

Manifestaciones clínicas de la COVID-19

Clinical manifestations of COVID-19

Karina Julieta Romo Domínguez,* Elsa Gabriela Saucedo Rodríguez,*
Sarahi Hinojosa Maya,* Juana Yagleiry Mercado Rodríguez,* Jesús Eduardo Uc Rosaldo,* Elieth Ochoa García,‡
Wilver Madrid Mejía,§ Alejandra Olmedo Jiménez,¶ Rosangela Del Razo Rodríguez,||
Emma Rosario García Colín,** José Roberto Velázquez Serratos,‡‡ Brenda Aidé Avilés Ramírez,§§
Irma Lechuga Trejo,¶¶ Laura Graciela Gochicoa Rangel,***
Carlos Roberto Guzmán Valderrábano,‡‡‡ Carlos Alfonso Corona Villalobos,§§§ Ana Ruth Dionicio Avendaño,¶¶¶
Angélica Cecilia Monsiváis Orozco,**** Leticia Munive Báez,‡‡‡‡
Alba Lucía Rojas,§§§§ Tania Padilla Benítez,¶¶¶¶

* Pediatra. Médico Residente de Neumología Pediátrica, INER.

‡ Neumólogo Pediatra. Médico Residente de Alta Especialidad en Broncoscopia Pediátrica, INER.

§ Residente de Alta Especialidad de Fisiología Pulmonar, INER.

¶ Médico Residente de Cardiología Pediátrica, INP.

|| Neumólogo y Broncoscopista Pediatra. Médico adscrito de Neumología Pediátrica, INER.

** Neumólogo y Somnólogo Pediatra. Médico adscrito de Neumología Pediátrica, INER.

‡‡ Neumólogo. Médico adscrito de Neumología Pediátrica, INER.

§§ Neumólogo y Broncoscopista Pediatra. Médico adscrito a Neumología Pediátrica, Centro Médico Naval.

¶¶ Fisiólogo y Neumólogo Pediatra. Médico adscrito de Neumología Pediátrica, Hospital Pediátrico de Ixtapaluca.

*** Fisiólogo y Neumólogo Pediatra. Jefe de servicio de Fisiología Pulmonar, INER.

‡‡‡ Fisiólogo y Neumólogo Pediatra. Médico adscrito al Laboratorio de Fisiología Pulmonar, INER.

§§§ Cardiólogo y Hemodinamista Intervencionista. Médico adscrito a Cardiología Pediátrica, INP.

¶¶¶ Gastroenterólogo Pediatra. Médico adscrito a Pediatría del Hospital General «Dr. Manuel Gea González».

**** Hematólogo Pediatra. Médico adscrito a Hematología, INP.

‡‡‡‡ Neurólogo Pediatra. Médico adscrito a Neurología, INP.

§§§§ Pediatra, Médico Residente de Neumología Pediátrica, INER.

¶¶¶¶ Dermatólogo Pediatría, Hospital Médica Sur.

El espectro clínico de SARS-CoV-2 varía de formas asintomáticas o paucisintomáticas a condiciones clínicas caracterizadas por insuficiencia respiratoria que necesite ventilación mecánica y soporte en la UTI con manifestaciones sistémicas como sepsis, choque séptico, falla orgánica múltiple.^{1,2}

En comparación con población adulta, el número de pacientes pediátricos confirmados es bajo (2% en menores de 19 años) al igual que la gravedad y mortalidad.^{3,4} Las muertes reportadas a nivel mundial suceden entre 10 y 19 años de edad (adolescentes principalmente) y casos de enfermedad grave princi-

palmente en menores de un año, los cuales suponen población de alto riesgo de enfermedad grave.^{5,6}

Los niños con infección por SARS-CoV-2 pueden cursar con enfermedad leve o asintomática en 81%, progresando a grave en 14% y crítica en 5% complicándose principalmente con SDRA o insuficiencia respiratoria. También se ha reportado choque séptico, encefalopatía, acidosis metabólica, lesión miocárdica o insuficiencia cardiaca, trastornos de coagulación, lesión renal aguda y falla multiorgánica que pueden ser mortales.^{7,8} Dichas complicaciones asociadas se pueden explicar debido a que el SARS-CoV-2



Financiamiento: Ninguno.
Conflicto de intereses: Ninguno.

Citar como: Romo DKJ, Saucedo REG, Hinojosa MS, Mercado RJY, Uc RJE, Ochoa GE et al. Manifestaciones clínicas de la COVID-19. Rev Latin Infect Pediatr. 2020; 33 (s1): s10-s32. <https://dx.doi.org/10.35366/96668>



se une con gran afinidad a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE 2), que es utilizada como receptor de entrada para invadir las células; encontrándose receptores de ACE 2 en diferentes órganos como la superficie de los neumocitos tipo II, intestino, corazón, riñón, cerebro y placenta, lo que explica el daño multiorgánico que se puede presentar.⁹

El bajo porcentaje de complicaciones en población pediátrica se puede explicar por diversos factores: se especula que la maduración y función (p. ej. capacidad de unión) de la ACE 2 es menor en niños que en adultos; además los niños tienen más infecciones respiratorias virales en invierno, confiriéndoles más títulos de anticuerpos frente a éstos, entre otros.¹⁰ La información presentada a continuación se basa principalmente en datos obtenidos en población adulta, pero que es posible evaluar de manera individual si puede ser aplicable a pediatría.

A. DEFINICIONES OPERACIONALES Y CLASIFICACIÓN DE GRAVEDAD

A continuación presentamos las principales definiciones que pueden ser aplicables en nuestro medio y en nuestro país, con reserva de que se modificarán conforme el paso del tiempo, con base en estudios que realizan las instituciones oficiales.

Caso sospechoso

a) Persona de cualquier edad que resida en México o haya viajado a un país con transmisión local de

la enfermedad que en los últimos siete días haya presentado al menos dos de los siguientes signos y síntomas: tos, fiebre o cefalea, acompañadas de al menos uno de los siguientes signos o síntomas: disnea, mialgias, cefalea, artralgias, odinofagia, rinorrea, anosmia o hiposmia, conjuntivitis, dolor torácico, síntomas gastrointestinales como diarrea, vómito, o dolor abdominal. En el INER recomendamos considerar síntomas gastrointestinales (náusea, vómito, diarrea), anosmia e hiposmia dentro de la definición de caso sospechoso por los reportes generados en otros países.¹¹⁻¹³

b) Paciente con enfermedad respiratoria aguda y antecedente de contacto con un caso confirmado de COVID-19 en los últimos 14 días previos al inicio de los síntomas.¹⁴

c) Paciente con enfermedad respiratoria aguda grave (fiebre y al menos un signo o síntomas de enfermedad respiratoria como tos, disnea) que requiera hospitalización, sin otro diagnóstico que explique la presentación clínica.¹⁴

Caso probable

a) Un caso sospechoso cuya prueba para SARS-CoV-2 resultó inconclusa.¹⁴

b) Un caso sospechoso en el que no puede realizarse la prueba para SARS-CoV-2 por cualquier razón, con hallazgos tomográficos característicos de neumonía por SARS-CoV-2 como patrón de vidrio despoluido, patrón en empedrado, patrón de consolidación, con localización

Tabla 1: Clasificación de gravedad de la COVID-19 según la AAP.

Infección asintomática	Paciente sin síntomas ni signos clínicos, radiografía normal y PCR positiva para SARS-CoV-2
Enfermedad leve	Presentan síntomas de vía respiratoria superior, además de fiebre, fatiga, mialgia, tos, escurrimiento nasal. Al examen físico se encuentra congestión faríngea, sin datos anormales a la auscultación. Algunos casos pueden estar afebriles o con síntomas digestivos como náusea, dolor abdominal o diarrea
Enfermedad moderada	Con neumonía, frecuentemente fiebre, tos que en la mayoría de los casos es de inicio seca, seguida de tos productiva; en algunas ocasiones con disnea, sin datos de hipoxemia, se pueden auscultar crepitantes; otros casos no tienen signos o síntomas clínicos; sin embargo, la tomografía computarizada muestra lesiones pulmonares que son subclínicas
Enfermedad grave	Tempranamente presentan síntomas como fiebre y tos, quizá acompañada de síntomas gastrointestinales como diarrea. La enfermedad usualmente progresa en alrededor de una semana con disnea y cianosis central, la SpO ₂ es menor de 92% con manifestaciones de hipoxemia
Enfermedad crítica	Además de los síntomas de enfermedad grave puede progresar rápidamente a SDRA y choque, encefalopatía, daño miocárdico, disfunción de la coagulación y daño renal

AAP = American Academy of Pediatrics; PCR = siglas en inglés de reacción en cadena de la polimerasa; SpO₂ = saturación de oxígeno; SDRA = síndrome de dificultad respiratoria aguda.

principalmente a nivel subpleural y de manera bilateral.¹⁴⁻¹⁶

Caso confirmado

Persona que cumpla con la definición operacional de caso sospechoso y que cuente con diagnóstico confirmado por laboratorio emitido por el InDRE.¹¹

Contacto

Persona con exposición dentro de los dos días previos y hasta 14 días posteriores al inicio de los síntomas con un caso probable o confirmado en los siguientes escenarios:

- Contacto cara a cara con un caso probable o confirmado a 1 metro y por más de 15 minutos.
- Contacto físico directo con un caso probable o confirmado.
- Cuidador de un paciente probable o confirmado de COVID-19 sin uso de EPP.^{14,17}

Espectro clínico de manifestaciones asociadas a infección por SARS-CoV-2 (COVID-19)

La Asociación Americana de Pediatría¹⁰ clasifica la gravedad de SARS-CoV-2 por los hallazgos clínicos, laboratorio y de imagen en: infección asintomática, infección no complicada, leve, moderada, grave y casos críticos como se muestra en la [Tabla 1](#).

La infección causada por el virus SARS-CoV-2 tiene un espectro amplio de presentación tanto en adultos como en niños, el cual incluye desde la presentación de un paciente asintomático hasta un cuadro grave con SDRA, sepsis, choque séptico y muerte.¹⁸

Infección no complicada: se presenta con síntomas inespecíficos como fiebre, tos (seca o productiva), odinofagia, congestión nasal, anosmia, hiposmia, malestar general, anorexia, cefalea, mialgias. Los pacientes inmunosuprimidos pueden presentar síntomas atípicos, sin datos de deshidratación, sepsis o dificultad respiratoria.^{12,13,18,19}

Infección leve de vías respiratorias bajas: tos, dificultad respiratoria con taquipnea ([Tabla 2](#)), desaturación, puede o no haber fiebre, sin signos de infección grave de vías respiratorias.

Desaturación se entiende como < 90% en la Ciudad de México, < 92% a nivel del mar.

Tabla 2: Rango a partir del cual se considera taquipnea en los diferentes grupos etarios.

Edad	Frecuencia respiratoria (RPM)
< 2 meses	≥ 60
2-11 meses	≥ 50
1-5 años	≥ 40
Adultos/adolescentes	> 30

RPM = respiraciones por minuto.
Tomado de: OMS y Calvo-Rey M.^{18,19}

Infección grave de vías respiratorias bajas: tos, dificultad respiratoria y al menos uno de los siguientes datos:^{18,19}

- Cianosis central o desaturación.
- Dificultad respiratoria: quejido, aleteo nasal, tiraje supraesternal, retracción torácica severa o disociación toracoabdominal.
- Taquipnea.
- Dificultad para la alimentación.
- Disminución del estado de alerta: letargo, pérdida de conocimiento o crisis convulsivas.
- Gasometría arterial: PaO₂ < 60 mmHg, PaCO₂ > 50 mmHg.

La radiografía de tórax se realiza como apoyo diagnóstico para exclusión de complicaciones.

En estos casos debemos buscar otras manifestaciones de gravedad como:

- Trastornos de coagulación: prolongación de tiempo de protrombina.
- Daño miocárdico: elevación de enzimas cardíacas, cambios electrocardiográficos, cardiomegalia, insuficiencia cardíaca.
- Disfunción gastrointestinal.
- Elevación de enzimas hepáticas.
- Rabdomiólisis.
- Insuficiencia renal*.

Criterios diagnósticos de SDRA.^{7,18,19}

- Síntomas respiratorios agudos, o empeoramiento del cuadro de tos en los 10 días previos.

* En el INER recomendamos realizar valoración de función renal a todo paciente grave desde su ingreso y catalogarse como manifestación de gravedad cualquier alteración en la misma.

- Presencia de nuevos infiltrados unilaterales/bilaterales por radiografía, tomografía o ultrasonido de tórax.
- Cambios no asociados con sobrecarga de volumen o insuficiencia cardíaca.
- Oxigenación:
 - VNI binivel o CPAP > 5 cmH₂O a través de una máscara facial completa: PaO₂/FiO₂ < 300 mmHg o SpO₂/FiO₂ < 264.
 - SDRA leve: 4 < IO < 8, < 5 ISO < 7.5.
 - SDRA moderado: 8 < IO < 16, 7.5 < ISO < 12.3.
 - SDRA grave: IO > 16, ISO > 12.3.
- En caso de pacientes adolescentes considerar clasificación y manejo por las definiciones de Berlín:
 - SDRA leve: 200 mmHg < PaO₂/FiO₂ < 300 mmHg con PEEP o CPAP > 5 mmHg o sin ventilación mecánica.
 - SDRA moderado: 100 mmHg < PaO₂/FiO₂ < 200 mmHg con PEEP > 5 mmHg o sin ventilación mecánica.
 - SDRA grave: PaO₂/FiO₂ < 100 mmHg con PEEP o CPAP > 5 mmHg o sin ventilación mecánica.
 - En caso de no contar con PaO₂, SpO₂/FiO₂ < 315, sugiere SDRA.‡

Criterios diagnósticos de sepsis:^{7,18-20} infección sospechada o comprobada y > 2 criterios de SRIS, de los cuales uno debe ser alteración de temperatura o recuento leucocitario anormal, los otros dos criterios son taquipnea y taquicardia o bradicardia en < un año.

Criterios diagnósticos de sepsis grave:^{7,18-20} disfunción cardiovascular, SDRA o ≥ 2 disfunciones del resto de órganos.

Criterios diagnósticos de choque séptico:^{7,18-20}

Hipotensión (< percentil 5 o > 2 DE por debajo de lo normal para la edad) o de dos a tres de los siguientes:

- Alteración del estado mental (irritabilidad, somnolencia).
- Taquicardia o bradicardia (*Tabla 3*).
- Llenado capilar retardado (> 2 segundos) o vasodilatación caliente con pulsos conservados.
- Taquipnea.
- Piel moteada o erupción petequeal o purpúrica.
- Elevación de lactato > 2 mmol/L.

- Oliguria: lactantes < 0.5 mL/kg/h, mayores de dos años < 1 mL/kg/h o < 12 mL/m²SC/h.
- Hipertermia o hipotermia (temperatura < 36 o > 37.9 °C).

Es importante definir otras complicaciones que se pueden presentar en pacientes con COVID-19, ya que aunque no se encuentran en la clasificación de gravedad del paciente, sí impactan en el pronóstico:

- El **SDRA** y el **choque** se definen de acuerdo con las guías de la OMS como se menciona en el capítulo de definiciones operacionales de la enfermedad.²¹
- La **falla renal aguda** se identifica por los niveles séricos de creatinina elevados.
- La **infección secundaria** se presenta con signos o síntomas de neumonía nosocomial o bacteremia con un cultivo positivo de vía respiratoria inferior (incluyendo expectoración, aspirado traqueal o lavado broncoalveolar o muestra de sangre) después de 48 horas de admisión.²¹
- La **lesión cardíaca** se define con biomarcadores cardíacos séricos (troponina I) arriba del percentil 99 para la edad, o de anomalías mostradas en el electrocardiograma o en ecocardiograma.^{1,10}

Se ha demostrado que los niños que tienen enfermedades subyacentes tienden a progresar a enfermedad grave y casos críticos, por lo que debemos poner atención a estos grupos con estrecha supervisión. Sin embargo, la mayor presencia de comorbilidades como diabetes, hipertensión, enfermedad arterial coronaria en más de 50% de los adultos afectados por SARS-CoV-2 ocasiona que la población adulta sea más susceptible a mayor riesgo de enfermedad grave.²²

Hasta el momento, es importante que se clasifique a los pacientes por gravedad para otorgar tratamiento

Tabla 3: Frecuencia cardíaca para considerar bradicardia y taquicardia, según el grupo etario.

	Bradicardia (LPM)	Taquicardia (LPM)
Lactantes	< 90	> 160
Niños	< 70	> 150

LPM = latidos por minuto.

‡ A altitudes superiores a 1,000 m debe calcularse el factor de corrección de la siguiente manera: PaO₂/FiO₂ × presión barométrica/760.

adecuado, incluso si los pacientes no tienen pruebas positivas iniciales, ya que en algunos casos se requiere repetir la prueba en dos o tres ocasiones, debido a los falsos negativos. Para los casos negativos con alta sospecha se sugiere muestras continuas para mejorar la sensibilidad,²³ según disponibilidad de pruebas en la institución. En un estudio de 51 pacientes, la primera muestra respiratoria resultó positiva en 70%, adicional en segunda prueba de 24% (acumulada de 94%), y un adicional de 3.9% (98% acumulado) en tercera prueba.²⁴

En el estudio de pacientes de Dong Y y colaboradores con clasificación por gravedad, 5.2% tenían enfermedad grave y 0.6% enfermedad crítica. La **enfermedad grave** se definía como disnea, cianosis central y saturación de oxígeno (SpO₂) menor de 92%; y la **enfermedad crítica** con falla respiratoria y en algunas ocasiones con choque, signos de falla multiorgánica como encefalopatía, falla cardíaca, alteraciones de la coagulación y/o falla renal.¹⁰

De 2,193 pacientes pediátricos estudiados en la provincia de Wuhan, China, la prevalencia de gravedad y enfermedad crítica es de 10.6% en menores de un año, de uno a cinco años de 7.3%, de seis a 10 años de 4.2%, de 11 a 15 años de 4.1% y de 16 a 17 años de 3%. La mitad de los niños con enfermedad crítica por COVID-19 en este estudio eran menores de un año.¹⁰

De los 171 niños tratados en el hospital pediátrico de Wuhan, tres (1.8%) requirieron de terapia intensiva y fallecieron: uno presentó hidronefrosis, otro niño falleció posterior a quimioterapia por leucemia y otro por intususcepción.¹⁰

En los brotes detectados en otros países se han observado cifras diferentes a las notificadas en China, siendo mayores en algunos países como Irán al comienzo del brote y menores en otros como Corea del Sur o Singapur, lo que puede responder a diferencias en la sensibilidad de los sistemas de vigilancia de cada país. El porcentaje de admisión hospitalaria en Estados Unidos de América por SARS-CoV-2 fue de 1.6-2.5%.²³

B. CRITERIOS DE HOSPITALIZACIÓN Y TERAPIA INTENSIVA

Un pequeño porcentaje de los pacientes pediátricos sintomáticos requerirá hospitalización y uno todavía menor requerirá ingreso a terapia intensiva.²⁵ Por lo anterior, es importante identificar qué pacientes tienen mayor riesgo de desarrollar enfermedad

Tabla 4: Factores de riesgo de mal pronóstico.

Inmunodepresión	Inmunodeficiencias primarias Trasplante órgano sólido y trasplante progenitores hematopoyéticos Tratamiento con quimioterapia, inmunosupresores o fármacos biológicos VIH mal controlado (carga viral detectable, disminución CD4 o inversión cociente CD4/CD8)
Cardiopatías	Con repercusión hemodinámica Precisan tratamiento médico Hipertensión pulmonar En lista de espera de trasplante Postoperatorio reciente de cirugía o cateterismo
Patología respiratoria crónica	Fibrosis quística Displasia broncopulmonar Asma grave Portadores de traqueostomía, oxigenoterapia o ventilación mecánica domiciliaria
Otros	Desnutrición Diálisis Drepanocitosis DM tipo 1 con mal control metabólico Malnutrición severa Intestino corto Epidermólisis bullosa Encefalopatías graves Miopatías Errores congénitos del metabolismo

Modificado de: Documento de manejo clínico del paciente pediátrico con infección por SARS-CoV-2. Asociación Española de Pediatría (AEP).¹⁸

grave, ya que deberán tener una vigilancia más estrecha en el medio hospitalario.^{7,18}

Los criterios de hospitalización son pacientes que cumplan con definición operacional de caso sospechoso más alguna condición de las siguientes:

- Edad menor de un mes con fiebre y habiendo descartado otras enfermedades no respiratorias.
- Edad de uno a tres meses con algún dato de infección de vías respiratorias bajas.
- Pacientes con cualquier factor de riesgo (*Tabla 4*).
- Pacientes de cualquier edad con criterios de infección grave de vías respiratorias bajas.
- Hipoxemia (PaO₂ < 60 mmHg en gasometría arterial) o dificultad respiratoria que no mejora tras tratamiento broncodilatador.
- Mal estado general, letargia.

- Rechazo a la alimentación.
- Apneas.

Criterios de ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos^{7,18}

- Polipnea o dificultad respiratoria persistente a pesar de optimizar tratamiento.
- SpO₂ < 90% con FiO₂ > 0.5 (con mascarilla reservorio).
- Acidosis respiratoria aguda (PCO₂ < 55 mmHg y/o pH < 7.30).
- Apneas recurrentes.
- Aspecto séptico, signos de choque, falla orgánica múltiple.
- Alteración del nivel de conciencia o sospecha de fallo de centro respiratorio (hipoventilación central).

C. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los informes en diferentes países indican que los niños son menos afectados por COVID-19 y cuando desarrollan enfermedad, rara vez progresan a un estado grave.²⁶ En China, 2.4% de la población infectada fueron niños; en Italia 1.4% sin registrarse muertes, en Australia 5.6% y en Corea 6.2%.²⁷

Resulta importante destacar que 56% de los pacientes pediátricos infectados tenían el antecedente de contacto con enfermos en casa.²⁷ Hasta ahora no se ha documentado la transmisión vertical SARS-CoV-2 y se ha informado que la enfermedad en recién nacidos ocurre raramente.²⁸

Un gran número de pacientes pediátricos se mantienen asintomáticos, pero pueden eliminar

Tabla 5: Presentación y estadio clínico de los pacientes con infección por SARS-CoV-2.

Estadio clínico	Porcentaje de presentación	Síntomas	Exploración física	Auxiliares diagnósticos
Asintomático	13.0	Sin síntomas clínicos	Normal	Radiografía normal, RT-PCR positiva
Leve	43.0	Síntomas de infección de vías aéreas superiores: <ul style="list-style-type: none"> • odinofagia • rinorrea • estornudos • congestión nasal • fiebre de baja intensidad • mialgias • tos seca • síntomas digestivos leves 	Hiperemia en mucosa nasal y faríngea	Radiografía normal, RT-PCR positiva. Cambios tomográficos en 35%
Moderado	41.0	<ul style="list-style-type: none"> • fiebre • tos húmeda • fatiga • cefalea • sibilancias 	Estertores gruesos, oximetría conservada	Tomografía de tórax con lesiones características
Grave	2.5	<ul style="list-style-type: none"> • fiebre • tos con disnea • síntomas gastrointestinales (diarrea) • taquipnea • dificultad respiratoria 	Hipoxemia	Elevación de enzimas hepáticas, rabdomiólisis, alteraciones en la coagulación
Crítico	0.4	Insuficiencia respiratoria aguda que amerita ventilación mecánica	Choque séptico, encefalopatía, falla cardíaca, coagulación intravascular diseminada, insuficiencia renal, falla multiorgánica	Lo referente a la falla multiorgánica

Tabla 6: Síntomas más frecuentes en pacientes con infección por SARS-CoV-2.

	Liu et al. (4)	Cai et al.	Wei et al.	Wang et al.	Feng et al.	Xia et al.	SPCh	Li et al.	US DHHS	Ying et al.	Haiyan Qiu et al.
N	6	10	9	31	15	20	134	10	291	7	36
Edad (años)	1-7	0.3-10.9	0.2-0.9	0.5-17	4-14	1-14.6	36m-18	1-17	0-17	0.2-13	0-16
Síntomas (%)											
Fiebre	100	80	57	64.5	33.3	60	76.1	40	56	71.4	36
Tos	100	60	28.6	45.2	6.7	65	NE	30	54	71.4	19
Rinorrea	16.7	20	14.3	6.5	NE	15	NE	NE	7.2	NE	NE
Odinofagia	NE	40	NE	6.5	NE	5	NE	0	24	14.3	3
Cefalea	NE	NE	NE	9.7	NE	NE	NE	20	28	NE	NE
Diarrea	NE	0	NE	9.7	NE	15	NE	0	13	57.1	NE
Disnea	16.7	0	NE	0	NE	10	NE	0	13	42.9	3
Vómito	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	0	11	57.1	NE
Mialgias	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	23	0	NE
Dolor abdominal	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	5.8	NE	NE

NE= No especificado en el artículo original. SPCh= Society of Pediatrics Chinese. US DHHS= US Department of Health and Human Services.

activamente el virus, transmitir la enfermedad y el periodo de incubación puede extenderse hasta 24 días en estos individuos, por lo que resulta importante la identificación de casos.²⁶

El CChCPE identificó 2,143 casos en pacientes de 0 a 18 años con un fallecimiento. Los síntomas más comunes fueron fiebre en 65% y tos en 45%. Sólo 6% desarrolló enfermedad grave y 11% eran menores de un año.²⁶ De éstos, 13% eran asintomáticos contribuyendo a la transmisión temprana, incluso documentándose la excreción del virus en las heces de estos niños asintomáticos.²⁸ La mortalidad reportada es de 0.18%.²⁷

Los síntomas iniciales más comunes son fiebre (40%), febrícula (32%), seguidas de tos seca (30%), la cual disminuye al tercer día en 75% en la población y cefalea (20%). Otros síntomas son fatiga, odinofagia, mialgias, rinorrea, estornudos, disnea y diarrea.²⁹ La disnea y cianosis pueden ocurrir a medida que la afección progresa, generalmente después de una semana de la enfermedad, acompañadas de síntomas sistémicos, irritabilidad, hiporexia e hipoactividad. Los casos graves desarrollan choque séptico, acidosis metabólica y coagulopatía que puede desencadenar hemorragias así como falla renal aguda.²⁷

Los síntomas intestinales (diarrea, dolor abdominal y vómito) del SARS-CoV-2 pueden estar asociados con la invasión de las células epiteliales intestinales que expresan ACE 2. La mayoría de los pacientes que ingresaron a una unidad de cuidados intensivos

manifiestan síntomas digestivos asociados con los respiratorios.³⁰

Según las características clínicas en los pacientes pediátricos se pueden dividir en cinco grupos como se muestra en la [Tabla 5](#).^{10,30,31}

Diversos reportes de las características clínicas de los pacientes mencionan que los síntomas más frecuentemente presentados son fiebre y tos^{10,22,27,29,32} como se comentó previamente y se muestra en la [Tabla 6](#).

Una posible explicación para la presentación más leve de la enfermedad COVID-19 en niños es que éstos tienen una respuesta cualitativamente diferente al virus del SARS-CoV-2 en comparación con los adultos. Otra posibilidad es que la presencia de otros virus simultáneos en la mucosa de los pulmones y las vías respiratorias, que son comunes en niños pequeños, podría limitar el crecimiento de SARS-CoV-2 por interacciones directas de un virus a otro y la competencia.²⁵ Otra posible teoría al respecto está relacionada con las diferencias en la expresión del receptor de la ACE 2 necesaria para la unión e infección por SARS-CoV-2 y que se expresa también en los pulmones.²⁵

Manifestaciones de vías respiratorias superiores e inferiores

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), cerca de 82% de los pacientes de COVID-

19 tienen síntomas leves y se recuperan inmediatamente. Para el 20 de febrero había alrededor de 18,264 casos recuperados en China. La media de instalación de los síntomas para recuperarse tanto en casos leves como graves fue de entre dos y de tres a seis semanas, respectivamente. El intervalo de tiempo entre el inicio de los síntomas y el desarrollo de síntomas graves como hipoxia fue alrededor de una semana. En los casos fuera de China, el tiempo de recuperación era de 33.5 días. El tiempo desde la instalación de los síntomas hasta la muerte variaba de 20.2 a 22.3 días.³³

En un estudio de Dong Y y colaboradores se examinó 2,143 niños, 34.1% tenían enfermedad confirmada por laboratorio, mientras que el resto tenían sospecha clínica. Los síntomas eran típicos de una infección de vías respiratorias e incluían fiebre, tos, odinofagia, estornudos, mialgia y fatiga.¹⁰ En otro estudio del hospital de Wuhan se revisaron 171 niños con enfermedad confirmada. El síntoma más común era tos (48.5%), eritema faríngeo (46.2%) y rinorrea (7.6%).³⁴ En uno de los primeros reportes de la enfermedad, documentaron tos seca (76%).¹

Se ha estudiado una presentación atípica de la enfermedad con disfunciones olfatorias y gustativas. Algunas infecciones virales como el rinovirus, virus de Epstein-Barr, parainfluenza y algunos coronavirus pueden producir disfunción olfatoria a través de una reacción inflamatoria de la mucosa nasal y rinorrea. Sin embargo, se ha estudiado disfunción olfatoria y gustativa por SARS-CoV-2 sin congestión nasal ni rinorrea. Los otorrinolaringólogos de la *European Federation of Oto-Rhino-Laryngology Societies* (EU.F.O.S.) realizaron un estudio epidemiológico para caracterizar los trastornos olfatorios y gustativos en pacientes infectados. En 85.6% se detectó disfunción olfatoria, de ellos 80% con hiposmia y 20% con anosmia que recuperaron la función olfatoria a los ocho días en 67.8% de los casos.³⁵

El estudio de Mao L y su equipo reporta pacientes con síntomas del sistema nervioso periférico atribuidos a la infección por COVID-19, los síntomas más comunes fueron hipogeusia (5.6%) e hiposmia (5.1%). La prevalencia de disfunción olfatoria y gustativa es mayor en pacientes europeos con COVID-19.¹³ Cabe mencionar que la capacidad del coronavirus humano para invadir el bulbo olfatorio y, por lo tanto, el sistema nervioso central es muy importante. Desde el punto de vista biomolecular, los virus podrían infectar neuronas periféricas utilizando la maquinaria celular de transporte activo

para acceder al sistema nervioso central. Por lo tanto, el SARS-CoV-2 puede ingresar al cerebro a través del bulbo olfatorio, lo que lleva a diseminación transneuronal rápida. El antígeno del virus se detectó por primera vez entre 60 y 66 horas postinfección y fue más abundante en el bulbo olfatorio. Regiones de la corteza (cortezas piriformes e infralímbicas), ganglios basales (pálido ventral y regiones preópticas laterales), y el mesencéfalo (rafe dorsal) también se detectaron con infección; estas regiones están conectadas con el bulbo olfatorio. La rápida propagación del SARS-CoV-2 en el cerebro también se asoció con una muerte neuronal significativa.³⁶

El pulmón es el órgano diana de la infección por SARS-COV-2. Chen N y colaboradores analizaron retrospectivamente 99 pacientes con enfermedad respiratoria aguda por SARS-CoV-2, de los cuales 76% recibió oxigenoterapia y 17% recibió ventilación mecánica. 17 pacientes desarrollaron SDRA, 75% de los casos desarrollaron neumonía bilateral por tomografía con patrón de llenado y vidrio deslustrado.³⁷ La proteína ACE 2 se encuentra en 1.4% de las células alveolares tipo II y raramente se presenta en otro tipo de células pulmonares como las células alveolares tipo I, células del epitelio bronquial, células endoteliales, fibroblastos y macrófagos. Li SR y colegas mostraron que bloquear la vía de renina-angiotensina podría disminuir el daño pulmonar grave causado por edema. La delección del gen ACE 2 también promueve la fibrosis tisular mediada por la vía de señalización TGF β /SMAD y la inflamación mediada por NF- κ B.³⁸

Finalmente, de los casos estudiados por el CChi-CPE, 80.9% se consideraron leves, 13.8% graves y 4.7% críticos. Los casos fatales en pacientes críticos fueron de 49%. Pacientes con comorbilidades (enfermedad cardiovascular, diabetes, enfermedad respiratoria crónica, hipertensión, cáncer) tienen altos rangos de fatalidad.³⁹

El **SDRA** es una entidad grave de elevada mortalidad. Fisiopatológicamente, en pediatría se presenta con edema pulmonar de origen no cardiogénico debido a una inflamación descontrolada ocasionada por SARS-CoV-2; induciendo liberación de citoquinas proinflamatorias y daño en el epitelio alveolar y el endotelio capilar; ocasiona un incremento en la permeabilidad de la barrera alveolo-capilar con fuga de fluidos del compartimento intravascular al extravascular pulmonar generando finalmente una acumulación de líquido rico en proteínas y células inflamatorias en los espacios alveolares.⁴⁰

En los pacientes con infección por SARS-CoV-2 se ha evidenciado que la aparición de SDRA y enfermedad crítica se desarrolla con mayor frecuencia entre una y dos semanas después de la aparición de los primeros síntomas, por lo que consideramos que es el periodo en que los pacientes deben ser monitorizados más estrechamente.⁴¹

Manifestaciones gastrointestinales

Mientras que los pacientes con COVID-19 suelen presentar enfermedad respiratoria, otros han referido síntomas gastrointestinales que incluyen diarrea, vómito y dolor abdominal durante el curso de la enfermedad.^{42,43} Gao QY y colaboradores reportan que los más característicos son anorexia, náusea, vómito (1-3.6%) y diarrea (2-10%), siendo éste el síntoma más común.⁴⁴ Sin embargo, en Hong Kong se evaluó la presencia de manifestaciones gastrointestinales y ARN en heces mediante un metaanálisis y revisión sistemática, que reportaron heterogeneidad significativa entre los estudios para anorexia, náusea, vómito y diarrea ($p < 0.001$; $I^2 = 74.6-85.2\%$), mientras que la heterogeneidad fue menor para dolor abdominal ($p = 0.008$; $I^2 = 57.0\%$).⁴⁵ Algunos estudios sugieren que entre 3 y 10% de los pacientes que desarrollan infección pulmonar por SARS-CoV-2 presentaron inicialmente síntomas digestivos aislados y leves tales como anorexia, diarrea, náuseas, vómito y dolor abdominal,⁴⁶ precediendo a síntomas respiratorios como fiebre, tos seca y disnea.^{37,47-49} Los resultados mostraron que los pacientes presentan vómito en 1.7% seguido de dolor abdominal en 11.9% y diarrea en 22%, siendo este síntoma el más frecuente y se documentó que en estos pacientes se detectó mayor carga viral en muestras fecales.

Se piensa que una vez que el virus entra en la célula, el ARN y las proteínas específicas del virus se sintetizan en el citoplasma de ésta para ensamblar nuevos viriones, los cuales pueden liberarse al tracto gastrointestinal,⁵⁰ siendo una teoría que sugiere que SARS-CoV-2 puede infectar activamente y replicarse en el tracto digestivo causando un conjunto de manifestaciones gastrointestinales.⁵¹ El receptor ACE 2 se expresa en tracto gastrointestinal, especialmente en el intestino delgado y colon. Estos datos han proporcionado información valiosa en la entrada mediada por el receptor en las células del huésped y facilitan la base para su posible ruta de transmisión a través de contenidos fecales.^{42,46,50,52} Algunos estudios han

reportado que pacientes confirmados con COVID-19 eliminan el ARN y las proteínas de SARS-CoV-2 en las heces de manera temprana y esta eliminación persiste después de que los síntomas respiratorios disminuyen. En estudios realizados en pacientes pediátricos sanos se ha confirmado la presencia de este virus mediante RT-PCR en heces, que sugiere una ruta de transmisión fecal-oral, permaneciendo hasta por 30 días.^{5,45,53}

Por otra parte, se ha propuesto que ACE 2 está involucrada en la absorción de aminoácidos que regulan la expresión de péptidos relacionados con la homeostasis del microbioma intestinal, lo que sugiere que la actividad del virus puede causar modificaciones intestinales que incrementen la susceptibilidad a colitis y diarrea.⁴⁴ Los pacientes que presentan síntomas gastrointestinales tienen mayor riesgo de morbilidad y mortalidad que aquellos que no los presentan; es por ello que es necesario investigar síntomas como diarrea para el diagnóstico temprano de COVID-19.⁴⁵ De acuerdo con reportes recientes en China, se evidenció que 79% de los casos confirmados provenían de un caso asintomático, por lo que debemos insistir en las medidas de prevención en niños,^{54,55} no descartando que existe una posible vía de transmisión fecal-oral, ya que se ha documentado la presencia de ARN viral en heces de pacientes pediátricos sanos, puesto que la excreción del virus en heces suele ser hasta por 30 días.^{5,45}

Además de los síntomas gastrointestinales, los pacientes con COVID-19 pueden tener lesión hepática con elevación de enzimas hepáticas. Si bien el mecanismo de lesión hepática no se comprende completamente, la lesión puede deberse a los siguientes mecanismos: infección viral directa de los hepatocitos, lesión relacionada con la respuesta inmunitaria exagerada o hepatotoxicidad farmacológica.

La mayoría de las lesiones hepáticas son leves y transitorias, aunque puede producirse daño hepático grave. Se ha reportado que la proporción de lesión hepática es mayor en pacientes con COVID-19 grave.^{42,56,57} Está bien documentado que en la infección por SARS hasta 60% de los pacientes presentaron daño hepático, sin olvidar que tuvieron tratamientos con fármacos potencialmente hepatotóxicos.^{46,56} Datos obtenidos mediante secuenciación de ARN de SARS-CoV-2 demostraron un aumento significativo en la expresión de ACE 2 en colangiocitos en lugar de los hepatocitos, lo que sugiere que este virus puede provocar lesiones directas en los conductos biliares intrahepáticos.⁵⁸

Manifestaciones renales

En pacientes con infecciones por SARS y MERS-CoV se han descrito manifestaciones renales, siendo pocos los casos pediátricos reportados. En población adulta se ha encontrado entre 5 y 15% de afectación renal, siendo el hallazgo más característico la IRA. Actualmente se estima una incidencia de insuficiencia renal entre 3 y 9% en pacientes con infección por COVID-19; sin embargo, existen otras alteraciones a nivel renal como albuminuria, proteinuria y elevación de los azoados. Se ha reportado que los pacientes graves con falla renal, tienden a tener un pronóstico más sombrío, y en la mayoría de las ocasiones asociado con mortalidad hospitalaria.⁵⁹

Se desconoce el mecanismo por el cual el SARS-CoV-2 afecta las células renales, y son varios los mecanismos propuestos:⁶⁰⁻⁶²

1. Sepsis: debido a la presencia de citocinas por la respuesta inflamatoria sistémica secundaria.
2. Lesión celular directa inducida por el virus.
3. Expresión viral en receptores específicos. Se ha obtenido incluso ARN viral en muestras de orina y tejido renal.⁶³ Debido a que el riñón cuenta con ACE 2 altamente expresada en el borde en cepillo de las células tubulares proximales y en menor medida en podocitos, se sugiere que el SARS-CoV-2 puede tener tropismo hacia este órgano.⁶⁴

Los posibles mecanismos de lesión del SARS-CoV-2 a nivel renal incluyen infección directa a través del torrente sanguíneo debido a la alta expresión de ACE 2 así como a la tormenta de citoquinas relacionadas con la sepsis.⁶⁵

Cheng y colaboradores⁵⁹ informaron en una serie de 710 pacientes adultos hospitalizados con COVID-19 que 26.7% presentó hematuria al ingreso, 44% desarrolló proteinuria y hematuria con niveles de creatinina sérica elevada y nitrógeno ureico elevado en 15.5% y 14.1%, respectivamente. Durante el periodo de estudio, 3.2% de los pacientes presentaron insuficiencia renal aguda, falleciendo 12.3%. Estos datos son obtenidos de estudios realizados en adultos, en población pediátrica aún no hay información al respecto. Sin embargo, se debe vigilar la función renal y los signos de daño renal principalmente hematuria y proteinuria de forma temprana.

Tampoco existen estudios completos que nos indiquen la influencia viral en las manifestaciones

clínicas asociadas a falla renal, más bien, en los casos reportados, los pacientes estudiados contaban con IRC, lo cual explica el aumento del riesgo de morbimortalidad, considerando esta patología como un proceso inflamatorio crónico y estableciendo la enfermedad renal crónica como un factor de riesgo de desarrollar COVID-19 grave.⁶⁶

Aun así, se reporta un incremento de la creatina en 5% de la población respecto a la basal previa normal, lo que traduce afectación a nivel renal de forma aguda que pudiera estar también implicada como factor asociado con deterioro sistémico.⁶⁷

Se han estudiado pacientes con falla renal crónica, en los cuales se declaró el fallecimiento por causas no asociadas con la falla misma, sino más bien por un conjunto de manifestaciones cardiovasculares. Incluso, se han comparado pacientes con IRC en terapia de sustitución por hemodiálisis e infección por COVID-19 con pacientes sin afectación renal, y se concluyó que presentaban menor linfopenia, niveles séricos más bajos de citoquinas inflamatorias y enfermedad clínica más leve.⁶³

Dentro de las manifestaciones renales descritas se encuentran las siguientes:

Al ingreso hospitalario se documentaron manifestaciones como proteinuria, hematuria, elevación de creatinina sérica, nitrógeno ureico elevado, y disminución de la filtración glomerular a 60 mL/min/1.73 m², siendo esta última un predictor de complicación y fallecimiento.⁶⁸

Los indicadores de disfunción renal en pacientes con COVID-19 a nivel bioquímico siguen las pautas para el diagnóstico de insuficiencia renal en cualquier individuo. A su ingreso se sugiere contar con niveles de nitrógeno ureico en sangre y creatinina sérica. Otros parámetros a monitorizar en pacientes con afectación renal son: ácido úrico, creatinincinasa, y lactato deshidrogenasa, ya que se ha demostrado su aumento en pacientes renales con COVID-19. En el examen de orina se buscan datos sugestivos de proteinuria y hematuria. Su seguimiento y repetición deberá basarse en la evolución clínica y otras comorbilidades del paciente.⁶⁹

Estudios de imagen por tomografía computarizada muestran alteraciones del tamaño y densidad de los riñones. Esto demuestra que la inflamación y el edema en parénquima renal pueden ocurrir en pacientes con COVID-19 previamente sanos.⁶⁹

En el caso de pacientes con IRA con COVID-19 generalmente se ha documentado en estadios severos; los criterios para inicio de terapia de sustitución renal son los mismos que para pacientes sin la infección (control de volemia, depuración de tóxicos, corrección electrolítica, entre otros). No obstante, los pacientes que progresan en gravedad, se encuentran con otras alteraciones que en conjunto integran datos de falla orgánica múltiple; en estos casos las terapias extracorpóreas como la hemofiltración o la hemoperfusión ofrecen una nueva posibilidad de soporte a diferentes órganos. Usando circuitos y dispositivos extracorpóreos específicos, el corazón, pulmones, riñones y el hígado pueden ser reemplazados parcialmente o al menos sostenidos durante la fase grave del síndrome de falla orgánica. Las terapias de reemplazo renal continuo pueden ofrecer, en condiciones leves a graves de disfunción renal, un soporte significativo para el control de solutos y fluidos.⁷⁰

No existe un tratamiento documentado para la infección por COVID-19. Se aconseja a los profesionales de salud que consulten las fichas técnicas de los medicamentos que estén autorizados en lo relativo a las recomendaciones de dosis, advertencias y precauciones, posibles reacciones adversas e interacciones. En su mayor parte la posología que se está utilizando en pacientes con SARS-CoV-2 es la misma que la recomendada en las indicaciones autorizadas para esos medicamentos.⁷¹

La Sociedad Internacional de Nefrología ha lanzado una serie de recomendaciones y sugerencias en la atención del paciente con enfermedad renal e infección por COVID-19, fijando como postura que no hay evidencia de que la infección por COVID-19 afecte negativamente a los riñones en aquellos pacientes con infección leve a moderada. Los pacientes más graves tienden a presentar proteinuria, hematuria y disminución en la tasa de filtrado glomerular, de ahí la importancia de su vigilancia y seguimiento. Por el momento no hay estudios suficientes que avalen los efectos a largo plazo a nivel renal de los pacientes recuperados de COVID-19.^{72,73}

Entre las recomendaciones para el manejo del paciente renal durante la pandemia de COVID-19 se enumeran las siguientes, con base en la experiencia de países con casos reportados de pacientes con tratamiento sustitutivo con diálisis peritoneal (ambulatoria y domiciliaria) así como pacientes con hemodiálisis.⁷⁴

1. Continuar medidas de higiene adecuadas (aislamiento social, permanencia en el hogar, lavado de manos, evitar tocarse la cara, limitar el contacto con otras personas, principalmente si éstas tienen síntomas respiratorios).
2. No suspender tratamiento de sustitución renal.
3. En caso de encontrarse enfermo, comunicarse a su centro de diálisis y manifestar sus dudas, ellos le indicarán si es necesario acudir previamente a un hospital destinado a la atención de COVID-19 y descartar la infección.
4. Siempre se deberá informar al personal de diálisis sobre fiebre y síntomas respiratorios antes de acudir a su próxima cita programada.
5. En su centro de diálisis: el paciente debe continuar con medidas de distanciamiento y limpieza de manos, no se recomienda el uso de mascarilla de protección, a menos que el paciente manifieste alguna sintomatología respiratoria y previo a ello deberá informarlo para tomar las medidas pertinentes para su atención antes de su llegada.
6. Cuando sea paciente de hemodiálisis: lavarse las manos y el área de la fistula antes de comenzar la diálisis y desinfectar adecuadamente áreas de punción.

Si el paciente con tratamiento con diálisis tuvo contacto con un caso sospechoso o confirmado de COVID-19, se deben realizar las siguientes recomendaciones:

1. Comunicar al centro de diálisis para informar cómo sucedió el contacto y el personal pueda brindarle ciertas indicaciones para su atención.
2. En caso de ausencia de manifestaciones de enfermedad, usar mascarilla quirúrgica a su llegada al centro de diálisis, y durante toda su estancia, incluyendo realización de procedimientos.
3. Continuar con medidas de higiene y de permanencia en el hogar. Informe ante cualquier dato de alarma, y ante la necesidad de urgencia acuda al hospital de referencia.

En el caso de pacientes con terapia de sustitución renal domiciliaria se deberá brindar atención telefónica o vía electrónica para resolución de dudas, complementar con visitas domiciliarias de atención médica según se considere.

La Sociedad Americana de Trasplantes considera que no hay suficientes reportes de casos asociados a mayor predisposición de infección por COVID-19

en pacientes receptores de trasplante renal con respecto a la población en general; sin embargo, se considera que el tratamiento inmunosupresor y el contacto directo con familiares que no mantengan las medidas adecuadas de higiene, pueden ser clave en el desarrollo de la infección del paciente. Entre sus recomendaciones sobresalen: quedarse en casa, mantener distanciamiento social, evitar viajes a menos que sean estrictamente necesarios, sugiriéndose encarecidamente posponer viajes de familiares cuidadores en caso de conocer un caso sospechoso o confirmado, evitar contacto con el individuo, y en caso de presentar sintomatología informar a su coordinador de trasplantes.⁷⁵

Manifestaciones dermatológicas

Como se ha evidenciado, el SARS-CoV-2 no sólo causa daño a nivel pulmonar y con la experiencia que han tenido otros países, cada día surgen datos que demuestran daños a varios órganos, dentro de éstos, la piel.

No existe suficiente información sobre las manifestaciones dermatológicas de COVID-19, sobre todo en pacientes pediátricos; sin embargo, es importante mencionar que se encuentran en fase de investigación. La bibliografía consultada corresponde en su mayoría a población adulta; sin embargo, debemos conocer cómo afecta el COVID-19 a la piel para realizar un adecuado diagnóstico, manejo y prevención de la propagación de la enfermedad.

En Wuhan, Zheng Y y colaboradores señalan que algunas dermatosis infecciosas cursan con fiebre, por lo que habría que determinar si son causadas por COVID-19 o se trata de una enfermedad dermatológica independiente. En estos pacientes, los signos y síntomas respiratorios, la historia epidemiológica y los estudios de laboratorio (ej., RT-PCR para COVID-19) son importantes para establecer el diagnóstico; sin embargo, la falta de un tratamiento específico para la infección por SARS-CoV-2 promueve que las personas reciban antibióticos u otros fármacos que puedan ser la causa primaria de una urticaria, vasculitis u otro tipo de lesiones cutáneas en las que hay que considerar la posibilidad de reacciones alérgicas causadas por fármacos; adicionalmente, la tensión emocional que viven estos pacientes puede agravar la enfermedad dermatológica.⁷⁶

Guan W y su equipo reportaron que 2% de un total de 1,099 pacientes, presentó erupciones cutáneas; sin embargo, no hacen mención de las caracterís-

ticas de dichas erupciones.³ En Italia, un grupo de dermatólogos detectaron síntomas cutáneos en 88 pacientes, comprobando que 18 de ellos (20.4%) desarrollaron manifestaciones cutáneas que iban desde un exantema eritematoso (14 pacientes), urticaria generalizada (tres pacientes) y vesículas tipo varicela (un paciente), afectando mayormente la zona del tronco, asociada con prurito leve y sin correlación con la gravedad de la enfermedad, con resolución de estas lesiones en pocos días.⁷⁷

Existen algunos reportes de casos que se describen a continuación:

En Tailandia, un paciente fue diagnosticado erróneamente con dengue por presentar erupción petequeal asociada con disminución de plaquetas, se agregó sintomatología respiratoria, por lo que se realizó RT-PCR para SARS-CoV-2, lo que confirmó la infección, descartando otra patología viral.⁷⁸

En Estados Unidos se reportó el caso de un paciente de 26 años de edad en contacto cercano con persona infectada por SARS-CoV-2, que inició sintomatología respiratoria y 13 días posteriores apareció una erupción malar eritematosa, ligera-

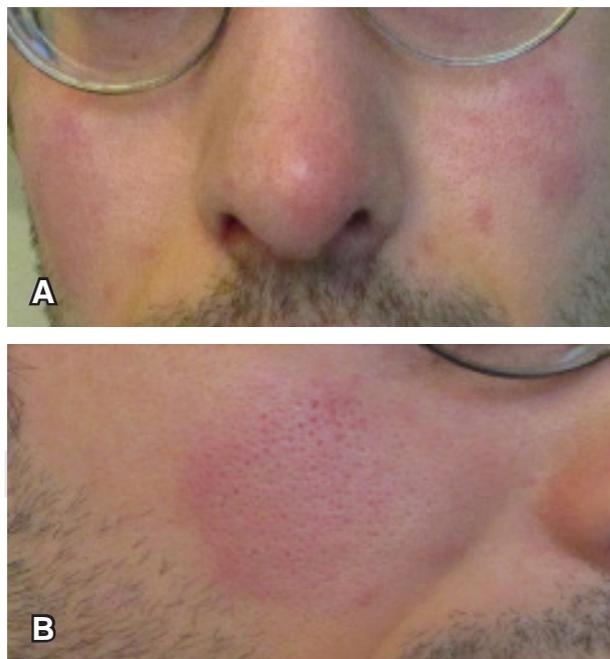


Figura 1: A y B. Erupción malar eritematosa, ligeramente edematosa sin cambios epidérmicos. Las imágenes se reproducen con autorización del Dr. Leonard J. Hoenig MD.⁷⁹

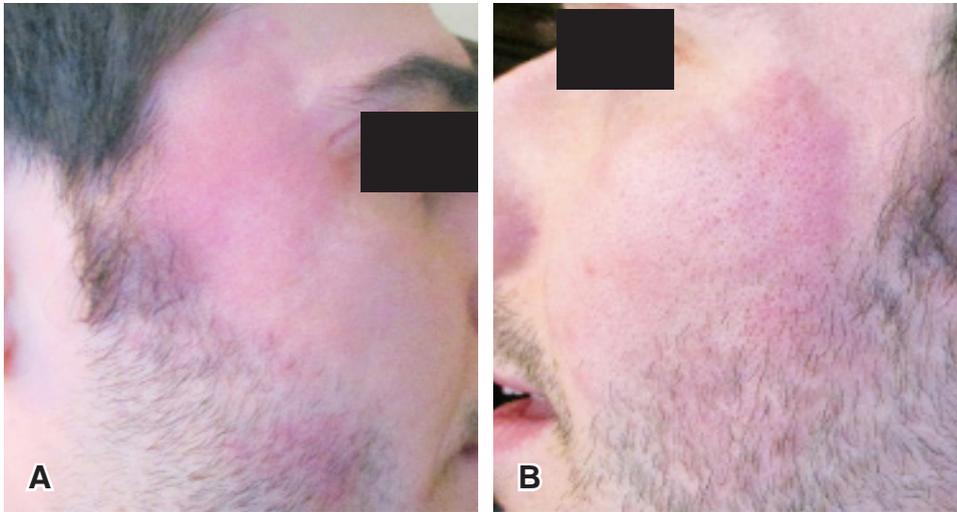


Figura 2:

A y B. Erupción malar se extiende hacia los temporales. Las imágenes se reproducen con autorización del Dr. Leonard J. Hoenig MD.⁷⁹

mente edematosa (*Figuras 1A y B*), sin cambios epidérmicos. Para el día 15, la erupción malar se había extendido a los temporales (*Figuras 2A y B*), junto con linfadenopatía sensible. Posteriormente, las áreas involucradas se volvieron rojas, hinchadas y sensibles. No se logró realizar RT-PCR para SARS-CoV-2 a dicho paciente; sin embargo, por el contacto positivo y sintomatología respiratoria asociada se realizó un diagnóstico presuntivo de COVID-19.⁷⁹

En Italia se reportó un paciente pediátrico de 13 años de edad que presentó repentinamente lesiones en los pies que eran redondeadas eritemato-violáceas de 5-15 mm de diámetro con límites borrosos en la superficie plantar del primer dedo del pie derecho y en la superficie dorsal del segundo dedo del pie derecho e izquierdo, sin asociación con otro síntoma o ingesta de fármacos, posteriormente inició con fiebre, mialgias, cefalea, prurito intenso y ardor en las lesiones del pie. Las lesiones persistieron después de siete días con la formación de costras negruzcas, presentando resolución espontánea; cabe resaltar que a este paciente no se realizó RT-PCR para SARS-CoV-2; sin embargo, las lesiones tenían características de otros casos reportados de SARS-CoV-2 positivo.⁸⁰ Otro tipo de lesión reportada en pacientes positivos para SARS-CoV-2 es la aparición de un parche livedoide unilateral no pruriginoso transitorio en el muslo anterior derecho que se asemeja a livedo reticular (*Figuras 3A y B*), uno de ellos asociado con hematuria macroscópica, resolviendo en 24 horas.⁸¹

En Wuhan, China se reportó acroisquemia en siete pacientes, asociada con alteración de la coagu-

lación por aumento del dímero D de los productos de degradación de la fibrina y del fibrinógeno. Las lesiones fueron descritas como placas plantares, vesículas plantares, gangrena seca y hematomas en los dedos de manos y pies. Las placas plantares y la cianosis acral fueron las más comunes y se encontraban en todos los pacientes. La mediana del tiempo desde el inicio hasta la isquemia de las extremidades fue de 19 días.⁸²

La Asociación Nacional de Dermatología y Venereología advirtió que se habían observado problemas cutáneos que van desde la aparición súbita de lesiones eritematosas persistentes, a veces dolorosas, hasta urticaria pasajera,⁸³ por lo que se intentará categorizar la semiología cutánea y analizar su valor diagnóstico y pronóstico.⁸⁴

Podemos sintetizar que las manifestaciones cutáneas asociadas a la infección viral hasta hoy son:

- Exantema/*rash* eritematoso (*Figuras 1 y 2*).
- Erupción urticariforme.
- Erupción vesiculosa.
- Lesiones acroisquémicas.
- Otras lesiones: livedo reticular en muslos, púrpura petequeial folicular (*Figuras 3A y B*).

Con respecto al tratamiento de las manifestaciones cutáneas es fundamentalmente sintomático en el caso del exantema: erupción urticariforme o erupción vesiculosa, se pueden pautar antihistamínicos, emolientes, antisépticos y corticoides tópicos en caso de sintomatología importante.

En relación con las lesiones acroisquémicas, los pacientes reportados previamente recibieron tratamiento con HBPM (entre 3,500 y 5,000 U al día). Estas lesiones mejoraron de forma progresiva en aquellos pacientes que superaron la enfermedad. Hasta la fecha, no existe evidencia científica del significado de estas lesiones en pacientes leves o paucisintomáticos o de su tratamiento. Para estos pacientes se aconseja observación clínica de las lesiones, evitar el frío y si son muy sintomáticas se ha recomendado nitroglicerina tópica 0.2%, diltiazem 2% en gel, trinitrato de glicerol 4 mg/g, corticoides tópicos (controvertido) o emolientes con lanolina y glicerina.

Manifestaciones hematológicas

Las manifestaciones hematológicas más importantes en los pacientes con infección por SARS-CoV-2 son las alteraciones en la cascada de coagulación y la

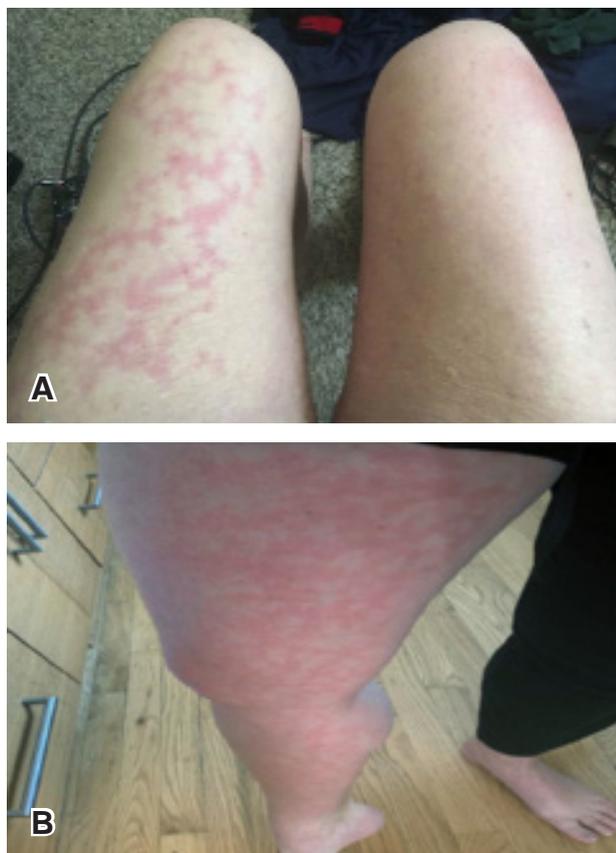


Figura 3: A y B. Parche livedoide unilateral no pruriginoso transitorio en el muslo anterior derecho que se asemeja a livedo reticular. Las imágenes se reproducen con autorización de la Dra. Iviensan F. Manalo.⁸²

respuesta inflamatoria sistémica que desencadena.⁸⁵ Una característica distintiva de COVID-19 grave es la coagulopatía: 71.4% de los pacientes que mueren presentan alteraciones en la coagulación cumpliendo criterios de la ISTH para CID. No se trata solamente de diátesis hemorrágica, existe una activación patológica de la trombina con múltiples episodios trombóticos que van desde isquemia periférica, tromboembolismo pulmonar hasta CID con niveles elevados de dímero D, altos niveles de fibrinógeno con niveles bajos de antitrombina, alargamiento moderado del tiempo de protrombina, tendencia a trombocitosis moderada, y congestión pulmonar con trombosis microvascular.^{86,87} Esta entidad, que acompaña a la respuesta macrofágica descontrolada, se ha denominado RITAC; el parámetro de laboratorio más apropiado para reconocer este estado trombofílico es el dímero D.^{19,20}

Los pacientes críticamente enfermos con COVID-19 desarrollan manifestaciones típicas de choque con acidosis metabólica grave indicando disfunción en la microcirculación, disfunción hepática y renal además del daño pulmonar.⁸⁸ Dicho daño endotelial ocasiona la exposición de fibras de colágeno, llevando a un estado protrombótico que activa la cascada de coagulación, altera la reactividad de las plaquetas y genera vasoconstricción. Asimismo, ocurre activación del endotelio que aumenta su permeabilidad y la interacción con leucocitos, dando lugar a la diapédesis, quimiotaxis y producción de citocinas. El desarrollo de la CID se produce cuando esta interacción entre endotelio y leucocitos producen la liberación de citocinas, principalmente la IL-6 y la IL-8 (responsables de modular el inicio de la coagulación, ya que incrementan la expresión de moléculas de adhesión plaquetaria, leucocitos y células endoteliales) y de la IL-1 y el factor de necrosis tumoral α (TNF- α) que inducen la atracción de los leucocitos al factor tisular, lo que da inicio a la cascada de coagulación.^{89,90}

La evidencia de alteraciones en los parámetros de la coagulación se observó desde los reportes iniciales en Wuhan,⁹¹ con 6% de los pacientes con TTPa prolongado, 5% TP prolongado, 26% DD elevado, y trombocitopenia en 12% así como elevación de los biomarcadores de inflamación con VSG, PCR e IL-6 incrementadas. El tiempo promedio para el desarrollo de CID posterior a la admisión fue de cuatro días (de uno a 12 días).

Los factores asociados con mortalidad incluyen la elevación del DD > de 1,000 ng/mL, prolongación del TP, elevación de IL-6 y troponina así

como la existencia de comorbilidad incluyendo edad mayor de 60, diabetes, hipertensión y enfermedad coronaria. La presencia de un DD mayor de 1,000 ng/mL al ingreso se ha asociado con incremento en la mortalidad con un OR de 18.43 (2.64-128.55, $p = 0.003$). Se observó una reducción de 20% en la mortalidad en pacientes con un DD mayor de 3,000 ng/mL que fueron tratados con dosis profilácticas de heparina (32.8 vs. 52.4%, $p = 0.017$).⁹¹

El RITAC se presenta principalmente en pacientes jóvenes, sin comorbilidad que se agravan rápidamente y que presentan síntomas relacionados con un SAM, con un desenlace fatal por una respuesta inmunitaria exagerada.⁹² Los pacientes con SAM con SDRA grave sin otras comorbilidades asociadas se asocian con mayor mortalidad.⁹³ El parámetro de laboratorio más apropiado para reconocer esta respuesta inmunitaria exagerada es una ferritina elevada. Es problemático reconocer el SAM/LHHs con inflamación pulmonar grave debido a que el proceso inflamatorio puede ser secundario al proceso neumónico con SDRA, y dado que el SAM es atípico, sin presencia de datos extrapulmonares, hace difícil su diferenciación, y en algunos casos puede haber SDRA sin SAM sobreagregada. Aunque la inflamación es más pulmonar que multiorgánica, la participación de IL-6 en el SAM asociado a COVID-19 se establece por los cambios bioquímicos incluyendo la ferritina, habiendo reportes preliminares de la eficacia del tratamiento con anticuerpos monoclonales anti-IL-6R.⁹⁴

La otra manifestación de los pacientes con RITAC es la trombosis, para reconocer este estado trombofílico usamos los niveles de DD elevado; en estos pacientes se presenta una activación patológica de la trombina, que provoca múltiples episodios trombóticos como isquemia periférica, CID, trombosis venosa profunda y tromboembolia pulmonar.^{91,95} Se ha reportado la presencia de anticuerpos antifosfolípidos en pacientes con COVID-19 y trombosis; sin embargo, el papel etiopatogénico de estos anticuerpos en la trombosis es difícil de determinar, ya que los anticuerpos pueden ser transitorios relacionados al proceso infeccioso; y también es complicado diferenciar de la coagulopatía asociada con COVID-19 que ocasiona estos eventos trombóticos.⁹⁶

El diagnóstico de RITAC se establece con los siguientes criterios:⁹⁵

- Paciente con infección confirmada de COVID-19 con síntomas respiratorios que presente uno o más de los siguientes criterios:
 1. Dímero D > 1,000 ng/mL
 2. Ferritina > 500 ng/mL
 3. Disnea de rápida progresión
 4. Hipoxemia refractaria
 5. Fenómenos trombóticos
 6. Choque

Se ha utilizado tocilizumab, un anticuerpo monoclonal antirreceptor de IL-6 en los pacientes con RITAC. Los estudios realizados en China son alentadores con remisión de la fiebre al primer día de su administración y disminución de los requerimientos de oxígeno en 75% de los pacientes.⁹⁴

Para el tratamiento de pacientes con RITAC se ha sugerido: metotrexate a 1 mg/kg IM en días alternos + HBPM a dosis de 0.5 a 1 U/kg cada 24 horas.

La evidencia y recomendaciones actualmente disponibles son de pacientes adultos, no podemos recomendar el tratamiento rutinario profiláctico, sino que se debe individualizar con base en el riesgo de trombosis asociado con SARS-CoV-2 y en la presencia de otros factores de riesgo. Debemos recordar que los anticoagulantes utilizados y aprobados en pediatría se limitan a HBPM como la enoxaparina y dalteparina, la heparina no fraccionada; y el tratamiento ambulatorio puede continuarse con enoxaparina o antagonistas de la vitamina K⁹⁷ como se muestra en el capítulo de tratamiento.

Debemos hacer mención de una serie de teorías que han surgido sobre la afección de la hemoglobina directamente por el virus, justificando de forma errónea las manifestaciones clínicas y el tratamiento. Podemos concluir que estas hipótesis no tienen fundamento científico y que el daño pulmonar, la hiperferritinemia y la coagulopatía descritas en pacientes con COVID-19 son secundarias a la neumonía que presentan dichos pacientes, y evolucionan a SDRA y al proceso inflamatorio excesivo con liberación de citocinas que ocasionan alteraciones en la coagulación y el estado protrombótico que se presenta en pacientes con enfermedad grave. No hay ninguna evidencia de que el virus entre a los glóbulos rojos y que interactúe con la hemoglobina, tampoco de que la sobrecarga de hierro ocasione un daño pulmonar importante.

Manifestaciones neurológicas

Se desconoce la incidencia de las manifestaciones neurológicas por SARS-CoV-2, siendo identificadas en forma tardía o retrospectiva. La cefalea, mialgias, fatiga y somnolencia suelen confundirse con alteraciones del estado general, no detallando su presentación y evolución. En algunas series las manifestaciones neurológicas las integran en una sola categoría, mientras que en otras las subdividen en alteraciones del sistema nervioso central, periférico, y músculo-esquelético, lo cual explica la gran diversidad en las incidencias reportadas por diferentes autores.

Se han propuesto diversos mecanismos patogénicos para explicar las manifestaciones neurológicas de COVID-19: por invasión directa del SNC, por vía hematogena, por vía linfática, por diseminación transináptica retrógrada a través del bulbo olfatorio o a través de mecanorreceptores y quimiorreceptores pulmonares que envían señales al tracto solitario, aunado a los mecanismos inflamatorios y a la hipoxia de los pacientes.⁹⁸⁻¹⁰⁰

El virus tiene una afinidad muy particular por las neuronas de la médula oblongada, donde se encuentran los centros que controlan la dinámica respiratoria. El virus infecta a la célula utilizando los receptores de la ACE 2 detectados en células gliales y neuronas,⁹⁸ diseminándose a través del torrente sanguíneo y por la lámina cribosa etmoidal. Aunque los informes reportan que los niños generalmente parecen tener una infección leve, se han descrito casos con manifestaciones neurológicas como crisis focales no motoras, encefalitis, miositis inflamatoria o polineuropatía.^{101,102} En adultos, más de un tercio de los pacientes han referido manifestaciones de SNC como cefalea, mareos, somnolencia, anosmia y ageusia, incluso EVC como complicación de la tormenta de citosinas y otros como su primera manifestación clínica.¹⁰³ Estudios de neuroimagen han demostrado eventos vasculares isquémicos, trombosis, lesiones desmielinizantes, edema cerebral, siendo escasas las autopsias realizadas en las cuales han identificado edema cerebral, degeneración de la microglia y neuronal.¹⁰⁴

La cefalea es una de las manifestaciones más frecuentes en los pacientes; sin embargo, al integrarla dentro de las manifestaciones neurológicas, sólo la reportan entre 6-23% sin características específicas, puede estar presente en cuadros clínicos leves o ser parte de las manifestaciones por neuroinfección.^{101,103,105}

La enfermedad vascular cerebral se presenta en 2-3% de los pacientes críticos de mediana edad y ancianos con factores de riesgo asociados como hipertensión arterial, hiperlipidemia, diabetes mellitus o antecedente de enfermedad vascular cerebral.^{103,106,107}

Se han reportado en pacientes pediátricos cuadros de encefalitis asociados a convulsiones farmacoresistentes, con evidencia de actividad delta frontal intermitente ocasionada por actividad citotóxica viral o por proceso inflamatorio autoinmune. En adultos existen reportes de casos con encefalitis en los que se realiza el diagnóstico confirmatorio en LCR a través de RT-PCR.^{108,109} Existe el reporte de un paciente con encefalopatía necrotizante aguda hemorrágica (también conocida como encefalitis fatal debido al mal pronóstico) que presentó deterioro súbito del alerta, cuya resonancia magnética mostró lesiones hemorrágicas en ambos tálamos, en la ínsula y la región medial de los lóbulos temporales.¹¹⁰ Esta encefalopatía necrosante hemorrágica aguda se ha reportado en pacientes inmunocomprometidos, con alteración del estado de alerta por disrupción parcial o total de la conciencia no atribuida a la condición pulmonar ni sistémica, además de otras manifestaciones como cefalea, mareo, accidentes cerebrovasculares, hemorragia cerebral, ataxia y epilepsia. Se recomienda modificar el soporte nutricional, evitando la sarcopenia, aumento del aporte de proteínas y suplementación con vitamina C y D; el tratamiento comprende inmunoglobulina intravenosa y altas dosis de esteroides.¹¹¹

La ageusia y/o anosmia se pueden encontrar en 5-88% de los casos, pueden ocurrir antes de las manifestaciones pulmonares y suelen ser transitorias con duración máxima de 21 días.^{106,112,113} Otras series reportan de 5.1 a 19.4% de los pacientes oligosintomáticos y puede ser el único síntoma presente así como alteraciones visuales, neuralgia y daño al músculo esquelético definido por dolor muscular y CPK > 200 U/L.¹³

Los cuadros de miositis son reportados hasta en 27% de pacientes, con origen viral o autoinmune, de 13 a 19% cursan con elevación sérica de CPK por arriba de 200 U/L, siendo raros los casos que presentan rabdomiólisis.¹¹⁴

Se ha descrito un caso del síndrome de Guillain Barré con debilidad motora, polineuropatía desmielinizante y disociación albúmino-citológica, en el cual existe controversia en cuanto a si fue secundario a la infección por SARS-CoV-2 o si fue coincidente.¹¹⁵

La mielitis aguda postinfecciosa es una complicación del SNC caracterizada por parálisis flácida, incontinencia urinaria y fecal. Se ha descrito en menor proporción que puede presentar falla ventilatoria aguda de origen central, edema cerebral e hipertensión intracraneana.¹⁶

Manifestaciones cardiovasculares

El sistema cardiovascular es el segundo órgano más afectado en la infección por SARS-CoV-2 debido a la presencia de receptores ACE 2 en el tejido miocárdico y en los vasos arteriales y venosos.¹¹⁶ Las complicaciones cardiovasculares que se han reportado son el daño al miocardio con o sin isquemia, arritmias, falla cardíaca, choque cardiogénico y miocarditis,^{116,117} aunque existen pocos estudios en población pediátrica.

Tavazzi y colaboradores reportaron el primer caso con diagnóstico histopatológico de miocarditis con identificación del SARS-CoV-2 en el tejido,¹¹⁸ y otros estudios histopatológicos han reportado edema e infiltrado inflamatorio tanto en el tejido miocárdico como vascular.^{104,118-120}

Además de los síndromes coronarios agudos clásicos y otras afecciones como la miocarditis, la miocardiopatía de Takotsubo y las arritmias se han propuesto otros mecanismos de lesión cardíaca aguda debido a COVID-19 como la lesión miocárdica inducida por hipoxia, daño microvascular cardíaco debido a defectos de perfusión, hiperpermeabilidad de los vasos o angiospasma, además del SRIS que incluye tormenta de citoquinas, inmunocitos desregulados e inflamación no controlada.¹²¹

La miocarditis aguda es frecuente en pacientes con COVID-19, evidencia niveles excesivamente elevados de IL-6 en los pacientes que la desarrollan; esta tormenta de citocinas puede producir miocarditis fulminante con una mortalidad entre 40-70%, principalmente en pacientes con falla multiorgánica. Se debe prestar más atención a pacientes con niveles extremadamente elevados de troponina I y arritmias de nueva aparición e iniciar de manera precoz tratamiento inmunomodulador (esteroides, inmunoglobulina, inhibidores de neuroaminidasa).¹²³ El grado de daño miocárdico definido como aumento de troponinas por arriba de la percentil 99 se asocia a mayor hospitalización en la UCI y mortalidad en pacientes adultos.^{116,117}

Las infecciones virales se asocian con disfunción metabólica, inflamación del miocardio y activación

del sistema nervioso simpático que predispone a la arritmia cardíaca, incluyendo más frecuentemente, la fibrilación auricular, bloqueo atrioventricular, taquicardia ventricular y fibrilación ventricular.¹²³

Se ha demostrado que la comorbilidad cardiovascular se asocia con COVID-19 más grave, incluso al igual que la ventilación mecánica y el ingreso en la UCI. Asimismo, la infección por SARS-CoV-2 puede aumentar la gravedad de las afecciones cardíacas subyacentes como la insuficiencia cardíaca congestiva y la cardiopatía isquémica.¹¹⁸

En pacientes sintomáticos con troponina alta y BNP alto, el diagnóstico de insuficiencia cardíaca es probable y debe establecerse con un ecocardiograma. En el caso de BNP/NT-proBNP bajo, la probabilidad de disfunción miocárdica relacionada con la lesión miocárdica es muy baja y la ecocardiografía no debe realizarse sistemáticamente. En este contexto de COVID-19 con troponina alta, los pacientes que presentan choque, signos de insuficiencia cardíaca aguda, sospecha de disfunción ventricular derecha, inestabilidad hemodinámica sin explicación clara y soplo cardíaco, la ecocardiografía también está indicada. Es claramente útil para la evaluación de la función miocárdica, la detección de anomalías de la contracción de la pared regional y la enfermedad valvular aguda.¹²¹

En recién nacidos y niños, la cirugía cardíaca previa está relacionada con riesgo de forma más grave de la enfermedad, ingreso a la UCI y necesidad de intubación y ventilación mecánica;¹⁵ y se han recopilado datos sobre un aumento de troponina I como marcador de lesión miocárdica en niños.¹²⁴ Los niños con COVID-19 comparten problemas de ritmo; sin embargo, se han reportado arritmias menos dañinas que en los adultos como taquicardia supraventricular, bloqueos auriculoventriculares de primer grado y bloqueo incompleto de rama derecha.¹⁵

Los diferentes grupos de especialistas en ecocardiografía pediátrica establecen que en pacientes con sospecha o confirmación de COVID-19, las imágenes cardíacas deben realizarse al lado de la cama del paciente y se determinará si éste es candidato a realizarlo, cuando el estudio mejore sustancialmente su manejo o salve vidas, ya que el riesgo de propagación de la infección involucra personal, equipo e instalaciones, considerando que cuanto más tiempo se requiere para la obtención de imágenes, mayor es el riesgo de infección. A este respecto, se sugiere un estudio ecocardiográfico enfocado a la función cardíaca y a descartar la presencia de tamponade cardíaco para acortar

el tiempo de exposición y no como un estudio de seguimiento.^{15,125}

Una de las principales complicaciones en los pacientes pediátricos con infección por COVID-19 en una etapa tardía es el PIMS, se considera un síndrome nuevo que está temporalmente relacionado con la exposición previa al SARS-CoV-2.¹²⁶⁻¹²⁸

Los pacientes con PIMS presentan elevación en marcadores inflamatorios, además de elevación de troponinas y NT-proBNP al igual que disfunción sistólica ventricular izquierda.¹²⁷ La afectación miocárdica con insuficiencia cardíaca aguda probablemente se deba al aturdimiento miocárdico o al edema más que al daño inflamatorio del miocardio.¹²⁶

Se ha observado que estos pacientes manifiestan características que se superponen con el síndrome de choque tóxico y la enfermedad de Kawasaki atípica junto con la inflamación cardíaca. El síndrome de choque de la enfermedad de Kawasaki se manifiesta principalmente con presión arterial sistólica baja o signos clínicos de mala perfusión. La disfunción sistólica del ventrículo izquierdo se observa sólo en un tercio de los pacientes, pero la disfunción diastólica de larga duración es un hallazgo destacado en este síndrome. Por lo tanto, el PIMS puede compartir algunos aspectos de la fisiología del síndrome de choque por Kawasaki, pero la disfunción sistólica del ventrículo izquierdo es más frecuente^{126,129} y consideramos que los pacientes con sospecha diagnóstica de PIMS deben contar con una evaluación cardiovascular de inicio que incluya la clínica, electrocardiograma, enzimas cardíacas (troponinas y NT-proBNP) basales, que en caso de incrementar o tener deterioro hemodinámico con cambios electrocardiográficos se valorará la realización de un ecocardiograma tomando en cuenta que es un estudio complementario, no una herramienta para tomar decisiones terapéuticas.

Belhadjer y colaboradores¹²⁶ reportaron un estudio de 35 pacientes que cumplían los criterios de inclusión con choque cardiogénico febril o disfunción ventricular izquierda y estado inflamatorio: la infección por SARS-CoV-2 se confirmó en 31/35 pacientes (88.5%), la RT-PCR en hisopo nasofaríngeo fue positiva en 12 pacientes (34%) y la RT-PCR fecal en dos pacientes (6%); 30 de 35 (86%) pacientes tuvieron análisis de anticuerpos positivos: 23 tenían IgA e IgG, tres tenían IgG, dos tenían IgG e IgM y dos sólo tenían IgA. Además, dos pacientes fueron negativos para la RT-PCR para SARS-CoV-2, pero tenían características típicas por TAC de neumonía por COVID-19, faltando resultados en cinco pacientes.

CONCLUSIONES

La infección por SARS-CoV-2 representa un reto clínico debido a la afección multiorgánica que puede presentarse. Si bien el sistema respiratorio es el más afectado y la principal causa de mortalidad, el resto de las complicaciones pueden empeorar el pronóstico y dejar secuelas posteriores, por lo que el manejo de pacientes con COVID-19 deberá ser con un enfoque multidisciplinario.

REFERENCIAS

- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* [Internet]. 2020; 395 (10223): 497-506. Available from: <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S0140-6736%2820%2930183-5>
- Ramanathan K, Antognini D, Combes A, Paden M, Zakhary B, Ogino M et al. Clinical characteristics and diagnostic challenges of pediatric COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Formos Med Assoc.* 2020; 19-21.
- Guan W, Ni Z, Hu YYY, Liang W, Ou C, He J et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* [Internet]. 2020; 382 (18): 1708-1720. Available from: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/nejmoa2002032>
- Liu W, Zhang Q, Chen J, Xiang R, Song H, Shu S. Detection of Covid-19 in children in early January 2020 in Wuhan, China. *N Engl J Med.* 2020; 382: 1370-1371.
- Jiehao C, Jing X, Daojiong L, Lei X, Zhenghai Q, Yuehua Z et al. A case series of children with 2019 novel coronavirus infection: clinical and epidemiological features. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2020; 71 (6): 1547-1551. Available from: https://watermark.silverchair.com/ciaa198.pdf?token=AQECAHi208BE49Ooan9kkhW_Ercy7Dm3ZL_9Cf3qfKAc485ysgAAAmSwggJnBgkqhkiG9w0BBwagggJYMIICVAIBADCCAK0GCSqGSIB3DQEHAATeBglghkgBZQMEAS4wEQQM1i3M7PHkC6dAzL12AgEQqllCHtn40-AX0dBKm8bw1-kHsLT7OPT9cbRqoEDGRGxEbQOEYp1
- Wei M, Yuan J, Liu Y, Fu T, Yu X, Zhang ZJ. Novel coronavirus infection in hospitalized infants under 1 year of age in China. *JAMA* [Internet]. 2020; 323 (13): 1313-1314. Available from: https://scholar.google.com/scholar_url?url=https://jamanetwork.com/journals/jama/articlepdf/2761659/jama_wei_2020_ld_200011.pdf&hl=es&sa=T&oi=ucasa&ct=ufr&ei=1hyjXtTqHdS5ygtUiqrACQ&scisig=AAGBfm10yWRCsrPZlbfD9MqncsOooAlgA
- Saavedra-Trujillo CH. Consenso colombiano de atención, diagnóstico y manejo de infección por SARS-COV-2/COVID-19 en establecimientos de atención de la salud. Recomendaciones basadas en el consenso de expertos e informadas en la evidencia. *Asociación Colombiana de Infectología. Infectio* [Internet]. 2020; 24 (3): 1-153. Disponible en: <https://www.revistainfectio.org/index.php/infectio/article/view/851/946>
- Tiago H, de Souza JAN. Clinical manifestations of children with COVID-19: a systematic review Tiago H. de Souza. *meRxiv* [Internet]. 2020. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.01.20049833v2.full.pdf>

9. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Mil Med Res* [Internet]. 2020; 7 (1): 11. Available from: <https://mmrjournal.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s40779-020-00240-0>
10. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z. Epidemiology of COVID-19 Among children in China. *Pediatrics* [Internet]. 2020; 145: e20200702. Available from: <https://pediatrics.aappublications.org/content/pediatrics/early/2020/03/16/peds.2020-0702.1.full.pdf>
11. Secretaría de Salud Federal. Aviso epidemiológico. Enfermedad COVID-19 por SARS-CoV-2 [Internet]. 2020. Disponible en: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/541794/AE_Enfermedad_COVID-19_SARS-CoV-2_2020.03.17.pdf
12. Bagheri SHR, Asghari AM, Farhadi M, Shamshiri AR, Kabir A, Kamrava SK et al. Coincidence of COVID-19 epidemic and olfactory dysfunction outbreak. *medRxiv* [Internet]. 2020. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.23.20041889v1.full.pdf>
13. Mao L, Wang M, Chen S, He Q, Chang J, Hong C et al. Neurological manifestations of hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study. *medRxiv* [Internet]. 2020. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.22.20026500v1.full.pdf+html>
14. World Health Organization. Global surveillance for human infection with coronavirus disease (COVID-19) [Internet]. Interim Guidance. 2020. pp. 27-29. Available from: [https://www.who.int/publications-detail/global-surveillance-for-human-infection-with-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/publications-detail/global-surveillance-for-human-infection-with-novel-coronavirus-(2019-ncov))
15. Xia W, Shao J, Guo Y, Peng X, Li Z, Hu D. Clinical and CT features in pediatric patients with COVID-19 infection: different points from adults. *Pediatr Pulmonol* [Internet]. 2020; 55 (5): 1169-1174. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/ppul.24718>
16. Yoon SH, Lee KH, Kim JY, Lee YK, Ko H, Kim KH et al. Chest radiographic and ct findings of the 2019 novel coronavirus disease (Covid-19): analysis of nine patients treated in Korea. *Korean J Radiol* [Internet]. 2020; 21 (4): 498-504. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7082662/pdf/kjr-21-494.pdf>
17. Dirección General de Epidemiología. Lineamiento estandarizado para la vigilancia epidemiológica y por laboratorios de COVID-19 [Internet]. Secretaría de Salud Gobierno de México. 2020. pp. 1-58. Disponible en: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/537944/Lineamiento_COVID-19_2020.02.27.pdf
18. Calvo Rey M, García-López Hortelano J, Tomás Ramos F, Baquero Navarro M. Documento de manejo clínico del paciente pediátrico con infección por SARS-CoV-2. Extracto del Documento de Manejo Clínico del Ministerio de Sanidad Redactores pertenecientes a la Asociación Española de Pediatría (AEP): Sociedad Española de Infectología Pediátrica [Internet]. 2020. pp. 1-17. Disponible en: https://www.analesdepediatria.org/contenidos/pdf/Recomendaciones_pediaticas_Covid1.pdf
19. World Health Organization (WHO). Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected. 2020. Available from: [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected)
20. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, Agus MSD, Flori HR, Inwald DP et al. Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children. *Pediatr Crit Care Med*. 2020; 21 (2): e52-e106.
21. Calvo C, García López-Hortelano M, De Carlos Vicente JC, Vázquez Martínez JL y Grupo de trabajo de la Asociación Española de Pediatría. Recomendaciones sobre el manejo clínico de la infección por el «nuevo coronavirus» SARS-CoV2. Grupo de trabajo de la Asociación Española de Pediatría (AEP). *An Pediatr (Barc)* [Internet]. 2020; 92 (4): 241.e1-241.e11. Disponible en: <https://www.analesdepediatria.org/es-pdf-S169540332030076X>
22. Fang Y, Han Y, Feng Z, Sun L, Ren X, Wang H et al. A comparative-descriptive analysis of clinical characteristics in 2019-Coronavirus-infected children and adults. *J Med Virol*. 2020; 10.1002/jmv.25835.
23. Yang P, Liu P, Li D, Zhao D. Corona virus disease 2019, a growing threat to children? *J Infect* [Internet]. 2020; 80 (6): 671-693. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7125808/pdf/main.pdf>
24. Al-Tawfiq JA, Memish ZA. Diagnosis of SARS-CoV-2 infection based on CT scan vs RT-PCR: reflecting on experience from MERS-CoV. *J Hosp Infect* [Internet]. 2020; 105 (2): 154-155. Available from: <https://www.journalofhospitalinfection.com/action/showPdf?pii=S0195-6701%2820%2930100-6>
25. Brodin P. Why is COVID-19 so mild in children? *Acta Paediatr*. 2020; 109 (6): 1082-1083.
26. Yonker LM, Shen K, Kinane TB. Lessons unfolding from pediatric cases of COVID-19 disease caused by SARS-CoV-2 infection. *Pediatr Pulmonol* [Internet]. 2020; 55: 1085-1086. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/ppul.24748>
27. Choi SH, Kim HW, Kang JM, Kim DH, Cho EY. Epidemiology and clinical features of coronavirus disease 2019 in children. *Clin Exp Pediatr* [Internet]. 2020; 63 (4): 125-132. Available from: <https://www.e-cep.org/upload/pdf/cep-2020-00535.pdf>
28. Haggmann SHF. COVID-19 in children: More than meets the eye. *Travel Med Infect Dis* [Internet]. 2020; 34: 101649. Available from: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1477893920301174?token=02C6232597CD9CEBEE34B8C157D80B678BDEA668612C0C634C2715A817AAD080B09CB1491E1B9BEF99F72872F4A5E1A1>
29. Zhu L, Wang J, Huang R, Liu L, Zhao H, Wu C. Clinical characteristics of a case series of children with coronavirus disease 2019. *Pediatr Pulmonol*. 2020; 55 (6): 1430-1432.
30. She J, Liu L, Liu W. COVID-19 epidemic: disease characteristics in children. *J Med Virol* [Internet]. 2020; 92 (7): 747-754. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/jmv.25807>
31. Qiu H, Wu J, Hong L, Luo Y, Song Q, Chen D. Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2020; 20 (6): C 689-696.
32. CDC COVID-19 Response Team. Coronavirus Disease 2019 in Children - United States, February 12-April 2, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020; 69 (14): 422-426.
33. Kolifarhood G, Aghaali M, Mozafar Saadati H et al. Epidemiological and clinical aspects of COVID-19; a

- narrative review. Arch Acad Emerg Med [Internet]. 2020; 8 (1): e41. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7117787/pdf/aaem-8-e41.pdf>
34. Lu X, Zhang L, Du H et al. SARS-CoV-2 infection in children. N Engl J Med [Internet]. 2020; 382 (17): 1663-1665. Available from: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMc2005073>
 35. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, Horoi M, Le Bon SD, 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 [Internet]. 2020; 277 (8): 2251-2261. Available from: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00405-020-05965-1.pdf>
 36. Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, evaluation, and treatment of coronavirus (COVID-19). In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>
 37. Chen N, Zhou M, Dong X et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet [Internet]. 2020; 395 (10223): 507-513. Available from: <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S0140-6736%2820%2930211-7>
 38. Li SR, Tang ZJ, Li ZH, Liu X. Searching therapeutic strategy of new coronavirus pneumonia from angiotensin-converting enzyme 2: the target of COVID-19 and SARS-CoV. Eur J Clin Microbiol Infect Dis [Internet]. 2020; 39 (6): 1021-1026. Available from: https://www.unboundmedicine.com/medline/citation/32285293/Searching_therapeutic_strategy_of_new_coronavirus_pneumonia_from_angiotensin_converting_enzyme_2:_the_target_of_COVID_19_and_SARS_CoV_
 39. Wang Y, Wang Y, Chen Y, Qin Q. Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19) implicate special control measures. J Med Virol [Internet]. 2020; 92 (6): 568-576. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/jmv.25748>
 40. Rivero KN, Araneda KP, Astorga KE, Améstica KM, Cruces P. Síndrome de distrés respiratorio agudo en pediatría. Neumol Pediatr. 2016; 11 (4): 168-174.
 41. Goh KJ, Choong MC, Cheong EH, Kalimuddin S, Duu Wen S, Phua GC et al. Rapid progression to acute respiratory distress syndrome: review of current understanding of critical illness from COVID-19 infection. Ann Acad Med Singap. 2020; 49 (3): 108-118.
 42. Wong SH, Lui RN, Sung JJ. Covid-19 and the digestive system. J Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2020; 35 (5): 744-748. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/jgh.15047>
 43. D'Amico F, Baumgart DC, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Diarrhea during COVID-19 infection: pathogenesis, epidemiology, prevention, and management. Clin Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2020; 18 (8): 1663-1672. Available from: [https://www.cghjournal.org/article/S1542-3565\(20\)30481-X/pdf](https://www.cghjournal.org/article/S1542-3565(20)30481-X/pdf)
 44. Gao QY, Chen YX, Fang JY. 2019 Novel coronavirus infection and gastrointestinal tract. J Dig Dis [Internet]. 2020; 21 (3): 125-126. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/1751-2980.12851?casa_token=QDEP-vw1IBIAAAAA:bYzUxaVnF52Jh-pWrXtT3Lriw5iwfcCD-RvVwnbMR594ugg83VEM3lyMvmx8Hbv0O3CEH2ruv-U79As
 45. Gastrointestinal manifestations of SARS-CoV-2 infection and virus load in fecal samples from a Hong Kong cohort: systematic review and meta-analysis. Gastroenterology [Internet]. 2020; 159 (1): 81-95. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.03.065>
 46. Lee IC, Huo TI, Huang YH. Gastrointestinal and liver manifestations in patients with COVID-19. J Chin Med Assoc [Internet]. 2020; 83 (6): 521-523. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7176263/pdf/ca9-publish-ahead-of-print-10.1097.jcma.0000000000000319.pdf>
 47. Xu XW, Wu XX, Jiang XG, Xu KJ, Ying LJ, Ma CL et al. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series. BMJ. 2020; 368: m606.
 48. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. JAMA. 2020; 323 (11): 1061-1069.
 49. Riddle MS, Dupont HL, Connor BA. ACG clinical guideline: diagnosis, treatment, and prevention of acute diarrheal infections in adults. Am J Gastroenterol. 2016; 111 (5): 602-622.
 50. Xiao F, Tang M, Zheng X, Liu Y, Li X, Shan H. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. Gastroenterology [Internet]. 2020; 158 (6): 1831-1833.e3. Available from: [https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(20\)30282-1/pdf?referrer=https%3A%2F%2Fwww.ncbi.nlm.nih.gov%2F](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(20)30282-1/pdf?referrer=https%3A%2F%2Fwww.ncbi.nlm.nih.gov%2F)
 51. 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 [Internet]. 2020; 115 (6): 942-946. Available from: https://journals.lww.com/ajg/Documents/COVID19_Carvalho_et_al_AJG_Preproof.pdf
 52. Li LY, Wu W, Chen S, Gu JW, Li XL, Song HJ et al. Digestive system involvement of novel coronavirus infection: Prevention and control infection from a gastroenterology perspective. J Dig Dis [Internet]. 2020; 21 (4): 199-204. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/1751-2980.12862?casa_token=8CDzcyGwpeYAAAAA:TNgtBh4GDEhviLZpm8YD_2M9PxunschMsUR781B6hsggyoWCdxHU-dtxSAsL402yl_C3i9U61Q9kx5l
 53. Gu J, Han B, Wang J. COVID-19: gastrointestinal manifestations and potential fecal-oral transmission. Gastroenterology [Internet]. 2020; 158 (6): 1518-1519. Available from: [https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(20\)30281-X/pdf](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(20)30281-X/pdf)
 54. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN et al. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. N Engl J Med [Internet]. 2020; 382 (16): 1564-1567. Available from: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMc2004973>
 55. Li R, Pei S, Chen B, Song Y, Zhang T, Yang W et al. Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (SARS-CoV-2). Science [Internet]. 2020; 368 (6490): 489-493. Available from:

- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7164387/pdf/abb3221.pdf>
56. Chau TN, Lee KC, Yao H, Tsang TY, Chow TC, Yeung YC et al. SARS-associated viral hepatitis caused by a novel coronavirus: report of three cases. *Hepatology*. 2004; 39 (2): 302-310.
 57. Zhang Y, Zheng L, Liu L, Zhao M, Xiao J, Zhao Q. Liver impairment in COVID-19 patients: a retrospective analysis of 115 cases from a single centre in Wuhan city, China. *Liver Int* [Internet]. 2020; 40 (9): 2095-2103. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/liv.14455?casa_token=3lXSe_TZRCUAAAAA:oQPbgM4m4M6lKud8a-SjtUNu0KG25hbb_luey8sF4XGpHUCYcN7qei3QpA_GLP5c2z0LePzSOJNh5j8
 58. Chai X, Hu L, Zhang Y et al. Specific ACE2 expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019-ncov infection. *bioRxiv* [Internet]. 2020. Available from: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.02.03.931766v1.full.pdf>
 59. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L et al. Kidney impairment is associated with in-hospital death of COVID-19 patients. *Kidney Int* [Internet]. 2020; 97: 829-838. Available from: [https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538\(20\)30255-6/pdf](https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538(20)30255-6/pdf)
 60. Mou H, Raj VS, van Kuppeveld FJM, Rottier PJM, Haagmans BL, Bosch BJ. The receptor binding domain of the new middle east respiratory syndrome coronavirus maps to a 231-residue region in the spike protein that efficiently elicits neutralizing antibodies. *J Virol*. 2013; 87 (16): 9379-9383.
 61. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with Covid-19. *N Engl J Med* [Internet]. 2020; 382 (17): 1653-1659. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7121452/pdf/NEJMs2005760.pdf>
 62. Liu Z, Xiao X, Wei X, Li J, Yang J, Tan H et al. Composition and divergence of coronavirus spike proteins and host ACE2 receptors predict potential intermediate hosts of SARS-CoV-2. *J Med Virol*. 2020; 92 (6): 595-601.
 63. Naicker S, Yang CW, Hwang SJ, Liu BC, Chen JH, Jha V. The novel coronavirus 2019 epidemic and kidneys. *Kidney Int*. 2020; 97 (5): 824-828.
 64. Perico L, Benigni A, Remuzzi G. Should COVID-19 concern nephrologists? Why and to what extent? The emerging impasse of angiotensin blockade. *Nephron*. 2020; 144 (5): 213-221.
 65. Larsen CP, Bourne TD, Wilson JD, Saqqa O, Sharshir MA. Collapsing glomerulopathy in a patient with COVID-19. *Kidney Int Rep* [Internet]. 2020; 5 (6): 935-939. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7142700/>
 66. Henry BM, Lippi G. Chronic kidney disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *Int Urol Nephrol*. 2020; 52 (6): 1193-1194.
 67. Betjes MG. Immune cell dysfunction and inflammation in end-stage renal disease. *Nat Rev Nephrol*. 2013; 9 (5): 255-265.
 68. Vanmassenhove J, Kielstein J, Jörres A, Biesen WV. Management of patients at risk of acute kidney injury. *Lancet*. 2017; 389 (10084): 2139-2151.
 69. Li Z, Wu M, Yao J, Guo J, Liao X, Song S et al. Caution on kidney dysfunctions of COVID-19 patients. *medRxiv*. 2020.
 70. Ronco C, Reis T, De Rosa S. Coronavirus epidemic and extracorporeal therapies in intensive care: si vis pacem para bellum. *Blood Purif* [Internet]. 2020; 49 (3): 255-258. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7179535/pdf/bpu-0049-0001.pdf>
 71. Sociedad Chilena de Medicina. Recomendaciones para el uso de terapias farmacológicas contra COVID-19 [Internet]. 2020. Disponible en: <http://www.colegiomedico.cl/wp-content/uploads/2020/03/Consolidacion-Terapia-COVID-19-FINAL.pdf.pdf.pdf>
 72. Basile C, Combe C, Pizzarelli F, Covic A, Davenport A, Kanbay M et al. Recommendations for the prevention, mitigation and containment of the emerging SARS-CoV-2 (COVID-19) pandemic in haemodialysis centres. *Nephrol Dial Transplant*. 2020; 35 (5): 737-741.
 73. Ikizler TA. COVID-19 and dialysis units: what do we know now and what should we do? *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2020; 76 (1): 1-3. Available from: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0272638620306089?token=E5F4A8BE5C5F6B85B9C2C2133192DC96FCF7D36C10E5AEB67812FA050D6CCF4EBCE4BAD34B79B6BCA3E7A253FB1CF011>
 74. Leading European Nephrology. COVID-19 news and information [Internet]. 2020. Available from: <https://www.era-edta.org/en/covid-19-news-and-information/>
 75. American Society of Transplantation. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Frequently asked questions from transplant candidates and recipients [Internet]. 2020. Available from: <https://www.myast.org/coronavirus-disease-2019-covid-19-frequently-asked-questions-transplant-candidates-and-recipients#>
 76. Zheng Y, Lai W. Dermatology staff participate in fight against Covid-19 in China. *J Eur Acad Dermatol Venereol* [Internet]. 2020; 34 (5): e210-e211. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/jdv.16390?casa_token=nylN2hVTm8AAAAA:GxAxV6wGLvOpUOHnK-vaHKsSONE4DYrAn0KqQcKzBiSc5RQ4CiM3KQf0BoovAyY8v1eDZGjVddsxcY
 77. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol* [Internet]. 2020; 34 (5): e212-e213. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/jdv.16387>
 78. Joob B, Wiwanitkit V. COVID-19 can present with a rash and be mistaken for dengue. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2020; 82 (5): e177. Available from: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0190962220304540?token=D1C915CCD23BA4D5191A289CF1953691F2A8B36B6D25C327DDD9D140BD5D7ED9209CF5F432EE32D1AC00C46EC68DFE6>
 79. Hoenig LJ, Pereira FA. Rash as a clinical manifestation of COVID-19 photographs of a patient. *Clin Dermatol* [Internet]. 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2020.04.001>
 80. Mazzotta F, Troccoli T. Acute acro-ischemia in the child at the time of COVID-19. *Eur J Pediatr Dermatol* [Internet]. 2020; 30 (2): 71-74.
 81. Manalo IF, Smith MK, Cheeley J, Jacobs R. A dermatologic manifestation of COVID-19: transient livedo reticularis. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2020; 83 (2): 700. Available from: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0190962220305582?token=26A7BF1E096BE97BC24613ED38B34F5A07515905FB57EF7E36DB88C0EC03DCC91FBC106A772ECF3B9EF5EE6C2841BCF9>
 82. Zhang Y, Cao W, Xiao M, Li YJ, Yang Y, Zhao J et al. Clinical and coagulation characteristics of 7 patients

- infection and ischemic stroke. *Stroke* [Internet]. 2020; 51 (7): e124-e127. Available from: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.030153>
108. McAbee GN, Brosgol Y, Pavlakis S, Agha R, Gaffoor M. Encephalitis associated with COVID-19 infection in an 11 year-old child. *Pediatric Neurology*. Brooklyn, NY: Elsevier Inc.; 2020.
 109. Moriguchi T, Harii N, Goto J, Harada D, Sugawara H. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2020; 94: 55-58. Available from: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1201971220301958?token=760D84E8F46C05B842665DCBEF1567F3422C8FA0A970B6187A8D88778E7971007E451A6E2C93D0CBB7484F73CE96403A>
 110. Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel S, Griffith B. COVID-19-associated acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy: imaging features. *Radiology* [Internet]. 2020; 296 (2): E119-E120. Available from: <https://pubs.rsna.org/doi/pdf/10.1148/radiol.2020201187>
 111. Sociedad Colombiana de Pediatría. Complicaciones neurológicas por COVID-19, en niños de Colombia [Internet]. 2020. Disponible en: <https://scp.com.co/wp-content/uploads/2020/04/comunicado-SCP-ASCONI-COVID19.pdf>
 112. Finsterer J, Stollberger C. Causes of hypogeusia/hyposmia in SARS-CoV2 infected patients. *J Med Virol* [Internet]. 2020; 10.1002/jmv.25903. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/jmv.25903>
 113. Cheng JL, Huang C, Zhang GJ, Liu DW, Li P, Lu CY et al. Epidemiological characteristics of novel coronavirus pneumonia in Henan. *Chinese J Tuberc Respir Dis* [Internet]. 2020; 1 (0): E027. Available from: <http://rs.yiigle.com/yufabiao/1183298.htm>
 114. Jin M, Tong Q. Rhabdomyolysis as potential late complication associated with COVID-19. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2020; 26 (7): 1618-1620. Available from: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/26/7/20-0445_article
 115. Zhao H, Shen D, Zhou H, Liu J, Chen S. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? *Lancet Neurol* [Internet]. 2020; 19 (5): 383-384. Available from: <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S1474-4422%2820%2930109-5>
 116. Atri D, Siddiqi HK, Lang JP, Nauffal V, Morrow DA, Bohula EA. COVID-19 for the cardiologist: basic virology, epidemiology, cardiac manifestations, and potential therapeutic strategies. *JACC Basic Transl Sci* [Internet]. 2020; 5 (5): 518-536. Available from: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S2452302X20301571?token=749958327A5BD0A6700579CE08B5F80691AA4E668BB489B346FECEBEE64C7D9DA09B7A2D9123C8550A5A4A6A36266B38>
 117. Lala A, Johnson KW, Januzzi JL, Russak AJ, Paranjpe I, Richter F et al. Prevalence and impact of myocardial injury in patients hospitalized with COVID-19 infection. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2020; 76 (5): 533-546. Available from: <https://www.onlinejacc.org/content/accj/early/2020/06/08/jacc.2020.06.007.full.pdf>
 118. Tavazzi G, Pellegrini C, Maurelli M, Belliato M, Sciutti F, Bottazzi A et al. Myocardial localization of coronavirus in COVID-19 cardiogenic shock. *Eur J Heart Fail* [Internet]. 2020; 22 (5): 911-915. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/ejhf.1828>
 119. Ho JS, Tambyah PA, Ho AF, Chan MY, Sia CH. Effect of coronavirus infection on the human heart: A scoping review. *Eur J Prev Cardiol* [Internet]. 2020; 27 (11): 1136-1148. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/2047487320925965>
 120. Xiong TY, Redwood S, Prendergast B, Chen M. Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications. *Eur Heart J* [Internet]. 2020; 41 (19): 1798-1800. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa231
 121. Cosyns B, Lochy S, Luchian ML, Gimelli A, Pontone G, Allard SD et al. The role of cardiovascular imaging for myocardial injury in hospitalized COVID-19 patients. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2020; 21 (7): 709-714.
 122. Chen C, Zhou Y, Wang DW. SARS-CoV-2: a potential novel etiology of fulminant myocarditis. *Herz*. 2020; 45 (3): 230-232.
 123. Guzik TJ, Mohiddin SA, Dimarco A, Patel V, Savvatis K, Marelli-Berg FM et al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovasc Res* [Internet]. 2020; 116 (10): C1666-1687. Available from: DOI: 10.1093/cvr/cvaa106
 124. Sanna G, Serrau G, Bassareo PP, Neroni P, Fanos V, Marcialis MA. Children's heart and COVID-19: Up-to-date evidence in the form of a systematic review. *Eur J Pediatr* [Internet]. 2020; 179 (7): 1079-1087. Available from: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00431-020-03699-0.pdf>
 125. Barker PCA, Lewin MB, Donofrio MT et al. Specific considerations for pediatric, fetal, and congenital heart disease patients and echocardiography service providers during the 2019 novel coronavirus outbreak: council on pediatric and congenital heart disease supplement to the statement of the american society of echocardiography: endorsed by the Society of Pediatric Echocardiography and the Fetal Heart Society. *J Am Soc Echocardiogr* [Internet]. 2020; 33 (6): 658-665. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7144602/pdf/main.pdf>
 126. Belhadjer Z, Méot M, Bajolle F et al. Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the context of global SARS-CoV-2 pandemic. *Circulation* [Internet]. 2020; 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048360. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/pdf/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048360>
 127. Cheung EW, Zachariah P, Gorelik M, Boneparth A, Kernie SG, Orange JS et al. Multisystem inflammatory syndrome related to COVID-19 in previously healthy children and adolescents in New York City. *JAMA* [Internet]. 2020; 324 (3): 294-296. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2767207>
 128. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, Kaforou M, Jones CE, Shah P et al. Clinical characteristics of 58 children with a pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2. *JAMA* [Internet]. 2020; 324 (3): 259-269. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2767209>
 129. Son MBF. Pediatric inflammatory syndrome temporally related to covid-19. *BMJ* [Internet]. 2020; 369: m2123. Available from: <https://www.bmj.com/content/bmj/369/bmj.m2123.full.pdf>

Correspondencia:

Dra. Rosangela Del Razo Rodríguez

E-mail: rosangelarr@yahoo.com