

Factores clínicos gastrointestinales como expresión fenotípica de COVID-19. Revisión bibliográfica.

Gastrointestinal clinical factors as phenotypic expression of COVID-19. Bibliographic review



Fernández Collahuazo Cristina Nataly¹, Idrovo Macancela Mayra Estefanía¹, Torres Arévalo Janina Tatiana¹, Encalada Torres Lorena Esperanza²

VOLUMEN 39 | N° 3 | DICIEMBRE 2021

FECHA DE RECEPCIÓN: 04/10/2021

FECHA DE APROBACIÓN: 08/12/2021

FECHA PUBLICACIÓN: 29/12/2021



1. Postgradista de la Universidad de Cuenca. Especialidad Medicina Interna. Cuenca - Ecuador

2. Universidad de Cuenca. Facultad de Ciencias Médicas. Docente - Investigadora. Cuenca - Ecuador

Revisión
Bibliográfica

Bibliographic
Review

<https://doi.org/10.18537/RFCM.39.03.08>

Correspondencia:
cristina.fernandezc@ucuenca.edu.ec

Dirección:
Av. Isabel la Católica y José Zorrilla

Código Postal:
010150

Teléfonos:
072880610 - 0995333441

Cuenca - Ecuador

RESUMEN

Introducción: la aparición del nuevo Síndrome Respiratorio Agudo Grave Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) o Enfermedad por Coronavirus de 2019 (COVID-19) y su rápida propagación generó una emergencia sanitaria mundial. Este virus afecta principalmente al sistema respiratorio, aunque también al tracto gastrointestinal.

Objetivo: identificar si las manifestaciones gastrointestinales secundarias a la infección por COVID-19 son una expresión fenotípica importante de esta patología.

Metodología: se realizó una búsqueda sistemática en revistas médicas científicas en las bases de datos: Scielo, PubMed, SpringerLink, Wiley Online Library, Scopus con los siguientes términos "Manifestaciones Gastrointestinales por COVID-19", "Síntomas gastrointestinales por SARS-CoV2", "Alteraciones gastrointestinales en COVID-19", publicados en inglés y español entre el año 2020 y 2021.

Resultados: los síntomas gastrointestinales más frecuentes fueron diarrea, náuseas, vómito, anorexia y dolor abdominal. La fisiopatología de las manifestaciones gastrointestinales depende de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) y la serina proteasa 2 transmembrana (TMPRSS2). La detección de ARN viral en heces como diagnóstico se ha verificado en el 53.4% de pacientes infectados, otros métodos descritos no son definitorios. Finalmente, el tratamiento de las manifestaciones gastrointestinales por COVID-19 es sintomático.

Conclusiones: los avances sobre epidemiología, patogénesis, características clínicas, medios de diagnóstico y tratamiento del COVID-19, evidencian que las manifestaciones gastrointestinales secundarias se presentan de forma y frecuencia variable, permitiendo enfrentarse a esta enfermedad epidémica de manera más efectiva.

Palabras clave: SARS-CoV-2, COVID-19, diarrea.

ABSTRACT

Introduction: the appearance of the new Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) or Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and its rapid spread, caused a worldwide health emergency. This virus mainly affects the respiratory system, but also the gastrointestinal tract.

Objective: to identify if the secondary gastrointestinal manifestations to COVID-19 infection are an important phenotypic expression of this pathology.

Methodology: a systematic search was carried out in scientific medical journals in the databases: Scielo, PubMed, SpringerLink, Wiley Online Library, Scopus with the following terms "Gastrointestinal manifestations due to COVID-19", "Gastrointestinal symptoms due to SARS-CoV2", "Gastrointestinal alterations in COVID-19", published in English and Spanish between 2020 and 2021.

Results: the most frequent gastrointestinal symptoms were diarrhea, nausea, vomiting, anorexia and abdominal pain. The physiopathology of gastrointestinal manifestations depends on angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) and transmembrane serine protease 2 (TMPRSS2). The detection of viral RNA in feces as a diagnosis has been detected in 53.4% of infected patients, other methods described are not definitive. Finally, the treatment of gastrointestinal manifestations due to COVID-19 is symptomatic.

Conclusions: the advances in the epidemiology, pathogenesis, clinical characteristics, means of diagnosis and treatment of COVID-19, show that secondary gastrointestinal manifestations occur in a manner and frequency variable, allowing to face this epidemic disease more effectively.

Key words: SARS-CoV-2, COVID-19, diarrhea.

INTRODUCCIÓN

Los coronavirus son virus de ARN monocatenario positivo, con nucleocápside envuelta, cuya característica principal son proyecciones en forma de espinas que se encuentran en su superficie, generan infecciones zoonóticas que van desde un resfriado común hasta patologías más graves incluidos el coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV)¹.

La COVID-19 emergió en diciembre de 2019 en China, como un grupo de casos de neumonía de etiología poco clara en personas que estuvieron expuestas en el mercado mayorista donde se comercializaban mariscos y animales vivos, tras investigaciones se evidenció similitud de más del 95% con el coronavirus del murciélago y más del 70% con el SARS-CoV². Los casos aumentaron significativamente con la particularidad de que la transmisión ocurre de persona a persona. Más tarde, se descubrió que era causado por un coronavirus llamado coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2). La enfermedad se extendió rápidamente por todo el mundo, convirtiéndose en una pandemia, y en lo que va del año, hay más de 244 millones de casos confirmados en el mundo con más de 4 millones de muertes^{3,4}.

Además de los síntomas respiratorios comunes, algunos pacientes con COVID-19 experimentan síntomas gastrointestinales (GI), como diarrea, náuseas, vómitos y pérdida de apetito. El SARS-CoV-2 podría infectar el tracto gastrointestinal a través de su receptor viral, la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) y hay cada vez más pruebas de una posible vía de transmisión fecal-oral. Por otro lado, existen múltiples anomalías en las enzimas hepáticas, la lesión puede ser inducida por fármacos, una reacción inflamatoria sistémica y una lesión por reperusión por hipoxia-isquemia⁵⁻⁷.

El propósito de esta revisión es identificar si las manifestaciones GI secundarias a la infección por la COVID-19 son una expresión fenotípica e importante de esta patología.

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura en revistas médicas científicas, con el objetivo de identificar y evaluar los artículos académicos con el

tema a tratar: “Manifestaciones Gastrointestinales por la COVID-19” publicados entre el año 2020 y 2021. Se utilizaron bases de datos: PubMed, SpringerLink, Scielo, Wiley Online Library, Scopus. Se emplearon los siguientes comandos “Gastrointestinal manifestations Covid 19”, “Manifestaciones Gastrointestinales por COVID-19” “síntomas gastrointestinales por SARS-CoV-2”, “Coronavirus SARS-CoV-2 y manifestaciones gastrointestinales”, “Alteraciones gastrointestinales en COVID-19”,

“gastrointestinal symptoms due to SARS-CoV-2”, “Coronaviruses and gastrointestinal symptoms”. Los resultados se limitaron a estudios escritos en inglés y español de libre acceso y se excluyeron las cartas a autores y la infección por COVID-19 descrita en niños. Una vez que se eliminaron los duplicados, la búsqueda identificó 532 citas, después de analizar el contenido y aplicando los criterios de inclusión y exclusión, se seleccionaron trabajos relevantes para la presente revisión.

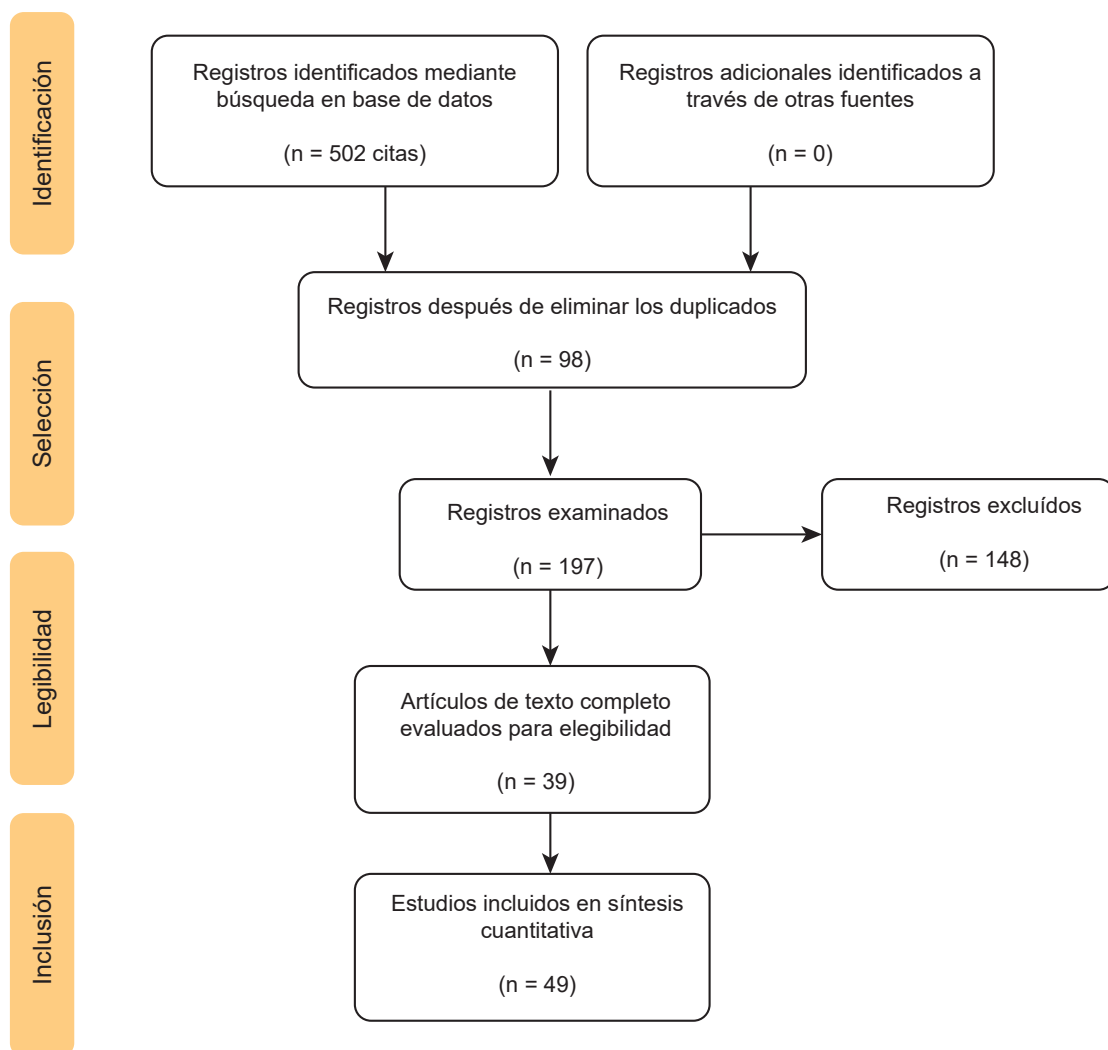


Figura N°1

Diagrama de flujo del diseño metodológico: flujo de información a través de las diferentes fases de una revisión sistemática. Adaptado de Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6 (7): e1000097.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Epidemiología de la sintomatología gastrointestinal en COVID-19

Se identificaron un total de 48 artículos que analizaron la experiencia clínica con la infección por la COVID-19 que reportaban la presencia de síntomas GI. Según un análisis multicéntrico en un estudio, trece artículos provenían de China, uno era de Singapur y uno de la Región Europea de la Organización Mundial de la Salud (OMS), juntos analizaron a un total de 2 800 pacientes. En general, la prevalencia de síntomas GI varió ampliamente del 3%-39.6%, específicamente 210 (7.5%) de los pacientes reportaron diarrea, 125 (4.5%) náuseas, 124 (4.4%) anorexia, 15 (0.5%) dolor abdominal, 9 (0.3%) eructos y reflujo, y 7 (0.25%) de los pacientes de un estudio reportaron una combinación de diversos síntomas, la distribución por sexo aparenta estar distribuida de forma equitativa⁸. La incidencia de lesión hepática se ha informado en el rango de 16% a 53% en varios estudios⁹.

En un estudio de Wang et al¹⁰ los pacientes que requirieron ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI) tenían la alanina aminotransferasa (ALT) elevada a 1.5 veces los niveles normales, el aspartato aminotransferasa (AST) estaba elevada a 1.8 veces los niveles normales y la bilirrubina total (BT) 1.2 veces los niveles normales. De manera similar, en un estudio de Huang et al¹¹ se informa que la ALT anormal (aumento de 1.8 veces), BT (aumento de 1.3 veces) y albúmina (disminución del 20%) fueron predictores significativos de ingreso en la UCI.

En un metaanálisis que incluyó estudios en diferentes buscadores desde diciembre de 2019 a marzo de 2020 se demostró que la tasa combinada de síntomas digestivos y función hepática anormal fue 31.8% y 27.4%, respectivamente⁶.

En Ecuador en un estudio con 154 pacientes geriátricos del Hospital General Manta periodo de marzo - agosto 2020, los principales resultados destacan que la frecuencia de los GI varió del 2% al 34%, siendo náuseas y vómitos los síntomas más reportados, seguido de diarrea y dolor abdominal^{12,13}.

Fisiopatología y fases de la infección por COVID-19

El SARS-CoV-2 es un nuevo tipo de coronavirus β monocatenario con un 80% de similitud con referente al genoma de otros tipos de coronavirus, es el séptimo coronavirus descrito que infecta por ahora a los seres humanos.⁵ Para entender el mecanismo de la infección gastrointestinal por COVID-19 se debe tener conocimiento que en el eje central de la fisiopatología se encuentra el ACE2 para la entrada a las células y TMPRSS2 facilita la unión del virus a la superficie de las células diana y se expresa altamente en células epiteliales glandulares como lo es en el esófago, íleon, colon en los colangiocitos y hepatocitos que implica también una infección directa del hígado^{7,14}.

En la primera etapa de la infección el SARS-CoV-2 interactúa con el huésped a través de la glicoproteína de su cubierta¹⁵, se une al receptor ACE2 de las células del huésped, luego el TMPRSS2 tiene la función de mediar la escisión de la glicoproteína regulando la internalización del virus en la célula huésped⁵. Durante el segundo paso de la infección, el ARN comienza a sintetizar ARN y proteínas específicos del virus para ensamblar nuevos viriones dentro de la célula huésped¹⁴. La infección se asocia con una gran respuesta de células pertenecientes a la inmunidad innata y adaptativa en el huésped infectado¹⁶, generando la liberación de interleucinas, factor de necrosis tumoral alfa, productos de monocitos y macrófagos¹⁷, la liberación de estos productos en el tracto intestinal, provoca inflamación tisular, malabsorción y diarrea¹⁸.

En el momento actual aún se intenta dilucidar la participación bien directa o indirecta del Sistema Nervioso Entérico (SNE) durante la infección por el virus por su carácter neuroinvasivo. Se ha sugerido que la infección está marcada dentro de los 2 días posteriores a la exposición al virus¹⁹, gracias a la capacidad del virus para infectar el tracto gastrointestinal por la abundante red neuronal que irriga el tubo digestivo¹⁴.

Se describe un efecto directo del virus sobre los nervios entéricos, la activación inflamatoria e inmune en el intestino pudiendo causar alteraciones en el SNE, células enterogliales y músculo liso intestinal²⁰, que pudieran estar estrechamente involucradas en la generación de síntomas²¹. En cuanto a las náuseas, vómitos y la pérdida del apetito, se postula varias otras hipótesis que van más allá del daño y la infla-

mación del tracto gastrointestinal y es la presencia del virus en el complejo vagal dorsal y en el área postrema, que puede provocar síntomas en las primeras etapas de la infección²². La activación de los reflejos y las respuestas secretomotoras del SNE son un mecanismo de defensa para expulsar al patógeno. Sin embargo, al igual que en muchas otras infecciones gastrointestinales ya conocidas, las consecuencias están representadas por el desarrollo de síntomas y finalmente, trastornos duraderos de las funciones motoras y sensoriales intestinales en pacientes susceptibles²³.

Etapas temprana y tardía de la infección por SARS-CoV-2

En la mayoría de estudios epidemiológicos se describe una fase temprana, precoz o viral que ocurre poco después de la infección y está marcada por una carga viral elevada y una actividad inflamatoria reducida, con pocos síntomas y que también se asocia a enfermedad gastrointestinal en varios pacientes^{24,25}. Durante la fase progresiva o tardía se desarrollan los síntomas más graves y las células inmunes involucradas son neutrófilos, monocitos y macrófagos que producen citocinas inflamatorias.

Las manifestaciones respiratorias: tos, producción de esputo son los síntomas más comunes, luego de fiebre^{26,27}. Un estudio con 102 pacientes con COVID-19, se midieron los niveles séricos de citocinas como la interleucina 6 y 10, se evidenció como indicadores de la gravedad de la infección y se demostró que los niveles altos de la tormenta de citocinas proinflamatorias están asociados con un desarrollo de enfermedad más grave²⁸, presentando síndrome de dificultad respiratoria aguda, afecciones cardiovasculares, shock séptico y síndromes de disfunción orgánica múltiple²⁹.

La infección por SARS-CoV-2 es más contagiosa en la fase inicial cuando no se manifiesta aún con síntomas respiratorios³⁰. No obstante, la detección de esta infección en personas sin fiebre y/o síntomas respiratorios al momento es difícil porque las pruebas no se suelen realizar en personas infectadas asintomáticas. En resumen, un subconjunto de las manifestaciones de la infección por SARS-CoV-2 durante la fase inicial son complicaciones intestinales, como vómitos o diarrea y la detección de estos podría conducir a una desaceleración de la transmisión y a la investigación de tratamientos novedosos que podrían reducir la gravedad del COVID-19³¹.

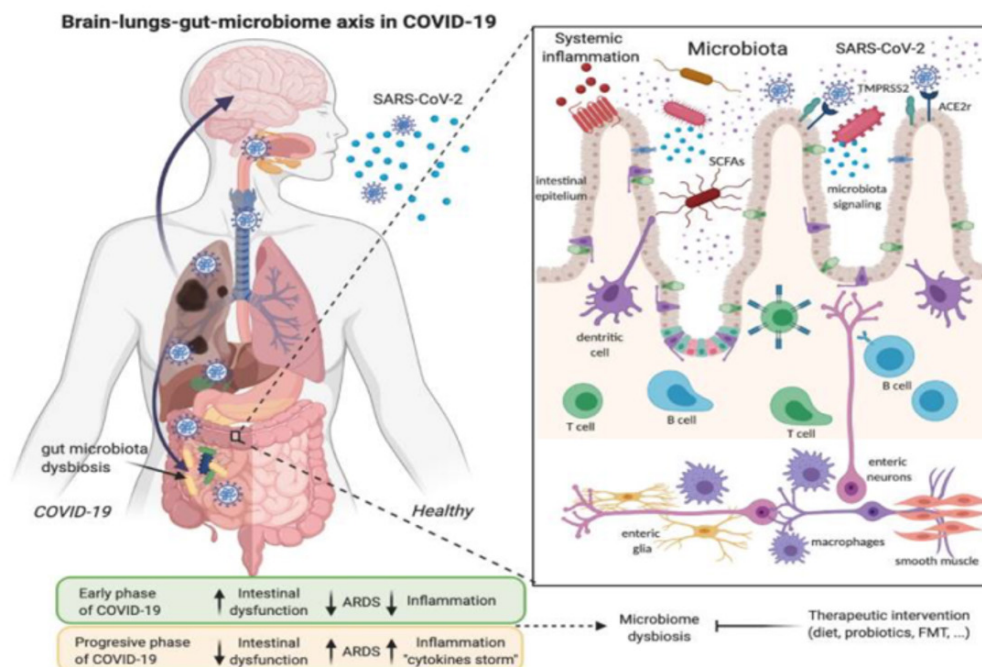


Figura N°2

Modelo ilustrativo de la infección por SARS-CoV-2 y su asociación con el eje pulmón-intestino-cerebro y la disbiosis del microbioma. Tomado y adaptado de Villapol S. Gastrointestinal symptoms associated with COVID-19: impact on the gut microbiome³¹.

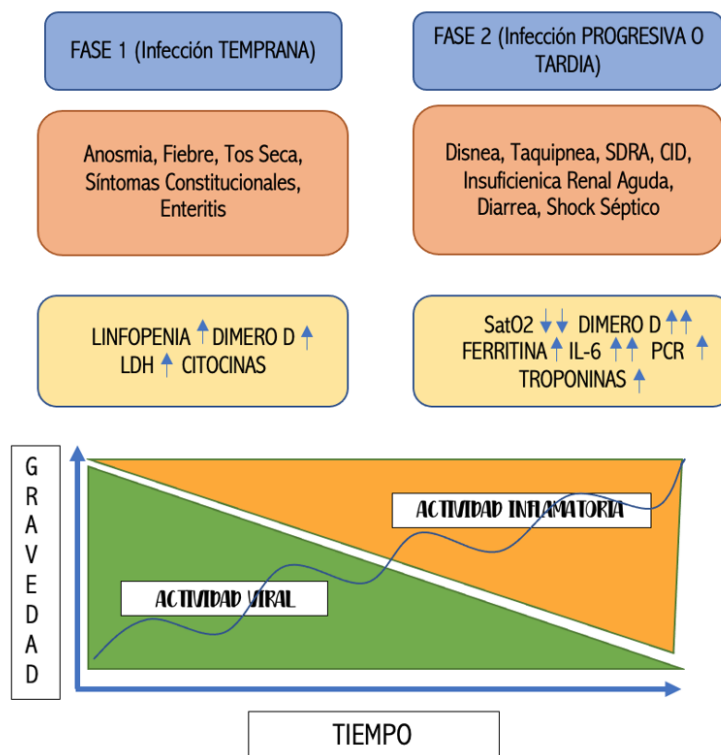


Figura N°3

Fases de COVID-19 relacionada con la gravedad: se describen las fases de la infección con sus síntomas y los marcadores de laboratorio de cada etapa. Además, se relaciona la gravedad de la enfermedad en relación con el tiempo.

Principales manifestaciones gastrointestinales y gravedad

Los síntomas gastrointestinales más comunes que se han presentado en la enfermedad por COVID-19 son anorexia, náuseas y vómitos³². En una investigación realizada en Estados Unidos de 318 casos de COVID-19, el 61.3% presentaron algún síntoma gastrointestinal, encontrándose anorexia, diarrea y náuseas^{33,34}.

Un metaanálisis de Cheung et al³⁵ mostró que el 12% de 4 805 pacientes con COVID-19 presentaban síntomas gastrointestinales, que incluían diarrea, náuseas o vómitos.

En una revisión por Pan L et al³⁶, 11 estudios compararon la prevalencia de todos los síntomas gastrointestinales según la gravedad de COVID-19 (el número de pacientes con enfermedad grave y no grave fue de 451 y 1 731, respectivamente), presentándose heterogeneidad significativa entre los estudios. Por otro lado, Fang et al³⁷, encontraron que 15.1% de pacientes estaban

críticamente enfermos. Aproximadamente el 85% tenían síntomas digestivos; mientras que, Wang et al³⁷ reportaron que la proporción de síntomas gastrointestinales, fue mayor en los pacientes de la UCI que en los estables.

Bajo el contexto de la interpretación de la sintomatología de la enfermedad por COVID-19, lo cierto es que a medida que aumenta la gravedad de la enfermedad, los síntomas digestivos se vuelven más pronunciados³⁸.

Métodos diagnósticos cuando existen manifestaciones gastrointestinales por COVID-19

Detección de ARN viral en heces

La presencia de ARN viral en las heces también es común 15.1%^{6,36}. Es importante señalar que algunos estudios evidenciaron que el 70.3% de los pacientes tenían ARN viral en heces, el cual permanecía positivo a pesar de las muestras respiratorias negativas^{39,40}.

Extracción de ADN fecal, secuenciación metagenómica y perfil funcional y taxonómico del microbioma bacteriano

El ADN analizado se somete a la construcción de bibliotecas de ADN, que se completa mediante los procesos de reparación. Por otro lado, se puede identificar a las especies bacterianas diferenciales en materia fecal con alta infectividad y materia fecal con baja o ninguna infectividad por SARS-CoV-2^{6,41}.

Endoscopia

El papel definitivo de la endoscopia y la colonoscopia en el diagnóstico de COVID-19 no es muy claro por el momento⁹. Por lo que, la realización de estos estudios únicamente está recomendados en pacientes con COVID-19 con patología digestiva que provoque inestabilidad hemodinámica⁶.

Cultivos de heces

Los cultivos de heces para el SARS-CoV-2 tienen baja especificidad, no se recomiendan³⁶.

Tratamiento

Actualmente el manejo de los síntomas gastrointestinales en pacientes con COVID-19 es principalmente de apoyo y no se cuenta con datos publicados hasta la fecha sobre fármacos específicos para el tratamiento; el cual, debe individualizarse de acuerdo con los síntomas, comorbilidades subyacentes, complicaciones por COVID-19, medicamentos, entre algunos⁴².

Remdesivir parece estar asociado con diarrea en el 3%-9%, y náuseas y vómitos en el 3%-5% de los pacientes con COVID-19^{43,44}. Por otro lado, para los pacientes con depleción de líquidos más significativa, se recomienda la terapia de rehidratación oral con una solución balanceada de electrolitos⁴⁵.

Además, se pueden usar antieméticos como ondansetrón para ayudar con la ingesta oral y la rehidratación. Se pueden utilizar fármacos antimotilidad como la loperamida para controlar la diarrea aguda; sin embargo, estos agentes se han asociado con el desarrollo de megacolon tóxico en ciertas condiciones y deben usarse con precaución⁴⁵. Acerca del papel de los probióticos, aparte de ser bacterias beneficiosas, también

poseen actividad antiviral y se eligen como alternativas ya que actúan como potenciadores inmunológicos naturales cuyos metabolitos también pueden interferir indirectamente con el virus al alterar el estado de las células, estimulando la inmunidad innata y/o adaptativa, incluidos los lactobacilos y las bifidobacterias y las evidencias actuales apuntan a que los probióticos y los factores derivados de los probióticos son prometedores para mejorar los beneficios para la salud y la regulación de la homeostasis del huésped, incluida la salud inmunológica en pacientes con COVID-19^{46,47}.

Se plantea el uso de varios anticuerpos monoclonales que inhiben los receptores ACE2 creando una interferencia para la unión del virus⁴⁸; sin embargo, aún se mantienen estos tratamientos en investigación.

CONCLUSIÓN

Las manifestaciones gastrointestinales secundarias a la infección por la COVID-19 se presentan de forma y frecuencia variable; sin embargo, representan una expresión fenotípica perceptible e importante de esta patología. Por otro lado, al tratarse de una nueva enfermedad que se encuentra en periodo de estudio es necesario identificar con claridad varias definiciones dentro de las cuales son de importancia: el cómo contribuye la alteración de microbiota intestinal a la gravedad de los síntomas y progresión de las complicaciones, el papel de los síntomas gastrointestinales como predictores de gravedad y la terapéutica dirigida al manejo de los síntomas gastrointestinales.

INFORMACIÓN DE LOS AUTORES

- Fernández Collahuazo Cristina Nataly. Médica. Postgradista de la Universidad de Cuenca. Especialidad Medicina Interna. Cuenca-Azuay-Ecuador.

e-mail: cristina.fernandezc@ucuenca.edu.ec

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7748-6481>

- Idrovo Macancela Mayra Estefanía. Médica. Postgradista de la Universidad de Cuenca. Especialidad Medicina Interna. Azoguez-Cañar-Ecuador.

e-mail: mayra.idrovom27@ucuenca.edu.ec

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0080-5875>

- Torres Arévalo Janina Tatiana. Médica. Postgradista de la Universidad de Cuenca. Especialidad Medicina Interna. Cuenca-Azuay-Ecuador.

e-mail: janina.torresa90@ucuenca.edu.ec

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2430-3586>

- Encalada Torres Lorena Esperanza. Doctora en Medicina y Cirugía. Magister en Investigación de la Salud. Universidad de Cuenca. Facultad de Ciencias Médicas. Docente-Investigadora. Cuenca-Azuay-Ecuador.

e-mail: lorena.encalada@ucuenca.edu.ec

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7864-563X>

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

Las autoras declaran haber contribuido de manera similar en la concepción, diseño del trabajo, análisis e interpretación de los datos, redacción, revisión crítica del manuscrito y aprobación de la versión final.

CONFLICTO DE INTERESES

Las autoras declaran no tener conflicto de intereses.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Autofinanciado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Palacios M, Santos E, Velázquez MA, León M. COVID-19, una emergencia de salud pública mundial. *Rev Clin Esp.* 2021;221(1):55-61. <https://doi.org/10.1016/j.rce.2020.03.001>
2. Silva FAF da, Brito BB de, Santos MLC, Marques HS, Silva RT da, Carvalho LS de, et al. COVID-19 gastrointestinal manifestations: a systematic review. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2020;53:1-11. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0714-2020>
3. COVID-19 Map [Internet]. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. [citado 9 de julio de 2021]. Disponible en: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
4. Ortiz E, Simbaña K, Gómez L, Rubio M, Guaman LP, Kyriakidis NC, et al. Clinical, molecular, and epidemiological characterization of the SARS-CoV-2 virus and the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), a comprehensive literature review. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2020;98(1):115094. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2020.115094>
5. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020;181(2):271-280. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
6. Patel KP, Patel PA, Vunnam RR, Hewlett AT, Jain R, Jing R, et al. Gastrointestinal, hepatobiliary, and pancreatic manifestations of COVID-19. *J Clin Virol.* 2020;128:104386. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104386>
7. Izquierdo VP, Sarmiento CFF, Romero-Sánchez MC, Risco FG del. Síntomas gastrointestinales en la enfermedad por COVID-19 y sus implicaciones en enfermedad inflamatoria intestinal. *Rev Colomb Gastroenterol.* 2020;35(Supl. 1):45-55. <https://doi.org/10.22516/25007440.532>
8. Schmulson M, Dávalos MF, Berumen J. Alerta: los síntomas gastrointestinales podrían ser una manifestación de la COVID-19. *Rev Gastroenterol México.* 2020;85(3):282-7. doi: 10.1016/j.rgmx.2020.04.001
9. Téllez L, Martín Mateos RM. Actualización en COVID-19 y enfermedad hepática. *Gastroenterol Hepatol.* 2020;43(8):472-80. doi: 10.1016/j.gastrohep.2020.06.006
10. López LE, Mazzucco MD. Alteraciones de parámetros de laboratorio en pacientes con SARS-CoV-2. *Acta Bioquímica Clínica Latinoam.* 2020;54(3):293-307. disponible en: <https://www.redalyc.org/journal/535/53564518005/>
11. Motta JC, Novoa D, Gómez CC, Moreno J, Vargas L, Pérez J, et al. Factores pronósticos en pacientes hospitalizados con diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 en Bogotá, Colombia. *Biomédica.* 2020;40(Supl 2):116-30. <https://doi.org/10.7705/biomedica.5764>
12. Lobatón M, Zambrano K, Roca V, Sánchez J. Manifestaciones gastrointestinales por COVID-19 en pacientes geriátricos del hospital general de Manta: Manifestaciones gastrointestinales por COVID-19. *Rev Científica Sinapsis* 2020;3(18):1-14. <https://doi.org/10.37117/s>. Disponible en: <https://doi.org/10.37117/s>

- revistas.itsup.edu.ec/index.php/sinapsis/article/view/423/605 2015;148(1):248-50. DOI: 10.1053 / j.gastro.2014.11.013
13. Ortiz E, Simbaña K, Barreno LG, Diaz AM, Barreto A, Moyano C, et al. Epidemiological, socio-demographic and clinical features of the early phase of the COVID-19 epidemic in Ecuador. *PLoS Negl Trop Dis.* 2021;15(1):e0008958. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0008958>
 14. Dahiya DS, Kichloo A, Albosta M, Pagad S, Wani F. Gastrointestinal implications in COVID-19. *J Investig Med.* 2020;68(8):1397-401. <http://dx.doi.org/10.1136/jim-2020-001559>
 15. Guo Y-R, Cao Q-D, Hong Z-S, Tan Y-Y, Chen S-D, Jin H-J, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. *Mil Med Res.* 2020;7(1):11. <https://doi.org/10.1186/s40779-020-00240-0>
 16. Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P, et al. Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol.* 2020;92(4):424-32. <https://doi.org/10.1002/jmv.25685>
 17. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet Lond Engl.* 2020;395(10229):1033-4. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
 18. Lamers MM, Beumer J, Van der Vaart J, Knoops K, Puschhof J, Breugem TI, et al. SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes. *Science.* 2020;369(6499):50-4. DOI: 10.1126 / science.abc1669c
 19. Gu J, Gong E, Zhang B, Zheng J, Gao Z, Zhong Y, et al. Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS. *J Exp Med.* 2005;202(3):415-24. DOI: 10.1084 / jem.20050828
 20. Esposito G, Pesce M, Seguella L, Sanseverino W, Lu J, Sarnelli G. Can the enteric nervous system be an alternative entrance door in SARS-CoV2 neuroinvasion? *Brain Behav Immun.* 2020;87:93-4. DOI: 10.1016 / j.bbi.2020.04.060
 21. Bamias G, Dinarello CA, Rivera-Nieves J. Innate Cytokines Dictate the Fate of Acute Intestinal Inflammation. *Gastroenterology.* 2015;148(1):248-50. DOI: 10.1053 / j.gastro.2014.11.013
 22. Chigr F, Merzouki M, Najimi M. Autonomic Brain Centers and Pathophysiology of COVID-19. *ACS Chem Neurosci.* 2020;11(11):1520-2. DOI: 10.1021 / acschemneuro.0c00265
 23. Barbara G, Grover M, Bercik P, Corsetti M, Ghoshal UC, Ohman L, et al. Rome Foundation Working Team Report on Post-Infection Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology.* 2019;156(1):46-58.e7. DOI: 10.1053 / j.gastro.2018.07.011
 24. He X, Lau EHY, Wu P, Deng X, Wang J, Hao X, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med.* 2020;26(5):672-5. DOI: 10.1038 / s41591-020-0869-5
 25. Liu Y, Yan L-M, Wan L, Xiang T-X, Le A, Liu J-M, et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(6):656-7. DOI: 10.1016 / S1473-3099 (20) 30232-2
 26. Azkur A, Akdis M, Azkur D, Sokolowska M, van de Veen W, Brüggen MC, et al. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy* 2020;75(7):1564-1581. doi: 10.1111 / all.14364. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32396996/>
 27. Sokolowska M, Lukasik Z, Agache I, Akdis C, Akdis D, Akdis M, et al. Immunology of COVID-19: Mechanisms, clinical outcome, diagnostics, and perspectives—A report of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI). *Allergy.* 2020;75:2445–2476. <https://doi.org/10.1111/all.14462>
 28. Han H, Ma Q, Li C, Liu R, Zhao L, Wang W, et al. Profiling serum cytokines in COVID-19 patients reveals IL-6 and IL-10 are disease severity predictors. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):1123-1130. doi: 10.1080/22221751.2020.1770129. PMID: 32475230; PMCID: PMC7473317.
 29. Catanzaro M, Fagiani F, Racchi M, Corsini E, Govoni S, Lanni C. Immune response in COVID-19: addressing a pharmacological challenge by targeting pathways triggered by SARS-CoV-2. *Signal Transduct Target Ther.* 2020;5:84. DOI: 10.1038 / s41392-020-0191-1.

30. Lavezzo E, Franchin E, Ciavarella C, Cuomo-Dannenburg G, Barzon L, Del Vecchio C, et al. Suppression of a SARS-CoV-2 outbreak in the Italian municipality of Vo'. *Nature*. 2020;584(7821):425-9. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2488-1>
31. Villapol S. Gastrointestinal symptoms associated with COVID-19: impact on the gut microbiome. *Transl Res*. 2020;226:57-69. DOI: [10.1016/j.trsl.2020.08.004](https://doi.org/10.1016/j.trsl.2020.08.004)
32. Xiao L, Sakagami H, Miwa N. ACE2: The key Molecule for Understanding the Pathophysiology of Severe and Critical Conditions of COVID-19: Demon or Angel? *Viruses*. 2020;12(5):491. DOI: [10.3390/v12050491](https://doi.org/10.3390/v12050491)
33. Tian Y, Rong L, Nian W, He Y. Review article: gastrointestinal features in COVID-19 and the possibility of faecal transmission. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;51(9):843-51. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/apt.15731>
34. Hunt RH, East JE, Lanas A, Malfertheiner P, Satsangi J, Scarpignato C, et al. COVID-19 and Gastrointestinal Disease: Implications for the Gastroenterologist. *Dig Dis*. 2021;39(2):119-39. <https://doi.org/10.1159/000512152>
35. Cheung KS, Hung IFN, Chan PPY, Lung KC, Tso E, Liu R, et al. Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples From a Hong Kong Cohort: Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2020;159(1):81-95. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32251668/>
36. Pan L, Mu M, Yang P, Sun Y, Wang R, Yan J, et al. Clinical Characteristics of COVID-19 Patients With Digestive Symptoms in Hubei, China: A Descriptive, Cross-Sectional, Multicenter Study. *Off J Am Coll Gastroenterol ACG*. 2020;115(5):766-73. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32287140/>
37. Sanz P, Arguedas L, Mostacero S, Cabrera T, Sebastián JJ. Afectación del aparato digestivo en la covid-19. Una revisión sobre el tema. *Gastroenterol Hepatol*. 2020;43(8):464-71. <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2020.06.004>
38. Ungaro RC, Sullivan T, Colombel J-F, Patel G. What Should Gastroenterologists and Patients Know About COVID-19? *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(7):1409-11. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.03.020>
39. Vespa E, Pugliese N, Colapietro F, Aghemo A. Stay (GI) Healthy: COVID-19 and Gastrointestinal Manifestations. *Tech Innov Gastrointest Endosc*. 2021;23(2):179-89. <https://doi.org/10.1016/j.tige.2021.01.006>
40. Zhang J, Wang S, Xue Y. Fecal specimen diagnosis 2019 novel coronavirus-infected pneumonia. *J Med Virol*. 2020;92(6):680-2. <https://doi.org/10.1002/jmv.25742>
41. Zuo T, Liu Q, Zhang F, Lui GC-Y, Tso EY, Yeoh YK, et al. Depicting SARS-CoV-2 faecal viral activity in association with gut microbiota composition in patients with COVID-19. *Gut*. 2021;70(2):276-84. <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2020-322294>
42. Pawlowski SW, Warren CA, Guerrant R. Diagnosis and Treatment of Acute or Persistent Diarrhea. *Gastroenterology*. 2009;136(6):1874-86. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.02.072>
43. Sultan S, Altayar O, Siddique SM, Davitkov P, Feuerstein JD, Lim JK, et al. AGA Institute Rapid Review of the Gastrointestinal and Liver Manifestations of COVID-19, Meta-Analysis of International Data, and Recommendations for the Consultative Management of Patients with COVID-19. *Gastroenterology*. 2020;159(1):320-334.e27. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.05.001>
44. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *The Lancet*. 2020;395(10236):1569-78. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31022-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31022-9)
45. Riddle MS, DuPont HL, Connor BA. ACG Clinical Guideline: Diagnosis, Treatment, and Prevention of Acute Diarrheal Infections in Adults. *Off J Am Coll Gastroenterol ACG*. 2016;111(5):602-22. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27068718/>
46. Sundararaman A, Ray M, Ravindra PV, Halami PM. Role of probiotics to combat viral infections with emphasis on COVID-19. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2020;104(19):8089-8104. doi: [10.1007/s00253-020-10832-4](https://doi.org/10.1007/s00253-020-10832-4)

47. Barazzoni R, Bischoff SC, Breda J, Wickramasinghe K, Krznaric Z, Nitzan D, et al. ESPEN expert statements and practical guidance for nutritional management of individuals with SARS-CoV-2 infection. Clin Nutr. 2020;39(6):1631-8. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.03.022>
48. Tian X, Li C, Huang A, Xia S, Lu S, Shi Z, et al. Potent binding of 2019 novel coronavirus spike protein by a SARS coronavirus-specific human monoclonal antibody. Emerg Microbes Infect. 2020;9(1):382-5. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1729069>