánchez-Larsen Á, Layos-Romero A, García-García J, et al. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: The ALBACOVID registry. Neurology [en línea]. 2020 Aug [citado 19 Ago 2022]; 95(8): e1060–e1070. doi: 10.1212/WNL.0000000000009937

132. Carod-Artal F J. Neurological complications of coronavirus and COVID-19. Rev Neurol [en línea]. 2020 Mayo [citado 18 Ago 2022]; 70(9): 311–322. doi: 10.33588/rn.7009.2020179

133. Mehta P, McAuley D F, Brown M, Sanchez E, Tattersall R S, Manson J J, et al. COVID-19: Consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Lancet [en línea]. 2020 Mar [citado 18 Ago 2022]; 395(10229): 1033–1034. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0

134. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: Retrospective study. BMJ [en línea]. 2020 Mar [citado 18 Ago 2022]; 368: m1091. doi: 10.1136/bmj.m1091

135. Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel S, Griffith B. COVID-19-associated acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy: CT and MRI features. Radiology [en línea]. 2020 Aug [citado 18 Ago 2022]; 296: E119–E120. doi: 10.1148/radiol.2020201187

136. Scullen T, Keen J, Mathkour M, Dumont A S, Kahn L. Coronavirus 2019 (COVID-19)-associated encephalopathies and cerebrovascular disease: The new orleans experience. World Neurosurg [en línea]. 2020 Sept [citado 18 Ago 2022]; 141: e437–e446. doi: 10.1016/j.wneu.2020.05.192

137. 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 [en línea]. 2020 Mayo [citado 18 Ago 2022]; 94: 55–58. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.062

138. Bodro M, Compta Y, Llansó L, Esteller D, Doncel-Moriano A, Mesa A, et al. Increased CSF levels of IL-1β, IL-6, and ACE in SARS-CoV-2-associated encephalitis. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm [en línea]. 2020 Jul [citado 18 Ago 2022]; 7(5): e821. doi: 10.1212/NXI.0000000000000821

139. Khoo A, McLoughlin B, Cheema S, Weil R S, Lambert C, Manji H, et al. Postinfectious brainstem encephalitis associated with SARS-CoV-2. J Neurol Neurosurg Psychiatry [en línea]. 2020 Jul [citado 18 Ago 2022]; 91(9): 1013–1014. doi: 10.1136/jnnp-2020-323816

140. Sohal S, Mossammat M. COVID-19 presenting with seizures. IDCases [en línea]. 2020 Mayo [citado 19 Ago 2022]; 20: e00782. doi: 10.1016/j.idcr.2020.e00782

141. Tsai S T, Lu M K, San S, Tsai C H. The neurologic manifestations of coronavirus disease 2019 pandemic: A systemic review. Front Neurol [en línea]. 2020 Mayo [citado 19 Ago 2022]; 11: 498. doi: 10.3389/fneur.2020.00498

142. Pinna P, Grewal P, Hall J P, Tavarez T, Dafer R M, Garg R, et al. Neurological manifestations and COVID-19: Experiences from a tertiary care center at the frontline. J Neurol Sci [en línea]. 2020 Aug [citado 19 Ago 2022]; 415: 116969. doi: 10.1016/j.jns.2020.116969

143. Hanafi R, Roger P A, Perin B, Kuchcinski G, Deleval N, Dallery F, et al. COVID-19 neurologic complication with CNS vasculitis-like pattern. AJNR Am J Neuroradiol [en línea]. 2020 Aug [citado 19 Ago 2022]; 41(8): 1384–1387. doi: 10.3174/ajnr.A6651

144. Mahboob S, Boppana S H, Rose N B, Beutler B D, Tabaac B J. Large vessel stroke and COVID-19: Case report and literature review. eNeurological Sci [en línea]. 2020 Jun [citado 19 Ago 2022]; 20: 100250. doi: 10.1016/j.ensci.2020.100250

145. Cooper K W, Brann D H, Farruggia M C, Bhutani S, Pellegrino R, Tsukahara T, et al. COVID-19 and the chemical senses: Supporting players take center stage. Neuron [en línea]. 2020 Jul [citado 20 Ago 2022]; 107(2): 219–223. doi: 10.1016/j.neuron.2020.06.032

146. Vaira L A, Salzano G, Deiana G, De-Riu G. Anosmia and ageusia: Common findings in COVID-19 patients. Laryngoscope [en línea]. 2020 Jul [citado 20 Ago 2022]; 130(7): 1787. doi: 10.1002/lary.28692

147. Lechien J R, Chiesa-Estomba C M, De Siati D R, Horoi M, Le-Bon S D, Rodriguez 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. Eur Arch Otorhinolaryngol [en línea]. 2020 Aug [citado 20 Ago 2022]; 277(8): 2251–2261. doi: 10.1007/s00405-020-05965-1

148. Borsetto D, Hopkins C, Philips V, Obholzer R, Tirelli G, Polesel J, et al. Self-reported alteration of sense of smell or taste in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis on 3563 patients. Rhinology [en línea]. 2020 Oct [citado 20 Ago 2022]; 58(5): 430–436. doi: 10.4193/Rhin20.185

149. Azim D, Nasim S, Kumar S, Hussain A, Patel S. Neurological consequences of 2019-nCoV infection: A comprehensive literature review. Cureus [en línea]. 2020 Jun [citado 20 Ago 2022]; 12(6): e8790. doi: 10.7759/cureus.8790

150. Kucuk A, Cumhur Cure M, Cure E. Can COVID-19 cause myalgia with a completely different mechanism? A hypothesis. Clin Rheumatol [en línea]. 2020 Jul [citado 20 Ago 2022]; 39(7): 2103–2104. doi: 10.1007/s10067-020-05178-1

151. Sanz-Segura P, Arguedas-Lázaro Y, Mostacero-Tapia S, Cabrera-Chaves T, Sebastián-Domingo J J. Involvement of the digestive system in COVID-19: A review. Gastroenterol Hepatol [en línea]. 2020 Oct [citado 21 Ago 2022]; 43(8): 464–471. doi: 10.1016/j.gastrohep.2020.06.004

152. Livanos A E, Jha D, Cossarini F, Gonzalez-Reiche A S, Tokuyama M, Aydillo T, et al. Intestinal host response to SARS-CoV-2 infection and COVID-19 outcomes in patients with gastrointestinal symptoms. Gastroenterology [en línea]. 2021 Jun [citado 21 Ago 2022]; 160(7): 2435–2450.e34. doi: 10.1053/j.gastro.2021.02.056

153. Xiao F, Tang M, Zheng X, Liu Y, Li X, Shan H. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. Gastroenterology [en línea]. 2020 Mayo [citado 21 Ago 2022]; 158(6): 1831–1833.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2020.02.055

154. Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. Front Med [en línea]. 2020 Apr [citado 21 Ago 2022]; 14(2): 185–192. doi: 10.1007/s11684-020-0754-0

155. Li M Y, Li L, Zhang Y, Wang X S. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. Infect Dis Poverty [en línea]. 2020 Apr [citado 21 Ago 2022]; 9(1): 45. doi: 10.1186/s40249-020-00662-x

156. Zhang H, Kang Z, Gong H, Xu D, Wang J, Li Z, et al. Digestive system is a potential route of COVID-19: An analysis of single-cell coexpression pattern of key proteins in viral entry process. Gut [en línea]. 2020 Apr [citado 21 Ago 2022]; 69: 1010–1018. doi: 10.1136/gutjnl-2020-320953

157. Zang R, Gomez-Castro M F, McCune B T, Zeng Q, Rothlauf P W, Sonnek N M, et al. TMPRSS2 and TMPRSS4 promote SARS-CoV-2 infection of human small intestinal enterocytes. Sci Immunol [en línea]. 2020 Mayo [citado 21 Ago 2022]; 5(47): eabc3582. doi: 10.1126/sciimmunol.abc3582

158. Dong M, Zhang J, Ma X, Tan J, Chen L, Liu S, et al. ACE2, TMPRSS2 distribution and extrapulmonary organ injury in patients with COVID-19. Biomed Pharmacother [en línea]. 2020 Nov [citado 21 Ago 2022]; 131: 110678. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110678

159. Lin L, Jiang X, Zhang Z, Huang S, Zhang Z, Fang Z, et al. Gastrointestinal symptoms of 95 cases with SARS-CoV-2 infection. Gut [en línea]. 2020 Jun [citado 21 Ago 2022]; 69(6): 997–1001. doi: 10.1136/gutjnl-2020-321013

160. Stahl K, Bräsen J H, Hoeper MM, David S. Absence of SARS-CoV-2 RNA in COVID-19-associated intestinal endothelialitis. Intensive Care Med [en línea]. 2021 Mar [citado 21 Ago 2022]; 47(3): 359–360. doi: 10.1007/s00134-020-06326-6

161. Goldsmith C S, Miller S E, Martines R B, Bullock H A, Zaki S R. Electron microscopy of SARS-CoV-2: A challenging task. Lancet Lond Engl [en línea]. 2020 Mayo [citado 21 Ago 2022]; 395(10238): e99. doi: 10.1016/s0140-6736(20)31188-0

162. Bullock H A, Goldsmith C S, Zaki S R, Martines R B, Miller S E. Difficulties in differentiating coronaviruses from subcellular structures in human tissues by electron microscopy. Emerg Infect Dis [en línea]. 2021 Apr [citado 21 Ago 2022]; 27(4): 1023–1031. doi: 10.3201/eid2704.204337

163. Lamers M M, Beumer J, van-der-Vaart J, Knoops K, Puschhof J, Breugem T I, et al. SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes. Science [en línea]. 2020 Jul [citado 21 Ago 2022]; 369(6499): 50–54. doi: 10.1126/science.abc1669

164. Pirola C J, Sookoian S. SARS-CoV-2 virus and liver expression of host receptors: Putative mechanisms of liver involvement in COVID-19. Liver Int [en línea]. 2020 Aug [citado 22 Ago 2022]; 40(8): 2038–2040. doi: 10.1111/liv.14500

165. Qi F, Qian S, Zhang S, Zhang Z. Single cell RNA sequencing of 13 human tissues identify cell types and receptors of human coronaviruses. Biochem Bioph Res Co [en línea]. 2020 Mayo [citado 22 Ago 2022]; 526(1): 135–140. doi: 10.1016/j.bbrc.2020.03.044

166. Yang L, Han Y, Nilsson-Payant B E, Gupta V, Wang P, Duan X, et al. A human pluripotent stem cell-based platform to study SARS-CoV-2 tropism and model virus infection in human cells and organoids. Cell Stem Cell [en línea]. 2020 Jul [citado 22 Ago 2022]; 27(1): 125–136.e7. doi: 10.1016/j.stem.2020.06.015

167. Hamming I, Timens W, Bulthuis M, Lely A, Navis G, Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus: A first step in understanding SARS pathogenesis. J Pathol [en línea]. 2004 Jun [citado 22 Ago 2022]; 203(2): 631–637. doi: 10.1002/path.1570

168. Kaltschmidt B, Fitzek A D E, Schaedler J, Förster C, Kaltschmidt C, Hansen T, et al. Hepatic vasculopathy and regenerative responses of the liver in fatal cases of COVID-19. Clin Gastroenterol Hepatol [en línea]. 2021 Aug [citado 22 Ago 2022]; 19(8): 1726–1729.e3. doi: 10.1016/j.cgh.2021.01.044

169. Lagana S M, Kudose S, Iuga A C, Lee M J, Fazlollahi L, Remotti H E, et al. Hepatic pathology in patients dying of COVID-19: A series of 40 cases including clinical, histologic, and virologic data. Mod Pathol [en línea]. 2020 Nov [citado 22 Ago 2022]; 33(11): 2147–2155. doi: 10.1038/s41379-020-00649-x

170. Zhao C L, Rapkiewicz A, Maghsoodi-Deerwester M, Gupta M, Cao W, Palaia T, et al. Pathological findings in the postmortem liver of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). Hum Pathol [en línea]. 2021 Mar [citado 22 Ago 2022]; 109: 59–68. doi: 10.1016/j.humpath.2020.11.015

171. Fiel M I, El-Jamal S M, Paniz-Mondolfi A, Gordon R E, Reidy J, Bandovic J, et al. Findings of hepatic severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 infection. Cell Mol Gastroenterol Hepatol [en línea]. 2020 Sept [citado 22 Ago 2022]; 11(3): 763–770. doi: 10.1016/j.jcmgh.2020.09.015

172. Heinz N, Griesemer A, Kinney J, Vittorio J, Lagana S M, Goldner D, et al. A case of an infant with SARS-CoV-2 hepatitis early after liver transplantation. Pediatr Transplant [en línea]. 2020 Dec [citado 22 Ago 2022]; 24(8): e13778. doi: 10.1111/petr.13778

173. Lui V C, Hui K P, Babu R O, Yue H, Chung P H, Tam P K, et al. Human liver organoid derived intra-hepatic bile duct cells support SARS-CoV-2 infection and replication. Sci Rep [en línea]. 2022 Mar [citado 22 Ago 2022]; 12(1): 5375. doi: 10.1038/s41598-022-09306-6

174. Zhao Y, Ren X, Lu J, He M, Liu Z, Yi L, et al. Mechanistic insight of SARS-CoV-2 infection using human hepatobiliary organoids. Gut [en línea]. 2022 Apr [citado 22 Ago 2022] 0(0): 1–2. doi: 10.1136/gutjnl-2021-326617

175. Wang Y, Liu S, Liu H, Li W, Lin F, Jiang L, et al. SARS-CoV-2 infection of the liver directly contributes to hepatic impairment in patients with COVID-19. J Hepatol [en línea]. 2020 Oct [citado 22 Ago 2022]; 73(4): 807–816. doi: 10.1016/j.jhep.2020.05.002

176. Zhao B, Ni C, Gao R, Wang Y, Yang L, Wei J, et al. Recapitulation of SARS-CoV-2 infection and cholangiocyte damage with human liver ductal organoids. Protein Cell [en línea]. 2020 Oct [citado 22 Ago 2022]; 11(10): 771–775. doi: 10.1007/s13238-020-00718-6

177. Calitri C, Fumi I, Ignaccolo M G, Banino E, Benetti S, Lupica M M, et al. Gastrointestinal involvement in paediatric COVID-19 – from pathogenesis to clinical management: A comprehensive review. World J Gastroenterol [en línea]. 2021 Jun [citado 23 Ago 2022]; 27(23): 3303–3316. doi: 10.3748/wjg.v27.i23.3303

178. Geier A, Fickert P, Trauner M. Mechanisms of disease: Mechanisms and clinical implications of cholestasis in sepsis. Nat Clin Pract Gastr [en línea]. 2006 Oct [citado 23 Ago 2022]; 3(10): 574–585. doi: 10.1038/ncpgasthep0602

179. Horvatits T, Drolz A, Trauner M, Fuhrmann V. Liver injury and failure in critical illness. Hepatology [en línea]. 2019 Dec [citado 23 Ago 2022]; 70(6): 2204–2215. doi: 10.1002/hep.30824

180. Monti S, Balduzzi S, Delvino P, Bellis E, Quadrelli V S, Montecucco C. Clinical course of COVID-19 in a series of patients with chronic arthritis treated with immunosuppressive targeted therapies. Ann Rheum Dis [en línea]. 2020 Mayo [citado 23 Ago 2022]; 79(5): 667–668. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217424

181. Adams D H, Hubscher S G. Systemic viral infections and collateral damage in the liver. Am J Pathol [en línea]. 2006 Apr [citado 23 Ago 2022]; 168(4): 1057–1059. doi: 10.2353/ajpath.2006.051296

182. Polakos N K, Cornejo J C, Murray D A, Wright K O, Treanor J J, Crispe I N, et al. Kupffer cell-dependent hepatitis occurs during influenza infection. Am J Pathol [en línea]. 2006 Apr [citado 23 Ago 2022]; 168(4): 1169–1178. doi: 10.2353/ajpath.2006.050875

183. Belz G T, Altman J D, Doherty P C. Characteristics of virus-specific CD8+ T cells in the liver during the control and resolution phases of influenza pneumonia. Proc Natl Acad Sci USA [en línea]. 1998 Nov [citado 23 Ago 2022]; 95(23): 13812–13817. doi: 10.1073/pnas.95.23.13812

184. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: A single-centered, retrospective, observational study. Lancet Respir Med [en línea]. 2020 Mayo [citado 24 Ago 2022]; 8(5): 475–481. doi: 10.1016/s2213-2600(20)30079-5

185. Patel S, Parikh C, Verma D, Sundararajan R, Agrawal U, Bheemisetty N, et al. Bowel ischemia in COVID-19: A systematic review. Int J Clin Pract [en línea]. 2021 Dec [citado 24 Ago 2022]; 75(12): e14930. doi: 10.1111/ijcp.14930

186. Parry A H, Wani A H, Yaseen M. Acute mesenteric ischemia in severe coronavirus-19 (COVID-19): Possible mechanisms and diagnostic pathway. Acad Radiol [en línea]. 2020 Aug [citado 24 Ago 2022]; 27(8): 1190. doi: 10.1016/j.acra.2020.05.016

187. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. Lancet Respir Med [en línea]. 2020 Apr [citado 24 Ago 2022]; 8(4): 420–422. doi: 10.1016/s2213-2600(20)30076-x

188. Barton L M, Duval E J, Stroberg E, Ghosh S, Mukhopadhyay S. COVID-19 autopsies, Oklahoma, USA. Am J Clin Pathol [en línea]. 2020 Mayo [citado 24 Ago 2022]; 153(6): 725–733. doi: 10.1093/ajcp/aqaa062

189. Bellosta R, Luzzani L, Natalini G, Pegorer M A, Attisani L, Cossu L G, et al. Acute limb ischemia in patients with COVID-19 pneumonia. J Vasc Surg [en línea]. 2020 Dec [citado 24 Ago 2022]; 72(6): 1864–1872. doi: 10.1016/j.jvs.2020.04.483

190. Erdinc B, Sahni S, Gotlieb V. Hematological manifestations and complications of COVID-19. Adv Clin Exp Med [en línea]. 2021 Jan [citado 24 Ago 2022]; 30(1):101–107. doi: 10.17219/acem/130604

191. Han C, Duan C, Zhang S, Spiegel B, Shi H, Wang W, et al. Digestive symptoms in COVID-19 patients with mild disease severity: Clinical presentation, stool viral RNA testing, and outcomes. Am J Gastroenterol [en línea]. 2020 Jun [citado 25 Ago 2022]; 115(6): 916–923. doi: 10.14309/ajg.0000000000000664

192. Pan L, Mu M, Yang P, Sun Y, Wang R, Yan J, et al. Clinical characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: A descriptive, cross-sectional, multicenter study. Am J Gastroenterol [en línea]. 2020 Mayo [citado 25 Ago 2022]; 115(5): 766–773. doi: 10.14309/ajg.0000000000000620

193. Seeliger B, Philouze G, Benotmane I, Mutter D, Pessaux P. Is the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) present intraperitoneally in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection undergoing emergency operations? Surgery [en línea]. 2020 Aug [citado 25 Ago 2022]; 168(2): 220–221. doi: 10.1016/j.surg.2020.05.033

194. 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 [en línea]. 2020 Feb [citado 25 Ago 2022]; 395(10223): 507–513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7

195. Cheung K S, Hung I F N, Chan P P Y, Lung K C, Tso E, Liu R, et al. Gastrointestinal manifestations of SARS-CoV-2 infection and virus load in fecal samples from a Hong Kong cohort: Systematic review and meta-analysis. Gastroenterology [en línea]. 2020 Jul [citado 25 Ago 2022]; 159(1): 81–95. doi: 10.1053/j.gastro.2020.03.065

196. Luo S, Zhang X, Xu H. Don't overlook digestive symptoms in patients with 2019 novel coronavirus disease (COVID-19). Clin Gastroenterol Hepatol [en línea]. 2020 Jun [citado 25 Ago 2022]; 18(7): 1636–1637. doi: 10.1016/j.cgh.2020.03.043

197. Tian Y, Rong L, Nian W, He Y. Review article: Gastrointestinal features in COVID-19 and the possibility of faecal transmission. Aliment Pharmacol Ther [en línea]. 2020 Mayo [citado 25 Ago 2022]; 51(9): 843–851. doi: 10.1111/apt.15731

198. Holshue M L, DeBolt C, Lindquist S, Lofy K H, Wiesman J, Bruce H, et al. First case of 2019 novel Coronavirus in the United States. N Engl J Med [en línea]. 2020 Mar [citado 25 Ago 2022]; 382(10): 929–936. doi: 10.1056/NEJMoa2001191

199. Redd W D, Zhou J C, Hathorn K E, McCarty T R, Bazarbashi A N, Thompson C C, et al. Prevalence and characteristics of gastrointestinal symptoms in patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection in the United States: A multicenter cohort study. Gastroenterology [en línea]. 2020 Aug [citado 26 Ago 2022]; 159(2): 765–767. doi: https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.04.045

200. Aguila E J T, Cua I H Y, Fontanilla J A C, Yabut V L M, Causing M F P. Gastrointestinal manifestations of COVID-19: Impact on nutrition practices. Nutr Clin Pract [en línea]. 2020 Oct [citado 26 Ago 2022]; 35(5): 800–805. doi: 10.1002/ncp.10554

201. Mo P, Xing Y, Xiao Y, Deng L, Zhao Q, Wang H, et al. Clinical characteristics of refractory COVID-19 pneumonia in Wuhan, China. Clin Infect Dis [en línea]. 2021 Dec [citado 26 Ago 2022]; 73(11): e4208–e4213. doi: 10.1093/cid/ciaa270

202. D'Amico F, Baumgart D C, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Diarrhea during COVID-19 infection: Pathogenesis, epidemiology, prevention, and management. Clin Gastroenterol Hepatol [en línea]. 2020 Jul [citado 26 Ago 2022]; 18(8): 1663–1672. doi: 10.1016/j.cgh.2020.04.001

203. Fang D, Ma J, Guan J. Wang M, Song Y, Tian D, et al. Manifestations of digestive system in hospitalized patients with novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A single-center, descriptive study. Chin J Dig [en línea]. 2020 Feb [citado 26 Ago 2022]; 40(03): 151–156. doi: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2020.0005

204. Zhang H, Liao Y S, Gong J, Liu J, Xia X, Zhang H. Clinical characteristics of coronavirus disease (COVID-19) patients with gastrointestinal symptoms: A report of 164 cases. Dig Liver Dis [en línea]. 2020 Oct [citado 26 Ago 2022]; 52(10): 1076–1079. doi: 10.1016/j.dld.2020.04.034

205. 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 [en línea]. 2020 Mar [citado 27 Ago 2022]; 323(11): 1061–1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585

206. Zhang J, Dong X, Cao Y, Yuan Y, Yang Y, Yan Y, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. Allergy [en línea]. 2020 Feb [citado 27 Ago 2022]; 75(7): 1730–1741. doi: https://doi.org/10.1111/all.14238

207. Kaafarani H M A, El Moheb M, Hwabejire J O, Naar L, Christensen M A, Breen K, et al. Gastrointestinal complications in critically Ill patients with COVID-19. Ann Surg [en línea]. 2020 Aug [citado 27 Ago 2022]; 272(2): e61–e62. doi: 10.1097/SLA.0000000000004004

208. Chiu C Y, Sarwal A, Mon A M, Tan Y E, Shah V. Gastrointestinal: COVID-19 related ischemic bowel disease. J Gastroenterol Hepatol [en línea]. 2020 Apr [citado 27 Ago 2022]; 36(4): 850. doi: 10.1111/jgh.15254

209. Carvalho A, Alqusairi R, Adams A, Paul M, Kothari N, Peters S, et al. SARS-CoV-2 gastrointestinal infection causing hemorrhagic colitis: Implications for detection and transmission of COVID-19 disease. Am J Gastroenterol [en línea]. 2020 Jun [citado 27 Ago 2022]; 115(6): 942–946. doi: 10.14309/ajg.0000000000000667

210. Wang Z, Chen X, Lu Y, Chen F, Zhang W. Clinical characteristics and therapeutic procedure for four cases with 2019 novel coronavirus pneumonia receiving combined Chinese and Western medicine treatment. Biosci Trends [en línea]. 2020 Mar [citado 27 Ago 2022]; 14(1): 64–68. doi: 10.5582/bst.2020.01030

211. Zhang C, Shi L, Wang FS. Liver injury in COVID-19: Management and challenges. Lancet Gastroenterol Hepatol [en línea]. 2020 Mayo [citado 28 Ago 2022]; 5(5): 428–430. doi: 10.1016/s2468-1253(20)30057-1

212. Hundt M A, Deng Y, Ciarleglio M M, Nathanson M H, Lim J K. Abnormal liver tests in COVID-19: A retrospective observational cohort study of 1,827 patients in a major U.S. hospital network. Hepatology [en línea]. 2020 Oct [citado 28 Ago 2022]; 72(4): 1169–1176. doi: 10.1002/hep.31487

213. Kulkarni A V, Kumar P, Tevethia H V, Premkumar M, Arab J P, Candia R, et al. Systematic review with meta-analysis: Liver manifestations and outcomes in COVID-19. Aliment Pharmacol Ther [en línea]. 2020 Aug [citado 28 Ago 2022]; 52(4): 584–599. doi: 10.1111/apt.15916

214. Parasa S, Desai M, Thoguluva-Chandrasekar V, Patel H K, Kennedy K F, Roesch T, et al. Prevalence of gastrointestinal symptoms and fecal viral shedding in patients with coronavirus disease 2019. JAMA Netw Open [en línea]. 2020 Jun [citado 28 Ago 2022]; 3(6): e2011335. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.11335

215. Kumar-M P, Mishra S, Jha D K, Shukla J, Choudhury A, Mohindra R, et al. Coronavirus disease (COVID-19) and the liver: A comprehensive systematic review and meta-analysis. Hepatol Int [en línea]. 2020 Sept [citado 28 Ago 2022]; 14(5): 711–722. doi: 10.1007/s12072-020-10071-9

216. Yadav D K, Singh A, Zhang Q, Bai X, Zhang W, Yadav R K, et al. Involvement of liver in COVID-19: Systematic review and meta-analysis. Gut [en línea]. 2021 Apr [citado 28 Ago 2022]; 70(4): 807–809. doi: 10.1136/gutjnl-2020-322072

217. Zhang B, Zhou X, Qiu Y, Song Y, Feng F, Feng J, et al. Clinical characteristics of 82 cases of death from COVID-19. PLoS One [en línea]. 2020 Jul [citado 28 Ago 2022]; 15(7): e0235458. doi: 10.1371/journal.pone.0235458

218. Weber S, Mayoerle J, Irlbeck M, Gerbes A L. Severe liver failure during SARS-CoV-2 infection. Gut [en línea]. 2020 Jul [citado 28 Ago 2022]; 69(7): 1365–1367. doi: 10.1136/gutjnl-2020-321350

219. Wander P, Epstein M, Bernstein D. COVID-19 presenting as acute hepatitis. Am J Gastroenterol [en línea]. 2020 Jun [citado 28 Ago 2022]; 115(6): 941–942. doi: 10.14309/ajg.0000000000000660

220. Melquist S, Estepp K, Aleksandrovich Y, Lee A, Beiseker A, Hamedani F S, et al. COVID-19 presenting as fulminant hepatic failure. Medicine [en línea]. 2020 Oct [citado 28 Ago 2022]; 99(43): e22818. doi: 10.1097/md.0000000000022818

221. Hong J K, Chopra S, Kahn J A, Kim B, Khemichian S. Autoimmune hepatitis triggered by COVID-19. Intern Med J [en línea]. 2021 Jul [citado 28 Ago 2022]; 51(7): 1182–1183. doi: 10.1111/imj.15420

222. Bartoli A, Gitto S, Sighinolfi P, Cursaro C, Andreone P. Primary biliary cholangitis associated with SARS-CoV2 infection. J Hepatol [en línea]. 2021 Mayo [citado 28 Ago 2022]; 74(5): 1245–1246. doi: 10.1016/j.jhep.2021.02.006

223. Lubnow M, Schmidt B, Fleck M, Salzberger B, Müller T, Peschel G, et al. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis and severe liver injury induced by hepatic SARS-CoV-2 infection unmasking Wilson's disease: Balancing immunosuppression. Int J Infect Dis [en línea]. 2021 Feb [citado 28 Ago 2022]; 103: 624–627. doi: 10.1016/j.ijid.2020.12.047

224. McNabb-Baltar J, Jin D X, Grover A S, Redd W D, Zhou J C, Hathorn K E, et al. Lipase elevation in patients with COVID-19. Am J Gastroenterol [en línea]. 2020 Aug [citado 29 Ago 2022]; 115(8): 1286–1288. doi: 10.14309/ajg.0000000000000732

225. Fignani D, Licata G, Brusco N, Nigi L, Grieco G E, Marselli L, et al. SARS-CoV-2 receptor angiotensin I – converting enzyme type 2 (ACE2) is expressed in human pancreatic β-cells and in the human pancreas microvasculature. Front Endocrinol [en línea]. 2020 Nov [citado 29 Ago 2022]; 11: 596898. doi: 10.3389/fendo.2020.596898

226. Lax S F, Skok K, Zechner P, Kessler H H, Kaufmann N, Koelblinger C, et al. Pulmonary arterial thrombosis in COVID-19 with fatal outcome: Results from a prospective, single-center, clinicopathologic case series. Ann Intern Med [en línea]. 2020 Sept [citado 29 Ago 2022]; 173(5): 350–361. doi: 10.7326/M20-2566

227. Gisondi P, Di-Leo S, Bellinato F, Cazzaniga S, Piaserico S, Naldi L. Time of onset of selected skin lesions associated with COVID-19: A systematic review. Dermatol Ther [en línea]. 2021 Apr [citado 30 Ago 2022]; 11(3): 695–705. doi: http://dx.doi.org/10.1007/s13555-021-00526-8

228. Sodeifian F, Mushtaq S, Rezaei N. Manifestaciones cutáneas de la COVID-19: ¿Qué hemos aprendido tras un año de pandemia? Actas Dermosifiliogr [en línea]. 2022 Feb [citado 30 Ago 2022]; 113: 157–165. doi: https://doi.org/10.1016/j.ad.2021.08.005

229. Xue X, Mi Z, Wang Z, Pang Z, Liu H, Zhang F. High expression of ACE2 on keratinocytes reveals skin as a potential target for SARS-CoV-2. J Invest Dermatol [en línea]. 2021 Jan [citado 30 Ago 2022]; 141(1): 206–209.e1. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32454066/

230. Magro C, Mulvey J J, Berlin D, Nuovo G, Salvatore S, Harp J, et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases. Transl Res [en línea]. 2020 Jun [citado 30 Ago 2022]; 1–13. doi: https://doi.org/10.1016/j.trsl.2020.04.007

231. Suchonwanit P, Leerunyakul K, Kositkuljorn C. Cutaneous manifestations in COVID-19: Lessons learned from current evidence. J Am Acad Dermatol [en línea]. 2020 Apr [citado 17 Ago 2022]; 83(1): e57–60. Disponible en: https://www.jaad.org/article/S0190-9622(20)30710-6/fulltext

232. Cameron M J, Ran L, Xu L, Danesh A, Bermejo-Martin J F, Cameron C M, et al. Interferon-mediated immunopathological events are associated with atypical innate and adaptive immune responses in patients with severe acute respiratory syndrome. J Virol [en línea]. 2017 Mayo [citado 28 Ago 2022]; 81(16): 8692–8706. doi: https://10.1128/JVI.00527-07

233. Chua J S, Baelde H J, Zandbergen M, Wilhelmus S, Van L, de Fijter J W, et al. Complement factor C4d is a common denominator in thrombotic microangiopathy. J Am Soc Nephrol [en línea]. 2015 Sept [citado 17 Ago 2022]; 26(9): 2239–2247. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25573909/

234. Zuo Y, Estes S K, Ali R A, Gandhi A A, Yalavarthi S, Shi H, et al. Prothrombotic autoantibodies in serum from patients hospitalized with COVID-19. Sci Transl Med [en línea]. 2020 Nov [citado 17 Ago 2022]; 12(570). Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33139519/

235. Camprodon-Gómez M, González-Cruz C, Ferrer B, Barberá M J. Leucocytoclastic vasculitis in a patient with COVID-19 with positive SARS-CoV-2 PCR in skin biopsy. BMJ Case Rep [en línea]. 2020 Oct [citado 17 Ago 2022]; 13(10). Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33122236/

236. Marzano A V, Genovese G, Moltrasio C, Gaspari V, Vezzoli P, Maione V, et al. The clinical spectrum of COVID-19–associated cutaneous manifestations: An Italian multicenter study of 200 adult patients. J Am Acad Dermatol [en línea]. 2021 Jan [citado 19 Ago 2022]; 84(5): 1356–1363. Disponible en: https://www.jaad.org/action/showPdf?pii=S0190-9622%2821%2900166-3

237. Fernandez-Nieto D, Ortega-Quijano D, Jimenez-Cauhe J, Burgos-Blasco P, de Perosanz-Lobo D, Suarez-Valle A, et al. Clinical and histological characterization of vesicular COVID-19 rashes: A prospective study in a tertiary care hospital. Clin Exp Dermatol [en línea]. 2020 Oct [citado 18 Ago 2022]; 45(7): 872–875. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32384180/

238. Singh H, Kaur H, Singh K, Sen CK. Cutaneous manifestations of COVID-19: A systematic review. Adv Wound Care [en línea]. 2020 Dec [citado 30 Ago 2022]; 10(2): 51–80. doi: http://dx.doi.org/10.1089/wound.2020.1309

239. Ortega-Quijano D, Jimenez-Cauhe J, Selda-Enriquez G, Fernandez-Guarino M, Fernandez-Nieto D. Algorithm for the classification of COVID-19 rashes. J Am Acad Dermatol [en línea]. 2020 Aug [citado 17 Ago 2022]; 83(2): e103–104. Disponible en: https://www.jaad.org/article/S0190-9622(20)30865-3/fulltext

240. Galván C, Català A, Carretero-Hernández G, Rodríguez-Jiménez P, Fernández-Nieto D, Rodríguez-Villa Lario A, et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: A rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. Br J Dermatol [en línea]. 2020 Apr [citado 29 Ago 2022]; 183: 3–4. doi: http://dx.doi.org/10.1111/bjd.19163

241. Mawhirt S L, Frankel D, Diaz A. Cutaneous manifestations in adult patients with COVID-19 and dermatologic conditions related to the COVID-19 pandemic in health care workers. Curr Allergy Asthma Rep [en línea]. 2020 Oct [citado 21 Ago 2022]; 20(12): 75. doi: http://dx.doi.org/10.1007/s11882-020-00974-w

242. Rekhtman S, Tannenbaum R, Strunk A, Birabaharan M, Wright S, Grbic N, et al. Eruptions and related clinical course among 296 hospitalized adults with confirmed COVID-19. J Am Acad Dermatol [en línea]. 2021 Apr [citado 21 Ago 2022]; 84(4): 946–952. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0190962220332424

243. Jimenez-Cebrian A M, Castro-Mendez A, García-Podadera B, Romero-Galisteo R, Medina-Alcántara M, Garcia-Paya I, et al. Clinical manifestations of COVID-19 in the feet: A review of reviews. J Clin Med [en línea]. 2021 Apr [citado 17 Ago 2022]; 10(10): 2201. Disponible en: https://www.mdpi.com/2077-0383/10/10/2201

244. Becker R C. COVID-19-associated vasculitis and vasculopathy. J Thromb Thrombolysis [en línea]. 2020 Jul [citado 21 Ago 22]; 50(3): 499–511. doi: http://dx.doi.org/10.1007/s11239-020-02230-4

245. Khalil S, Hinds B R, Manalo I F, Vargas I M, Mallela S, Jacobs R. Livedo reticularis as a presenting sign of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. JAAD Case Rep [en línea]. 2020 Jul [citado 22 Ago 2022]; 6(9): 871–874. Disponible en: https://www.jaadcasereports.org/article/S2352-5126(20)30504-X/fulltext

246. García-Gil M F, García-García M, Monte-Serrano J, Prieto-Torres L, Ara-Martín M. Acral purpuric lesions (erythema multiforme type) associated with thrombotic vasculopathy in a child during the COVID-19 pandemic. J Eur Acad Dermatol Venereol [en línea] 2020 Mayo [citado 22 Ago 2022]; 34(9): e443–445. doi http://dx.doi.org/10.1111/jdv.16644

247. Wysong A, Venkatesan P. An approach to the patient with retiform purpura: Approach to retiform purpura. Dermatol Ther [en línea]. 2011 Mar [citado 22 Ago 2022]; 24(2): 151–172. doi: http://dx.doi.org/10.1111/j.1529-8019.2011.01392.x

248. Magro C, Mulvey J, Laurence J, Sanders S, Crowson A, Grossman M, et al. The differing pathophysiologies that underlie COVID-19-associated perniosis and thrombotic retiform purpura: A case series. Br J Dermatol [en línea] 2020 Jul [citado 19 Ago 2022]; 184(1): 141–150. doi: http://dx.doi.org/10.1111/bjd.19415

249. Alves da Cruz-Gouveia P, Cardoso-Cipriano I, Acevedo-Zarzar M, Araujo-da Silva H T, de Oliveira-Amorim M A, de Sá-Leitão C C, et al. Exuberant bullous vasculitis associated with SARS-CoV-2 infection. IDCases [en línea]. 2021 Jan [citado 23 Ago 2022]; 23(e01047): e01047. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2214250921000032

250. Allez M, Denis B, Bouaziz J, Battistella M, Zagdanski A, Bayart J, et al. COVID-19-related IgA vasculitis. Arthritis Rheumatol [en línea]. 2020 Jul [citado 23 Ago 2022]; 72(11): 1952–1953. doi: http://dx.doi.org/10.1002/art.41428

251. Algaadi S A. Urticaria and COVID-19: A review. Dermatol Ther [en línea]. 2020 Sept [citado 23 Ago 2022]; 33(6): e14290. doi: http://dx.doi.org/10.1111/dth.14290

252. Abuelgasim E, Dona A, Sondh R, Harky A. Management of urticaria in COVID-19 patients: A systematic review. Dermatol Ther [en línea]. 2020 Sept [citado 24 Ago 2022]; 34(1): e14328. doi: http://dx.doi.org/10.1111/dth.14328

253. Marzano A V, Genovese G, Fabbrocini G, Pigatto P, Monfrecola G, Piraccini B, et al. Varicella-like exanthem as a specific COVID-19-associated skin manifestation: Multicenter case series of 22 patients. J Am Acad Dermatol [en línea]. 2020 Apr [citado 17 Ago 2022]; 83(1): 280–285. Disponible en: https://www.jaad.org/article/S0190-9622(20)30657-5/fulltext

254. Mahé A, Birckel E, Merklen C, Lefèbvre P, Hannedouche C, Jost M, et al. Histology of skin lesions establishes that the vesicular rash associated with COVID-19 is not “varicella-like”. J Eur Acad Dermatol Venereol [en línea]. 2020 Jun [citado 17 Ago 2022]; 34(10): e559–561. doi: http://dx.doi.org/10.1111/jdv.16706

255. Wollina U, Karadağ A, Rowland C, Chiriac A, Lotti T. Cutaneous signs in COVID-19 patients: A review. Dermatol Ther [en línea]. 2020 Mayo [citado 22 Ago 2022]; 33(5): e13549. doi: http://dx.doi.org/10.1111/dth.13549

256. Rubio A, Puerta M, Falkenhain D, Arroyo J, Agud M, Rodriguez J L, et al. The broad spectrum of dermatological manifestations in COVID-19: Clinical and histopathological features learned from a series of 34 cases. J Eur Acad Dermatol Venereol [en línea]. 2020 Jun [citado 17 Ago 2022]; 34(10): e574–576. doi: http://dx.doi.org/10.1111/jdv.16734

257. Freeman E, McMahon D, Lipoff J, Rosenbach M, Kovarik C, Takeshita J, et al. Pernio-like skin lesions associated with COVID-19: A case series of 318 patients from 8 countries. J Am Acad Dermatol [en línea] 2020 Aug [citado 23 Ago 2022]; 83(2): 486–492. doi: https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.05.109

258. Najafzadeh M, Shahzad F, Ghaderi N, Ansari K, Jacob B, Wright A. Urticaria (angioedema) and COVID-19 infection. J Eur Acad Dermatol Venereol [en línea]. 2020 Jun [citado 17 Ago 2022]; 34(10): e568–570. doi: http://dx.doi.org/10.1111/jdv.16721

259. Bursal-Duramaz B, Yozgat C Y, Yozgat Y, Turel O. Appearance of skin rash in pediatric patients with COVID-19: Three case presentations. Dermatol Ther [en línea]. 2020 Mayo [citado 17 Ago 2022]; 33(4): e13594. doi: http://dx.doi.org/10.1111/dth.13594

260. Kaya G, Kaya A, Saurat J. Clinical and histopathological features and potential pathological mechanisms of skin lesions in COVID-19: Review of the literature. Dermatopathology [en línea]. 2020 Jun [citado 24 Ago 2022]; 7(1): 3–16. doi: http://dx.doi.org/10.3390/dermatopathology7010002

261. Ríos-Guzmán R E. ¿Cómo elaborar una monografía? [en línea]. Guatemala: USAC, Facultad de Ciencias Médicas. 2020 Abr [citado 28 Ago 2022]. Disponible en: https://radd6.virtual.usac.edu.gt/cienciasmedicas/pluginfile.php/273500/mod_resource/content/0/%C2%BFCo%CC%81mo%20elaborar%20una%20monografi%CC%81a_Dr.%20Rony%20Rios%202020%20%281%29.pdf

ANEXOS

Anexo 1. Términos de búsqueda

Descriptores	Calificadores	Lógicos
Infección por SARS-CoV-2	/COVID-19 /epidemiología /etiología /fisiopatología	AND
Manifestaciones cardiovasculares por SARS-CoV-2	/corazón /trombosis /patogénesis /signos y síntomas /diagnóstico	AND
Manifestaciones neurológicas por SARS-CoV-2	/sistema nervioso /patogénesis /signos y síntomas /diagnóstico	AND
Manifestaciones gastrointestinales y hepáticas por SARS-CoV-2	/tracto gastrointestinal /hígado /patogénesis /signos y síntomas /diagnóstico	AND
Manifestaciones dermatológicas por SARS-CoV-2	/piel /patogénesis /signos y síntomas /diagnóstico	AND

Fuente: Construcción propia, adaptada de Ríos-Guzmán R. [261]

Siglario

Ac: anticuerpo
ADAM17: desintregina de metaloproteinasa 17
Ag: antígeno
ALAT: alanina aminotransferasa
ARN: ácido ribonucleico
ASAT: aspartato aminotransferasa
BHE: barrera hematoencefálica
CCDC: Centro chino para el control y prevención de enfermedades
CDC: Centro para el control y prevención de enfermedades
CID: coagulación intravascular diseminada
COVID-19: enfermedad del coronavirus 2019
CPA: célula presentadora de antígenos
CSSE: centro de ciencia e ingeniería
DAPT: terapia antiplaquetaria dual
ECA2: enzima convertidora de angiotensina 2
TNF-alfa: factor de necrosis tumoral alfa
FVW: factor de Von Wilebrand
GGT: gamma-glutamil transferasa
GI: gastrointestinal
GM-CSF: factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos
HCoV-OC43: coronavirus humano OC43
HEV67: virus de la encefalomielitis hemaglutinante 67
IAM: infarto agudo al miocardio
IHC: inmunohistoquímica
INF: interferón
INR: índice internacional normalizado
JAK: janus quinasa
JHU: Universidad de Johns Hopkins
LCR: líquido cefalorraquídeo
MAPK: señalización activada por mitógeno
MCP-1: proteína quimioatrayente de monocitos-1
MDA5: gen de diferenciación de melanoma
MERS: síndrome respiratorio del medio oriente
MSPAS: Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social
MUC2: glicoproteína secretora mucina-2
NET: trampas extracelulares de neutrófilos
NK: natural killer
NSP: proteínas no estructurales
OMS: Organización Mundial de la Salud
PICA: Arteria cerebelosa posteroinferior
Pro-BNP: Pro-péptido natriurético cerebral
RIG-I: gen inducible por ácido retinoico
RMN: resonancia magnética nuclear
RT-PCR: reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa
SARS: síndrome respiratorio agudo severo
SARS-CoV-2: síndrome respiratorio agudo severo 2
SCA: síndrome coronario agudo
SDRA: síndrome de dificultad respiratoria aguda
SNC: sistema nervioso central

SRAA: sistema renina angiotensina aldosterona
TEN: trampas extracelulares de neutrófilos
TEP: tromboembolia pulmonar
TMPRSS2: proteasa transmembrana serina 2
TVP: trombosis venosa profunda
UCI: unidad de cuidados intensivos

Coordinación de Trabajos de Graduación COTRAG
Facultad de Ciencias Médicas USAC

Registro y control de revisiones del trabajo de graduación

Código: 049_22MCOGG **Modalidad:** Monografía

Título preliminar del trabajo de graduación: Manifestaciones extrapulmonares asociadas a SARS-CoV-2 en pacientes adultos hospitalizados en fase aguda a nivel mundial

Nombre del profesor de COTRAG que revisa el trabajo: César Oswaldo García García

Instrucciones: En esta hoja debe quedar constancia del acompañamiento que realizan el asesor y revisor del trabajo de graduación. Las casillas se pueden usar para colocar la firma y sello del cada uno de los profesionales, o bien para describir que la aprobación del documento que se entrega en la fecha de revisión se refiere a la imagen de un correo electrónico o WhatsApp. En caso de usar imágenes, estas deben mostrar claramente la fecha del envío de la aprobación y el nombre del asesor o revisor. Las imágenes deben ser colocadas en hojas anexas.

	Nombre	Tel. móvil	Correo electrónico
Asesor	William Alejandro Recinos Reyes	3400 1841	williamrecinos90@gmail.com
Revisor	Claudia Milagro Wong Taracena de Liu	5205 1127 Reg. Per. 20030265	cwong1929@medicina.usac.edu.gt

Fecha de revisión	Constancia de revisión	
	Asesor	Revisor
16/05/2022	Dr. William A. Recinos R. Msc. Medicina Interna Col. 18,142	Dra. Claudia Milagro Wong Taracena Médica y Cirujana Maestría en Salud Pública con Énfasis en Epidemiología Colegiado # 10,259
26/05/2022	Dr. William A. Recinos Msc. Medicina Interna Col. 18,142	
14/06/2022	Dr. William A. Recinos Msc. Medicina Interna Col. 18,142	Dra. Claudia Milagro Wong Taracena Médica y Cirujana Maestría en Salud Pública con Énfasis en Epidemiología Colegiado # 10,259
04/07/2022	Dr. William A. Recinos R. Msc. Medicina Interna Col. 18,142	
26/07/2022	Dr. William A. Recinos R. Msc. Medicina Interna Col. 18,142	Dra. Claudia Milagro Wong Taracena Médica y Cirujana Maestría en Salud Pública con Énfasis en Epidemiología Colegiado # 10,259
25/08/2022	Dr. William A. Recinos Msc. Medicina Interna Col. 18,142	
08/09/2022	Dr. William A. Recinos R. Msc. Medicina Interna Col. 18,142	Dra. Claudia Milagro Wong Taracena Médica y Cirujana Maestría en Salud Pública con Énfasis en Epidemiología Colegiado # 10,259
27/09/2022	Dr. William A. Recinos R. Msc. Medicina Interna Col. 18,142	

Guatemala, 27 de septiembre de 2022

Dr. César Oswaldo García García
Revisor COTRAG
Coordinación de Trabajos de Graduación
Facultad de Ciencias Médicas
Universidad de San Carlos de Guatemala

Yo: **Dr. William Alejandro Recinos Reyes**, en mi calidad de asesor del trabajo de graduación titulado: **"Manifestaciones extrapulmonares asociadas a SARS-CoV-2 en pacientes adultos hospitalizados en fase aguda a nivel mundial"**, doy fe que he revisado todos los aspectos técnicos y metodológicos del trabajo de los estudiantes: **Henry André Pineda Navichoque**, carné **201500265** y **Emerson David Vivar Valdéz**, carné **201600804**, en el proceso de elaboración del informe final. Así mismo, manifiesto que mi revisión se apegó a los principios éticos fundamentales de la investigación en salud y a las guías establecidas por la Coordinación de Trabajos de Graduación de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala. Por lo tanto, **lo apruebo para su presentación** y lo someto a consideración para su escrutinio y que se hagan las correcciones pertinentes.

Atentamente:

Dr. William A. Recinos R.
Médico y Cirujano
Col. 18,142

Dr. William Alejandro Recinos Reyes, MSc
Asesor de Trabajo de Graduación

Guatemala, 27 de septiembre de 2022

Dr. César Oswaldo García García
Revisor COTRAG
Coordinación de Trabajos de Graduación
Facultad de Ciencias Médicas
Universidad de San Carlos de Guatemala

Yo: **Dra. Claudia Milagro Wong Taracena de Liu**, en mi calidad de revisora del trabajo de graduación titulado: **"Manifestaciones extrapulmonares asociadas a SARS-CoV-2 en pacientes adultos hospitalizados en fase aguda a nivel mundial"**, doy fe que he revisado todos los aspectos técnicos y metodológicos del trabajo de los estudiantes: **Henry André Pineda Navichoque**, carné **201500265** y **Emerson David Vivar Valdéz**, carné **201600804**, en el proceso de elaboración del informe final. Así mismo, manifiesto que mi revisión se apegó a los principios éticos fundamentales de la investigación en salud y a las guías establecidas por la Coordinación de Trabajos de Graduación de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala. Por lo tanto, **lo apruebo para su presentación** y lo someto a consideración para su escrutinio y que se hagan las correcciones pertinentes.

Atentamente:

Dra. Claudia Milagro Wong Taracena
Médica y Cirujana
Maestría en Salud Pública
con Énfasis en Epidemiología
Colegiado # 10,259

Dra. Claudia Milagro Wong Taracena de Liu, MSc.
Registro de personal 20030265
Revisor de Trabajo de Graduación

Virsa Valenzuela Morales -Licenciada en Letras
33 avenida "A" 10-79 zona 7 Tikal 2- Teléfono 59824483

Nueva Guatemala de la Asunción, 10 de octubre de 2022

Dr. César Oswaldo García García
Facultad de Ciencias Médicas
Universidad de San Carlos de Guatemala

Atentamente, hago constar que he efectuado la revisión de la monografía titulada: **MANIFESTACIONES EXTRAPULMONARES ASOCIADAS A SARS-CoV-2 EN PACIENTES ADULTOS HOSPITALIZADOS EN FASE AGUDA A NIVEL MUNDIAL**, presentada por **Emerson David Vivar Valdéz** carné **201600804,** CUI **2817812142205** y **Henry André Pineda Navichoque** carné **201500265**, CUI **298546620 0101,** estudiantes de la Facultad de Ciencias Médicas. El documento que me presentaron para revisión consta de 76 páginas con numeración arábiga para un total de 95, y de los siguientes apartados: dedicatoria, agradecimientos, índice, prólogo, introducción, objetivos, métodos y técnicas, capítulo I, capítulo 2, capítulo 3, capítulo 4, capítulo 5, capítulo 6, conclusiones, recomendaciones y siglario. El trabajo que realicé en la monografía puede constatarse al observar la versión enviada a los estudiantes, la cual está corregida con la herramienta de control de cambios.

Luego de las adecuaciones y correcciones que se consideraron pertinentes en el campo lingüístico, considero que el trabajo que se presenta cumple con la calidad requerida en cuanto a la redacción.

Atentamente,

Dra. Virsa Valenzuela Morales
No. de colegiada 6,237

Virsa Valenzuela Morales
Licenciada en Letras
Colegiada No. 6237

Universidad de San Carlos de Guatemala

Facultad de Ciencias Médicas

Biblioteca y Centro de documentación "Dr. Julio de León Méndez"

Constancia de aprobación de referencias bibliográficas

Fecha de entrega: 04/10/2022	**Grado a obtener:** Médico y Cirujano (Grado)
Titulo del trabajo de graduación: Manifestaciones extrapulmonares asociadas a SARS-CoV-2 en pacientes adultos hospitalizados en fase aguda a nivel mundial	
Bibliotecario que reviso las referencias: Alba Dely Ramos Méndez	
Asesor: William Alejandro Recinos Reyes	

Autores del trabajo de graduación en la(s) siguiente(s) pagina(s).

ADMINISTRACIÓN DE BIBLIOTECA

NOTA: Esta es una constancia de que se le revisaron y aprobaron las referencias bibliográficas del trabajo de graduación mencionado.

Para verificar que la siguiente constancia es emitida por la Biblioteca y sus datos estén correctos escanea el código QR o ingresa al siguiente enlace:
https://biblioteca.medicina.usac.edu.gt/constancia/verificar.php?ad=3&ed=a94e8&id=1164&od=113fe

Universidad de San Carlos de Guatemala

Facultad de Ciencias Médicas

Biblioteca y Centro de documentación "Dr. Julio de León Méndez"

Autor(es)

#	DPI	Registro Estudiantil	Nombre
1	2817812142205	201600804	Emerson David Vivar Valdéz
2	2985466200101	201500265	Henry André Pineda Navichoque

Para verificar que la siguiente constancia es emitida por la Biblioteca y sus datos estén correctos escanea el código QR o ingresa al siguiente enlace:
https://biblioteca.medicina.usac.edu.gt/constancia/verificar.php?ad=3&ed=a94e8&id=1164&od=113fe