

Estado: El preprint ha sido enviado para publicación en revista

Manifestaciones extra pulmonares COVID-19 en pediatría: reporte tres casos Hospital Edgardo Rebagliati Martins - Perú

Jesus Dominguez, Matilde Estupiñan, Raquel Garcés- Ghilardi, Giancarlo Alvarado-Gamarra, Angie Stapleton , Ricardo Seminario , Patricia Pajuelo , Giuliana Reyes , Olga del Aguila

DOI: 10.1590/SciELOPreprints.1163

Este preprint fue presentado bajo las siguientes condiciones:

- Los autores declaran que son conscientes de que son los únicos responsables del contenido del preprint y que el depósito en SciELO Preprints no significa ningún compromiso por parte de SciELO, excepto su preservación y difusión.
- Los autores declaran que la investigación que dio origen al manuscrito siguió buenas prácticas éticas y que las aprobaciones necesarias de los comités de ética de investigación se describen en el manuscrito, cuando corresponda.
- Los autores declaran que se obtuvieron los términos necesarios del consentimiento libre e informado de los participantes o pacientes en la investigación y se describen en el manuscrito, cuando corresponde.
- Los autores declaran que la preparación del manuscrito siguió las normas éticas de comunicación científica.
- Los autores declaran que el manuscrito no fue depositado y/o previamente puesto a disposición en otro servidor de preprints.
- El autor que presenta declara que todos los autores responsables de la preparación del manuscrito están de acuerdo con este depósito.
- Los autores declaran que en el caso de que este manuscrito haya sido enviado previamente a una revista y esté siendo evaluado, han recibido el consentimiento de la revista para realizar el depósito en el servidor de SciELO Preprints.
- Los autores declaran que si el manuscrito se publicará en el servidor SciELO Preprints, estará disponible bajo licencia [Creative Commons CC-BY](#).
- El manuscrito depositado está en formato PDF.
- El autor que hace el envío declara que las contribuciones de todos los autores están incluidas en el manuscrito.
- Si el manuscrito está siendo revisado y publicado por una revista, los autores declaran que han recibido autorización de la revista para hacer este depósito.

Enviado en (AAAA-MM-DD): 2020-08-30

Postado en (AAAA-MM-DD): 2020-09-14

Manifestaciones extra pulmonares COVID-19 en pediatría: reporte tres casos Hospital Edgardo Rebagliati Martins - Perú

Extra pulmonary COVID-19 manifestations in pediatrics: report of three cases Hospital Edgardo Rebagliati Martins - Peru

Jesús Domínguez MD^{1,2}, Giancarlo Alvarado MD¹, Olguita del Aguila MD^{1,3}, Ricardo Seminario MD¹, Angie Stapleton MD¹, Patricia Pajuelo MD¹, Giuliana Reyes MD¹, Raquel Garcés MD¹, Matilde Estupiñán MD¹.

1 Pediatric department, Hospital Edgardo Rebagliati Martins, Lima Perú.

2 Pediatric intensivist, Hospital Emergencias de Villa El Salvador, Lima Perú.

3 Pediatric infectologist, Hospital Edgardo Rebagliati Martins, Lima Perú.

Resumen: El objetivo de este trabajo fue presentar una serie de casos de COVID-19 con manifestaciones extra pulmonares atípicas de la enfermedad. Los casos fueron evaluados por un equipo interdisciplinario de personal de la salud del Departamento de Pediatría del Hospital Edgardo Rebagliati Martins, de pacientes pediátricos con Covid-19, posteriormente los datos fueron tomados de la historia clínica de cada paciente. Se evaluaron tres casos, con desenlace satisfactorio. La pandemia por SARS-CoV-2 cada día cobra más vidas, por lo que se hace necesario la descripción de casos y su diversa variedad de presentación extra pulmonar, con el fin de identificar oportunamente a los infectados y tomar medidas tanto terapéuticas como de prevención con el fin de evitar la propagación de la enfermedad y lograr su control.

Palabras claves: SARS-CoV-2; COVID-19; encefalitis, pancreatitis, pandemia (source: DeCS BIREME)

Abstract: The objective of this work was to present a series of COVID-19 cases with atypical extra-pulmonary manifestations of the disease. The cases were evaluated by an interdisciplinary team of health personnel from the Pediatric Department of the Edgardo Rebagliati Martins Hospital, of pediatric patients with Covid-19, later the data were taken from the clinical history of each patient. Three cases were evaluated, with a satisfactory outcome. The SARS-CoV-2 pandemic is claiming more lives every day, making it necessary to describe cases and their diverse variety of extra-pulmonary presentation, in order to timely identify those infected and take both therapeutic and preventive measures in order to prevent the spread of the disease and achieve its control.

Key words: SARS-CoV-2; COVID-19; encephalitis; pancreatitis; pandemics (source: DeCS BIREME).

Introducción:

El concepto de COVID-19 como enfermedad endotelial proporciona una imagen fisiopatológica unificadora de esta infección, y también proporciona un marco para una estrategia de tratamiento racional en un momento en que exista alguna evidencia para orientar nuestros intentos terapéuticos para afrontar esta novedosa pandemia. ⁽¹³⁾

Las complicaciones extra pulmonares se reconocen cada vez más en la pandemia de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). En estudios recientes, se ha encontrado que el SARS-CoV-2 causa daño cardíaco, renal, hepático y síntomas gastrointestinales además de lesiones pulmonares como SDRA. ⁽¹⁴⁾ Estos síntomas plantean la cuestión de un potencial invasivo en diversos órganos del SARS-CoV-2.

Las manifestaciones extra pulmonares como el compromiso pancreático por afectación del receptor SARS-CoV de la enzima 2 convertidora de angiotensina se expresó en gran medida en los islotes del páncreas, y la infección por el SARS-CoV causó daños en los islotes y diabetes aguda posterior. ⁽¹⁵⁾

Las manifestaciones neurológicas se clasifican en 3 categorías: Manifestaciones del sistema nervioso central (mareos, dolor de cabeza, alteración del conocimiento, enfermedad cerebrovascular aguda, ataxia y convulsiones). Manifestaciones del sistema nervioso periférico (alteraciones del gusto, del olfato, de la visión y dolor nervioso). Manifestaciones de lesiones de musculo esquelético.

El SARS-CoV-2 puede actuar sobre el sistema nervioso central al ser un virus neurotrópico infectando predominantemente neuronas en el tronco encefálico, donde se encuentran los núcleos asociados con el control cardiorrespiratorio pudiendo exacerbar o incluso provocar problemas respiratorios y neurológicos.⁽¹⁷⁾

A pesar de que la clínica respiratoria es la predominante en el COVID-19, ya se han reportado algunos estudios informando de las manifestaciones neurológicas secundarias a esta infección que afectan por lo menos al 36% de los pacientes, lo que justifica el potencial neurotrópico del virus.⁽¹⁶⁾

El proceso diagnóstico ante un cuadro clínico respiratorio está bien definido. Sin embargo, los problemas extrapulmonares como la afectación neurológica aún sigue siendo motivo de estudio.

Métodos:

Presentamos 3 casos de pacientes con infección COVID-19 de compromiso atípico tanto en su presentación como en su evolución clínica, con afectación respiratoria, gastrointestinal, neurológica y síndrome inflamatorio multisistémico que acudieron a nuestro hospital.

Los datos clínicos se extrajeron de registros médicos electrónicos y transcritos en la descripción de casos.

Descripción de casos:

Reportamos un escolar de 13 años, mestizo, varón con Covid-19, seis días antes de ingreso presenta cefalea frontal tipo opresivo de moderada intensidad, asociada a vómitos y fiebre. Posteriormente se agrega somnolencia y episodios de trastorno de sensorio, así como dificultad para la marcha. Niega convulsiones, síntomas respiratorios o gastrointestinales previos. Se realizó análisis de líquido cefalorraquídeo, cuyo resultado citológico y bioquímico compatible de etiología viral. (Tabla 1)

Antecedentes: Ninguno

Al ingreso prueba serológica covid-19: Inmunoglobulina G positivo. Seis días después prueba para covid-19: Inmunoglobulina M y G positivo.

Examen clínico: Frecuencia cardíaca 115 lpm, Frecuencia Respiratoria 22 rpm, Saturación oxígeno: 98% (FiO₂ 21%), temperatura: 38°C, peso (Kg): 75. Examen neurológico: EG 15/15, somnoliento, reactivo a estímulos, marcha atáxica con aumento de base de sustentación. Fuerza muscular miembros inferiores 4/5. No signos meníngeos.

Resonancia Cerebral (Fig. 1 y 2): Lesiones en sustancia blanca multifocales, hiperintensas en región frontal temporal derecha.

Evolución: Favorable, recibió tratamiento ceftriaxona 100miligramos/kg/d, aciclovir 1500miligramos/m²/d, manitol 0.5gramos/kg/dosis, pulsos de metilprednisolona 30miligramos/kg/dosis durante 5 días, alta a domicilio.

Diagnóstico Egreso: Encefalomiелitis diseminada aguda asociada a COVID-19.

Reportamos un paciente de 4 años con COVID-19, varón mestizo, un día antes del ingreso presenta desviación de la mirada de ojo izquierdo, debilidad muscular distal en miembros inferiores, ataxia.

Al examen clínico neurológico: patrón respiratorio adecuado, reflejo de tos y deglución presentes, reflejos rotulianos ausentes, fuerza muscular en miembros superiores conservados, fuerza muscular en miembros inferiores 1/5, paraparesia flácida en miembros inferiores, estrabismo externo monocular izquierdo, ataxia, glasgow 15. Se realizó análisis de líquido cefalorraquídeo, cuyo resultado citológico y bioquímico compatible con disociación proteínas citológica. (Tabla 1)

Antecedentes: ninguno, al ingreso prueba serológica COVID19: Inmunoglobulina G positivo.

Tomografía cerebral (Fig. 3): características normales.

Evolución favorable, recibió inmunoglobulina humana 400gramos/kg/dosis durante 5 días, con mejoría clínica. Estancia hospitalaria: 12 días, alta domiciliaria.

Diagnóstico Egreso: Síndrome Guillan Barre variante miller fisher, infección por COVID-19.

Reportamos un paciente de 9 años con COVID-19, varón mestizo, dos días al ingreso presenta dolor abdominal, asociado a náuseas, no diarrea, posteriormente se agrega vómitos persistentes e incremento de dolor abdominal.

ARTÍCULO ORIGINAL

REVISTA DE MEDICINA INTENSIVA Y CUIDADOS CRÍTICOS

Al ingreso Presión Arterial (mm Hg) 118/78 Frecuencia Cardiaca: 120 lpm Peso (Kg): 61 Frecuencia Respiratoria: 28 rpm Saturación: 97% (fio2 0.21%)

Paciente despierto, relacionado al entorno, fascie dolorosa, leve dificultad respiratoria con soporte oxigenatorio a 1litro/min. Tórax: murmullo vesicular pasa disminuido en ambas bases pulmonares, tiraje subcostal, polipneico. Abdomen: abundante panículo adiposo, distendido, depresible, poco blanda, doloroso a la palpación profunda. Residuo gástrico bilioso. A los dos días de ingreso presenta inestabilidad hemodinámica, ingresando a la unidad de terapia intensiva, posteriormente presenta evolución satisfactoria y se mantiene en unidad de cuidados intermedios hasta la fecha.

Antecedentes: Constipación medicado con laxantes.

Contacto COVID-19: Madre prueba serológica covid-19: Inmunoglobulina G positiva con sintomatología clínica.

Al ingreso prueba serológica Covid-19: Inmunoglobulina G positivo.

Ecografía abdominal: páncreas incrementado de tamaño, líquido libre 39 ml, esteatosis.

Tomografía pulmonar (Fig. 4): patrón en vidrio esmerilado en ambas bases de ambos campos pulmonares asociados a consolidación parenquimal y derrame pleural bilateral a predominio izquierdo, compatible con neumopatía viral por covid-19.

Tomografía abdominal (Fig. 6 y 7): Signos de pancreatitis necrotizante con colección necrótica aguda (según atlanta), pancreatitis Baltazar E con necrosis de aproximadamente 65%, índice de severidad alta de 10.

Quince días después control de tomografía pulmonar y abdominopelvico (Fig. 8 y 9): Hallazgos tomográficos muestran atelectasias laminares bibasales asociado a efusión pleural laminar, volumen de derrame pleural moderadamente disminuido en relación al control tomo grafico previo. Páncreas laminar por necrosis aproximadamente 85 - 90% el cual presenta colección peri pancreática con formación parcial de pared que realza el contraste el cual podría corresponder a incipiente pseudoquistes. Escaso líquido libre cavidad presente a nivel peri hepático.

Control radiografía pulmonar (Fig. 5): Derrame pleural bilateral, compromiso bilateral de patrón alveolo-intersticial.

Paciente con evolución tórpida, con dificultad respiratoria, febril, lesiones cutáneas, con marcadores inflamatorios para COVID en ascenso, requiriendo soporte oxigenatorio no invasivo con cánula de alto flujo a 15litros/min a Fio2 0.5 % aún en estancia hospitalaria. Recibió terapia de fluidos con solución fisiológica, vancomicina 60miligramos/kg/d, meropenem 120miligramos/kg/d, tramadol clorhidrato 1miligramos/kg/dosis, petidina clorhidrato 0.1 miligramos/kg/dosis, nutrición parenteral continua, soporte oxigenatorio no invasivo, transfusión de hemoderivados, soporte inotrópico, terapia con metilprednisolona a 1miligramo/kg/dosis por 5 días e inmunoglobulina 2gramos/kg/dosis total.

Diagnóstico: Insuficiencia respiratoria aguda, neumopatía por COVID 19, pancreatitis aguda con necrosis pancreática, MISC-C, obesidad.

Tabla 1: Estudio de líquido cefalorraquídeo al ingreso hospitalario

Variable	Paciente 1	Paciente 2
Aspecto	Transparente	Transparente
Color	Incoloro	Incoloro
Glucosa	52	66
Proteínas	42.8	34.7
Recuento Celular	40 cel/mm ³	5 cel/mm ³
Recuento Diferencial	MN 85% PMN 15%	
PCR ENTEROVIRUS, HERPES	NEGATIVO	NEGATIVO

ARTÍCULO ORIGINAL

REVISTA DE MEDICINA INTENSIVA Y CUIDADOS CRÍTICOS

Tabla 2: Exámenes auxiliares al ingreso hospitalario y evolución

Variable	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	
CREATININA (SUERO)		0.47	0.82	mg/dl
GLUCOSA		93.0	133.0	mg/dl
UREA (SUERO)		40.7	59.9	mg/dl
POTASIO EN SUERO		4.29	4.35	mmol/L
SODIO EN SUERO		135.0	134.0	mmol/L
CLORO		101.0	106.0	mmol/L
PROTEINAS TOTALES			5.63	g/dl
ALBUMINA		5.81	3.44	g/dl
TGO - TRANSAMINASA GLUTAM. O		35.0	97.0	U/L
TGP - TRANSAMINASA GLUTAM. P.		20.0	336.0	U/L
BILIRRUBINA TOTAL			0.72	mg/dl
BILIRRUBINA DIRECTA		0.10	0.36	mg/dl
BILIRRUBINA INDIRECTA		0.32	0.36	mg/dl
FOSFATASA ALCALINA		323	282	U/L
GLOBULINA		1.97	2.19	g/dl
TRIGLICERIDOS			74	mg/dl
COLESTEROL (SUERO)			148	mg/dl
HDL - COLESTEROL			53	mg/dl
VLDL - COLESTEROL			15	mg/dl
LDL - COLESTEROL			78	mg/dl
COLESTEROL TOTAL / HDL			3	
DIMERO D	3.2		2.93/ 15.5	ug/ml
TIEMPO DE PROTROMBINA		11.13	13.93/13.2	seg
TIEMPO DE TROMBOPLASTINA PARCIAL ACTIVAD		31.24	38.54/38.9	seg
TIEMPO DE TROMBINA		18.01	24.24	seg
FIBRINOGENO		364.74	501.88/402	mg/dl
GLOBULOS BLANCOS	9.52	7.61	30.67/9.13	K/ul
NEUTROFILOS%	62.8		84.7	%
EOSINOFILOS%	4.8		0.0	%
BASOFILOS %	0.6		0.2	%
LINFOCITOS%	20.9	49.4	4.8	%
HEMOGLOBINA	15	12.4	14.5/7.3	g / dl
HEMATOCRITO	42.9	39.2	47.5/23.6	%
HB CORPUSCULAR MEDIA			23.5	Pg
PLAQUETAS	329	342	362/56	K/ul
AMILASA			1511.0/73	U/L
CALCIO			8.90	mg/dl
CPK - CREATINFOSFOKINASA			58	U/L
DESHIDROGENASA LACTICA - DHL			386	U/L
FOSFORO			5.10	mg/dl
LIPASA			1197.0/73	U/L
PROTEINA C REACTIVA (PCR)	8.7	< 0.1	34.90/21.7	mg/dl
VELOCIDAD DE SEDIMENTACION			10.00	mm/hr
INR		0.98	1.27/1.2	
DOSAJE FERRITINA			124	ng/ml

ARTÍCULO ORIGINAL

REVISTA DE MEDICINA INTENSIVA Y CUIDADOS CRÍTICOS

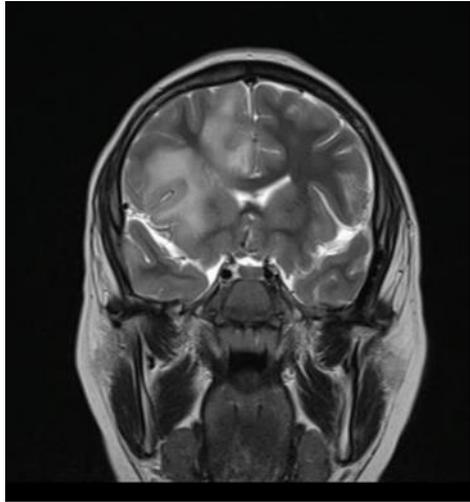


Figura 1: Resonancia cerebral

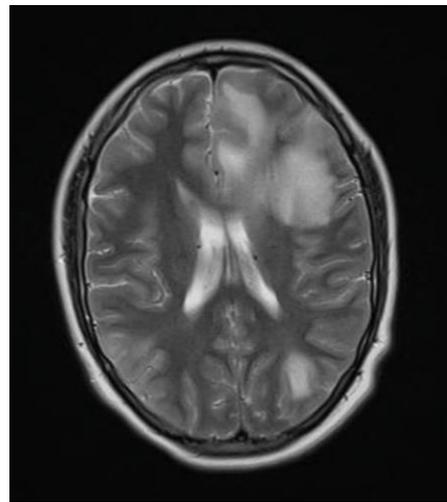


Figura 2: Resonancia cerebral

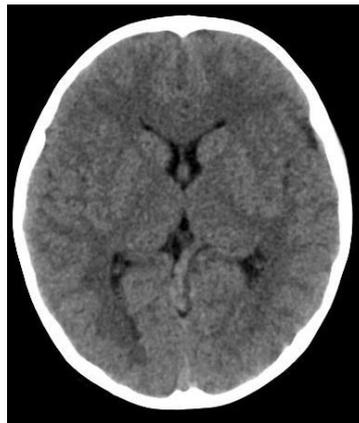


Figura 3: Tomografía cerebral

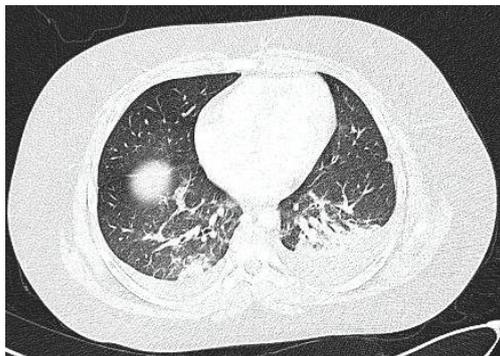


Figura 4: Tomografía pulmonar

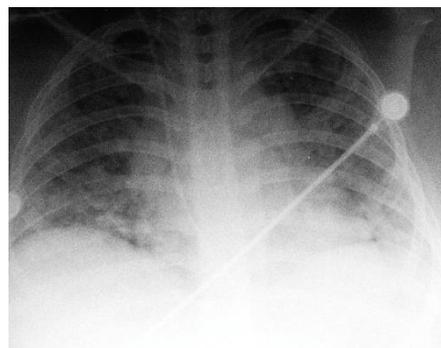


Figura 5: Radiografía tórax

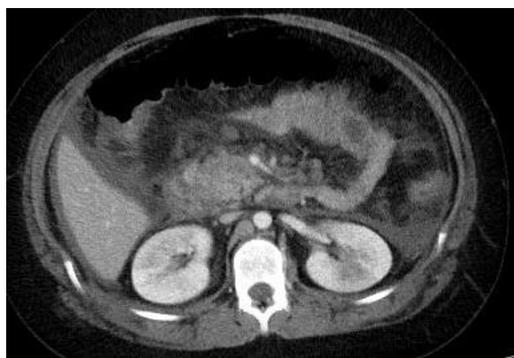


Figura 6: Tomografía abdominal

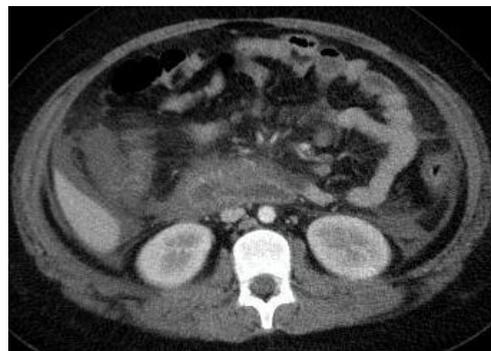


Figura 7: Tomografía abdominal

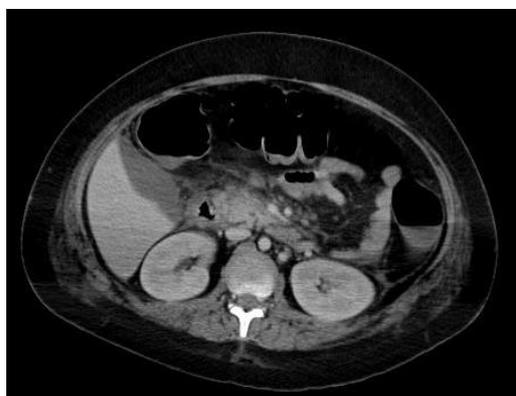


Figura 8: Tomografía abdomino pélvica



Figura 9: Tomografía abdomino pélvica

Discusión: La pandemia de COVID-19 ha tenido un efecto catastrófico en la salud mundial. ⁽⁸⁾ Los médicos necesitan una comprensión más precisa de las características clínicas de los niños con COVID-19. ⁽⁷⁾

Fan Wang, reporta patrones de lesión pancreática en pacientes con neumonía por COVID-19, y estos pueden estar relacionados con participación directa del virus al páncreas o de una enzima secundaria en el contexto de una enfermedad grave sin lesión pancreática sustancial. ⁽¹²⁾

La encefalitis viral, caracterizada por el desarrollo agudo de alteraciones de la conciencia, fiebre, cefalea, vómitos y convulsiones, fue demostrada en otros CoV. Recientemente se ha confirmado, mediante secuenciación genética, la presencia de SARS-CoV-2 en líquido cefalorraquídeo de pacientes con COVID-19. La expresión generalizada de ACE2 en el cerebro plantea la preocupación de que el SARS-CoV-2, de manera similar al SARS-CoV-1, tenga el potencial de infectar neuronas y células gliales en todo el sistema nervioso central. ⁽⁴⁾

Una pre impresión describe las manifestaciones neurológicas en el 36,4% de 214 pacientes con COVID-19 confirmado ⁽⁶⁾. Mientras que un mayor riesgo informado de enfermedad cerebrovascular se repitió en una pre impresión adicional. ⁽¹⁰⁾

De igual importancia se han considerado los reactantes de fase aguda y marcadores de inflamación correlacionándose con la gravedad de presentación del cuadro clínico, de tal forma que la elevación de PCR, leucocitosis, Dímero D, guardando relación con lo presentado en este reporte y su evolución. En cuanto a las imágenes cerebrales del primer caso se ha descrito hallazgos inespecíficos tales como lesiones hiperintensas multifocales en sustancia blanca, los cuales fueron hallazgos descritos en los casos reportados, los cuales condicionan morbimortalidad en los pacientes pediátricos con covid-19.

La encefalomiелitis diseminada aguda es un trastorno inflamatorio del sistema nervioso central. Los criterios diagnósticos uniformes para la encefalomiелitis aguda diseminada no existieron hasta que el Grupo de la Sociedad Internacional de Esclerosis Múltiple Pediátrica Internacional publicó las definiciones consensuadas por expertos en 2007, con actualizaciones en 2013. ^(1,2,3)

Finalmente, con respecto al manejo, actualmente múltiples fármacos se encuentran bajo ensayo clínico con el fin de determinar su efectividad frente a la infección por SARS-CoV-2, de tal manera que se ha propuesto el manejo neuroprotección y manejo convencional oportuno del tratamiento con pancreatitis aguda en los pacientes pediátricos según guías clínicas.

El debut neurológico de los pacientes pediátricos con covid-19, muestran una mortalidad elevada en relación con las manifestaciones extra neurológicas, por eso la importancia de la detección temprana y el manejo precoz de los pacientes.

Primer caso publicado de síndrome guillain barre fue en la ciudad de Jingzhou, en la provincia de Hubei, y la primera serie con cinco casos en Italia, pero en una serie de adultos, en nuestro caso se reporta en paciente pediátrico con COVID-19. ⁽¹¹⁾

La documentación precisa y específica de los síntomas neurológicos, las investigaciones clínicas, neurológicas y electrofisiológicas detalladas de los pacientes, los intentos de aislar el SARS-CoV-2 del líquido cefalorraquídeo y las autopsias de las víctimas de COVID-19 pueden aclarar el papel desempeñado por este virus en causar manifestaciones neurológicas. ⁽⁵⁾

Moriguchi T., describió el primer caso de meningitis / encefalitis asociada con SARS-CoV-2. Este caso muestra el potencial neuroinvasivo del virus y que no podemos excluir las infecciones por SARS-CoV-2 incluso si la prueba de RT-PCR para SARS-CoV-2 con la muestra nasofaríngea del paciente es negativa. ⁽⁹⁾

Conclusión: La pandemia por SARS-CoV-2 cada día cobra más vidas, por lo que se hace necesario la descripción de casos y su diversa variedad de presentación, con el fin de identificar oportunamente a los infectados y tomar medidas tanto terapéuticas con la finalidad de disminuir la mortalidad de los casos neurológicos y digestivos reportados. Las implicaciones extra pulmonares del COVID-19 ayudará a reconocer e intervenir en la morbilidad durante y después de la pandemia de 2020.

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICAS

1. J. Cole, E. Evans, M. Mwangi, S. Mar. Acute Disseminated Encephalomyelitis in Children: An Updated Review Based on Current Diagnostic Criteria. *Pediatric Neurology*. 2019; 100: 26-34. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2019.06.017.
2. S. E. Fridinger, G. Alper. Defining Encephalopathy in Acute Disseminated Encephalomyelitis. *J Child Neurol*. 2014; 29(6): 751-755. doi: 10.1177/0883073813489732.
3. Krupp LB, Tardieu M, Amato MP, et al. International pediatric multiple sclerosis study group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions. *Mult Scler*. 2013; 19: 1261-1267. doi: 10.1177 / 1352458513484547.
4. Zubair AS, McAlpine LS, Gardin T, Farhadian S, Kuruvilla DE, Spudich S. Neuropathogenesis and Neurologic Manifestations of the Coronaviruses in the Age of Coronavirus Disease 2019: A Review. *JAMA Neurol*. Published online May 29, 2020. doi:10.1001/jamaneurol.2020.2065.
5. Asadi-Pooya AA, Simani L. Central nervous system manifestations of COVID-19: A systematic review. *J Neuro Sci*. 2020 Jun;413:116832. doi:10.1016 / j.jns.2020.116832.
6. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* [Internet]. 2020 Apr 10 [cited 2020 May 26]; Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/2764549>
7. Wang Z, Zhou Q, Wang C, Shi Q, Lu S, Ma Y, et al. Clinical characteristics of children with COVID-19: a rapid review and meta-analysis. *Ann Transl Med* [Internet]. 2020 May [cited 2020 Jul 5];8(10). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7290619/>
8. Shekerdemian LS, Mahmood NR, Wolfe KK, Riggs BJ, Ross CE, McKiernan CA, et al. Characteristics and Outcomes of Children With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection Admitted to US and Canadian Pediatric Intensive Care Units. *JAMA Pediatr* [Internet]. 2020 May 11 [cited 2020 Jul 5]; Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/fullarticle/2766037>
9. Moriguchi T, Harii N, Goto J, Harada D, Sugawara H, Takamino J, et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int J Infect Dis*. 2020 May 1;94:55–8. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.062>.
10. Li Y, Wang M, Zhou Y, Chang J, Xian Y, Mao L, et al. Acute Cerebrovascular Disease Following COVID-19: A Single Center, Retrospective, Observational Study. *SSRN Electron J*. 2020 Jan 1. <http://dx.doi.org/10.1136/svn-2020-000431>.
11. Esteban Molina, M. Mata Martínez. Guillain-Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2 infection. doi: 10.1016/j.medin.2020.04.015.
12. Fan Wang, Haizhou Wang, Junli Fan, Yongxi Zhang. Pancreatic Injury Patterns in Patients With Coronavirus Disease 19 Pneumonia. *Gastroenterology* 2020; 159:367–370. doi: 10.1053 / j.gastro.2020.03.055.

ARTÍCULO ORIGINAL

REVISTA DE MEDICINA INTENSIVA Y CUIDADOS CRÍTICOS

13. Peter Libby and Thomas Luscher, COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. *European Heart Journal* (2020) 41, 3038–3044. doi:10.1093/eurheartj/ehaa623.
14. Xu B, Kraemer M. Open access epidemiological data from the COVID-19 outbreak. *Lancet Infect Dis* 2020. doi: 10.1016 / S1473-3099 (20) 30119-5.
15. Yang JK, et al. *Acta Diabetol* 2010;47:193–199. doi: 10.1007 / s00592-009-0109-4
16. A.M. Baig, A. Khaleeq, U. Ali, H. Syeda. Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. *ACS Chem Neurosci.*, 11 (2020), pp. 995-998. doi: 10.1021/acchemneuro.0c00122.
17. Steardo L, Steardo L Jr, Zorec R, Verkhatsky A. Neuroinfection may contribute to pathophysiology and clinical manifestations of COVID-19. *Acta Physiol (Oxf)*. 2020 Jul;229(3):e13473. doi: 10.1111 / apha.13473.