



Desde enero de 2020, Elsevier ha creado un centro de recursos COVID-19 con información gratuita en inglés y mandarín sobre el nuevo coronavirus COVID-19.

El centro de recursos COVID-19 está alojado en Elsevier Connect, el sitio web público de noticias e información de la empresa.

Por el presente, Elsevier otorga permiso para acceder a los estudios relacionados con COVID-19 investigación disponible en el centro de recursos COVID-19, incluido este contenido de investigación: disponible de inmediato en PubMed Central y otros repositorios financiados con fondos públicos, como la base de datos COVID de la OMS con derechos para la reutilización y análisis sin restricciones de la investigación en cualquier forma o por cualquier medio con reconocimiento de la fuente original. Estos permisos son otorgados gratuitamente por Elsevier mientras el centro de recursos COVID-19 permanece activo

## REVISIONES NARRATIVAS

Fasiha Kanwal, Editora de Sección

## Diarrea durante la infección por COVID-19: patogénesis, epidemiología, prevención y manejo

Ferdinando D'Amico<sup>\*,\*</sup>, Daniel C. Baumgart,<sup>‡</sup> una Silvio Danese<sup>\*,\*</sup>, jj y Laurent Peyrin-Biroulet<sup>‡</sup>, una

\* Departamento de Ciencias Biomédicas, Universidad Humanitas, Milán, Italia; ‡ Departamento de Gastroenterología e Inserm NGERE U1256, Hospital Universitario de Nancy, Universidad de Lorena, Vandoeuvre-lès-Nancy, Francia; § División de Gastroenterología, Universidad de Alberta, Edmonton, Alberta, Canadá; y || Centro de EII, Departamento de Gastroenterología, Centro de Investigación y Clínica Humanitas, IRCCS, Milán, Italia.

La pandemia grave de coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2 / COVID-19) es una emergencia mundial. Se informa un número creciente de casos de diarrea. Aquí investigamos la epidemiología, la presentación clínica, los mecanismos moleculares, el manejo y la prevención de la diarrea asociada al SARS-CoV-2. Se realizaron búsquedas en PubMed, EMBASE y Web of Science hasta marzo de 2020 para identificar estudios que documentan la diarrea y el mecanismo intestinal en la inflamación en pacientes con estafilococo diagnóstico de infección por SARS-CoV-2. Los estudios clínicos muestran una tasa de incidencia de diarrea que varía del 2% al 50% de los casos. Puede preceder o seguir los síntomas respiratorios. Un análisis agrupado reveló un porcentaje general de aparición de diarrea del 10,4%. El SARS-CoV utiliza la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) y la serina proteasa TMPRSS2 para el cebado de la proteína S. ACE2 y TMPRSS2 no solo se expresan en el pulmón, sino también en el epitelio del intestino delgado. ACE2 se expresa además en el esófago superior, el hígado y el colon. SARS-CoV-2 vinculante a fin para ACE2 es significativamente superior (10 - 20 veces) en comparación con SARS-CoV. Varios informes indican desprendimiento de ARN viral en heces detectables por un período de tiempo más largo que en los hisopos nasofaríngeos. El tratamiento actual es de apoyo, pero varias opciones parecen prometedoras y son objeto de investigación. La diarrea es un síntoma de presentación frecuente en pacientes infectados con SARS-CoV-2. La evidencia creciente indica una posible transmisión oral fecal, lo que indica la necesidad de una modificación rápida y efectiva de los algoritmos de cribado y diagnóstico. Los métodos óptimos para prevenir, controlar y tratar la diarrea en pacientes infectados con COVID-19 son sujetos de investigación intensiva.

coronavirus del síndrome respiratorio agudo (SARS-CoV) y coronavirus del síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS-CoV).<sup>2, 3</sup> La comprensión de la transmisión humano-humano del SARS todavía está evolucionando, pero actualmente se cree que ocurre a través de gotitas de aire, aunque la propagación oral fecal y la transmisión por el aire pueden ser otras fuentes de transmisión.<sup>4, 4, 5, 5</sup> En poco tiempo, el virus altamente contagioso ha causado una pandemia, desestabilizando los sistemas de salud, las economías y los gobiernos de todo el mundo.<sup>6, 6</sup>

La infección por SARS-CoV-2 puede ser asintomática o estar asociada con la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), que tiene un espectro de manifestaciones clínicas respiratorias que van desde fiebre, tos seca y disnea hasta neumonía, edema pulmonar, síndrome de dificultad respiratoria aguda y fallas orgánicas múltiples, que requieren hospitalización en la unidad de cuidados intensivos y muerte en casos graves.<sup>7, 7</sup> Los síntomas menos comunes incluyen dolor de cabeza, hemoptisis, náuseas, vómitos y diarrea.<sup>8</sup> Aunque inicialmente se encuentra en un pequeño porcentaje de casos, un número creciente de pacientes presentan diarrea.<sup>9</sup> La diarrea es un síntoma frecuente en las infecciones por coronavirus; se detectó en hasta el 30% de los pacientes con MERS-CoV y

10.6% de pacientes con SARS-CoV.<sup>10, 11</sup> El propósito de esta revisión es examinar la literatura sobre epidemiología, síntomas clínicos, mecanismo de acción, manejo y prevención de la diarrea asociada con COVID-19 para caracterizar mejor este síntoma e identificar cualquier medida preventiva para pacientes expuestos al virus.

Palabras clave: COVID-19; SARS-CoV-2; TMPRSS2; Diarrea; Epidemiología; Enzima convertidora de angiotensina 2; ACE2.

Yo. La causa de control de 2019, un brote de la familia de China llevó a la identificación de un nuevo betacoronavirus, llamado coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2).<sup>1</sup> SARS-CoV-2 es la séptima identificación de coronavirus que es capaz de infectar a los humanos.<sup>2</sup> Además del origen animal, comparte hasta el 80% de la secuencia del gen con otros miembros de la familia de los coronavirus, como los graves.

una Estos autores contribuyeron igualmente.

Abreviaturas utilizadas en este documento: ACE2, enzima convertidora de angiotensina 2; COVID-19, enfermedad por coronavirus 2019; MERS, síndrome respiratorio del Medio Oriente; SARS-CoV, coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo; SARS-CoV-2, coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo 2.

Artículo más actual

© 2020 por el Instituto AGA  
1542-3565 / \$ 36.00

<https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.04.001>

**Métodos**

Se realizaron búsquedas en PubMed, EMBASE y Web of Science hasta marzo de 2020 para identificar todos los estudios que documentan la presencia de diarrea en pacientes con estafa. fi diagnóstico rmed de COVID-19. Los siguientes términos de búsqueda solo o coincidentes con los operadores booleanos " Y " o " O " fueron usados:

" COVID-19, " " SARS-CoV-2, " " coronavirus, " " pandemia, "" epidemia, "" brote, "" Diarrea, "" síntoma gastrointestinal "" taburete, y " heces. " No se aplicaron restricciones temporales, de diseño de estudio o de idioma. Nos centramos en los artículos de texto completo, pero los resúmenes se consideraron relevantes. Se identificaron estudios adicionales fi ed a través de la evaluación precisa de la lista de referencias de los trabajos incluidos.

**Etiopatogenia de la diarrea asociada al SARS-CoV**

Los coronavirus son una familia de virus de ARN con envoltura monocatenaria y su genoma tiene varios marcos de lectura abiertos que van del 6 al 11. <sup>12</sup> los fi El primer marco de lectura abierto contiene la mayor parte del genoma viral y codifica 16 proteínas no estructurales, mientras que los otros marcos de lectura abiertos codifican proteínas estructurales y accesorias. <sup>13, 14</sup> El genoma viral restante es responsable de la expresión de 4 proteínas estructurales esenciales: (1) glucoproteína espiga, (2) proteína de envoltura pequeña, (3) matriz

proteína y (4) proteína de nucleocápside. <sup>13, 14</sup> La entrada de SARS-CoV en una célula huésped está mediada por la interacción entre la proteína de pico viral anclada en la envoltura y el receptor del huésped, que consiste en la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2). <sup>13</sup> La caracterización genómica de SARSCoV-2 mostró un alto grado de homología entre SARSCoV-2 y SARS-CoV con respecto a la estructura del dominio de unión al receptor, lo que indica que el nuevo virus podría unir ACE2 e infectar a humanos ( *Figura 1* ) <sup>3</sup> La proteína espiga está funcionalmente compuesta de 2 subunidades, S1 y S2. <sup>13</sup> SARS-2-S usa ACE2 para entrar. <sup>15</sup> El primero media la unión del virus a la membrana de la célula huésped, mientras que el segundo favorece la fusión de las 2 membranas celulares. <sup>dieciséis</sup> Este proceso requiere cebado por serina proteasas celulares (TMPRSS2), que permiten la escisión de la proteína espiga, regulando todo el mecanismo. <sup>dieciséis</sup> La infectividad del virus depende principalmente de la unión de af fi nity con receptor ACE2. <sup>17</sup> Estudios estructurales <sup>17</sup> demostró que el nuevo SARS-CoV-2 no solo se une a ACE2, sino que también es vinculante fi Nity para humanos ACE2 es signi fi muy fuerte (10 - 20 veces más) <sup>18 años</sup> que su predecesor 2003 SARS-CoV. Un análisis bioinformático. <sup>19</sup> basado en transcriptomes unicelulares reveló que ACE2 se expresó en células AT2 de pulmón, esófago superior y en enterocitos absorbentes de íleon y colon. Además, otros estudios proporcionaron evidencia adicional de que los coronavirus pueden infectar el tracto gastrointestinal, debido a que se detectó una alta coexpresión de ACE2 y TMPRSS2 en los enterocitos, y en el esófago y los pulmones. <sup>4 4, dieciséis, 20</sup> Aunque la especi fi C

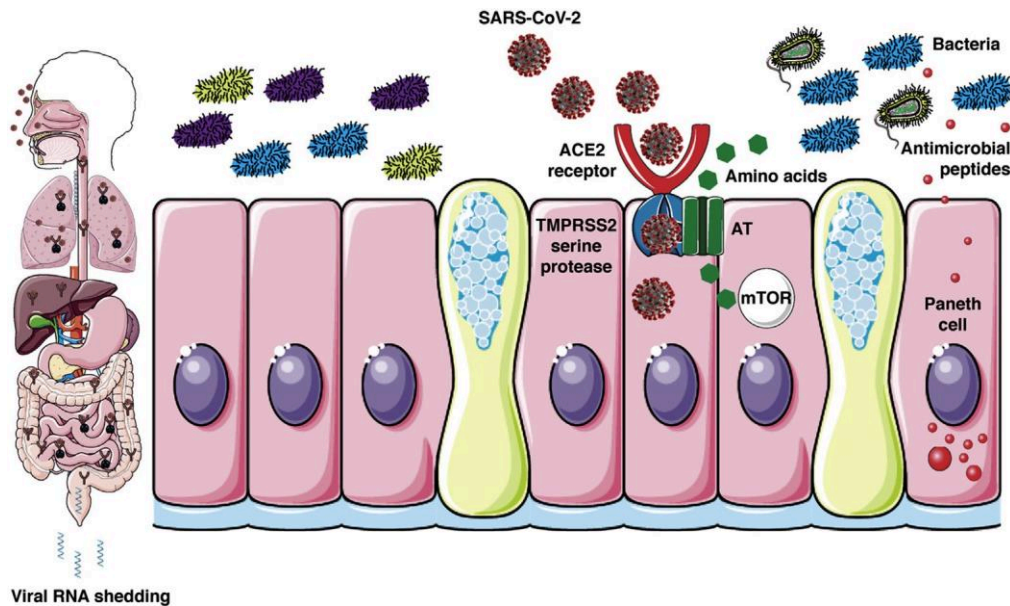


Figura 1. Modelo propuesto para la diarrea asociada al SARS-CoV-2. El SARS-CoV usa ACE2 y la serina proteasa TMPRSS2 para entrar en las células AT pulmonares. ACE2 y TMPRSS2 no solo se expresan en el pulmón, sino también en el epitelio del intestino delgado. ACE2 se expresa en el esófago superior, el hígado y el colon. ACE2 también es necesario para la expresión superficial de transportadores de aminoácidos del intestino delgado. Los aminoácidos, como el triptófano, regulan la secreción de péptidos antimicrobianos por las células de Paneth a través de la activación de la vía mTOR. Los péptidos antimicrobianos afectan la composición y diversidad de la microbiota. La perturbación de esta vía podría conducir fl amación (enteritis) y finalmente diarrea. Representación del SARS-CoV-2 por cortesía de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. La caricatura científica fue creada con Servier Medical Art bajo una licencia Creative Commons Attribution 3.0 Unported License. AT, tipo alveolar; mTOR, blanco mamífero de la rapamicina.

Los mecanismos implicados en la patogénesis de la diarrea no se conocen por completo, es probable que la infección viral cause una alteración de la permeabilidad intestinal, resultando en una mala absorción de los enterocitos. <sup>4</sup> Además, se ha propuesto que ACE2 intestinal está involucrado en la absorción de aminoácidos en la dieta, regulando la expresión de péptidos antimicrobianos y promoviendo la homeostasis del microbioma intestinal. <sup>21</sup> Los modelos de ratón mostraron que la presencia de alteraciones de ACE2 se asoció con colitis, lo que sugiere que la actividad del virus puede causar modificaciones enzimáticas. <sup>fi</sup> cationes, aumentando la susceptibilidad al intestino en inflamación y diarrea. <sup>21</sup> Se necesitan más estudios para aclarar los mecanismos subyacentes a la diarrea en estas infecciones virales y para eliminar <sup>fi</sup> La correlación entre los síntomas respiratorios y gastrointestinales. <sup>22</sup>

## Epidemiología de la diarrea asociada a COVID-19

Los datos epidemiológicos de pacientes con diarrea COVID-19 se resumen en [tabla 1](#). Los registros médicos de la Comisión Nacional de Salud de China permitieron evaluar los datos de 1099 pacientes chinos con un diagnóstico establecido de COVID-19 hasta el 31 de enero.

2020 <sup>23</sup> Cuarenta y dos sujetos experimentaron diarrea (3.8%) y el resultado compuesto primario (ingreso a la unidad de cuidados intensivos, uso de ventilación mecánica o muerte) ocurrió en 4 pacientes con diarrea (6%). <sup>23</sup> En un estudio retrospectivo de Xu et al. <sup>24</sup> Se produjo diarrea en 3 de 62 pacientes (4,8%). Un análisis basado en la duración de los síntomas mostró que la diarrea se experimentó solo en pacientes que tuvieron síntomas durante más de 10 días (3/33; 9%), mientras que aquellos que tuvieron una duración más corta no tuvieron diarrea. <sup>24</sup> En un estudio transversal multicéntrico chino <sup>9</sup> reclutando 204 pacientes hasta principios de marzo de 2020, se produjo diarrea en 29 casos (29,3%). El tiempo entre el inicio de los síntomas y el ingreso al hospital fue significativo. <sup>fi</sup> mucho más en pacientes con síntomas digestivos que en pacientes sin manifestaciones gastrointestinales (9 vs 7.3 días; P < 0.02). <sup>9</sup> La mayoría de los pacientes tenían deposiciones sueltas no deshidratantes y tenían un promedio de 3 evacuaciones por día. <sup>9</sup> No se detectaron casos de diarrea grave, aunque se informó una relación clínica entre la diarrea y el empeoramiento de los síntomas de COVID-19. <sup>9</sup> Wu et al. <sup>25</sup> investigó un grupo de sujetos expuestos a la infección al mismo tiempo, documentando la presencia de diarrea en el 15% de los pacientes positivos. En la experiencia de Huang et al, <sup>26</sup> solo 1 de cada 41 (3%) pacientes tenía diarrea como síntoma inicial, mientras que otro estudio chino realizado en la provincia de Zhejiang <sup>8</sup> informó una baja tasa de aparición de diarrea en pacientes con COVID-19 (2%). Un estudio de Xiao et al. <sup>27</sup> analizaron muestras de heces de 73 pacientes con COVID-19 para evaluar el significado clínico <sup>fi</sup> cance de medir el ARN del SARS-CoV-2 en las heces. Se encontró diarrea en 26 pacientes y la prueba fecal permaneció positiva hasta 12 días después del inicio de la enfermedad. <sup>27</sup>

La prueba de heces aún fue positiva a pesar de las pruebas respiratorias negativas. <sup>27</sup> Además, en un paciente de 78 años con dificultad respiratoria severa tratado con oxigenación de membrana extracorpórea venovenosa, se realizaron procedimientos endoscópicos después de signos de sangrado (material de café molido del tubo nasogástrico y prueba positiva de sangre oculta en heces). <sup>27</sup> No se identificó daño a la mucosa <sup>fi</sup> ed, pero se realizaron múltiples biopsias esofágicas, gástricas, duodenales y rectales. <sup>27</sup> El análisis histológico reveló un alto porcentaje de proteína ACE2 en las células glandulares de todos los segmentos examinados, con la excepción del esófago (principalmente caracterizado por células escamosas), lo que respalda la teoría de un posible efecto del virus en estos órganos. <sup>27</sup> Una mujer japonesa de 81 años con COVID-19 tenía diarrea acuosa y el virus se detectó en las heces hasta 15 días después del inicio de la enfermedad. <sup>28</sup> En una serie de casos descriptivos. <sup>29</sup> del <sup>fi</sup> Los primeros 18 casos de COVID-19 en Singapur, 3 pacientes tenían diarrea (16,6%). Ninguno de estos 3 pacientes tuvo complicaciones y ninguno requirió oxígeno suplementario. <sup>29</sup> Las muestras de heces se analizaron mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa en tiempo real y se encontró SARS-CoV-2 en 4 de 8 pacientes (50%) del día 1 al día 7. <sup>29</sup> En una pequeña serie de casos, <sup>30</sup> datos de 5 pacientes que dieron positivo tanto para SARS-CoV-2 como para <sup>fi</sup> Se analizó el virus de uenza, informando diarrea en 2 casos (40%). Un análisis sobre las características clínicas de 30 miembros médicos (22 médicos y 8 enfermeras) con COVID-19 mostró la presencia de diarrea en 9 de 30 sujetos (30%). <sup>31</sup>

Recientemente, el <sup>fi</sup> especificaciones de primer estudio <sup>fi</sup> Cally diseñado para evaluar a pacientes con síntomas gastrointestinales en el inicio de la enfermedad fue publicado. <sup>32</sup> Se incluyeron ciento ochenta y tres pacientes, y se detectó diarrea en 68 casos (37,1%). Faltan datos epidemiológicos de COVID-19 en niños; sin embargo, en un análisis reciente <sup>33</sup> de 171 niños con una edad promedio de 6.7 años, se notificó diarrea en 8.8% (15) de los casos. Además, una reciente revisión sistemática y metaanálisis de estudios de casos. <sup>34</sup>

evaluó las características epidemiológicas de 1995 pacientes con COVID-19, mostrando una tasa de diarrea del 4,8%. Finalmente, realizamos un análisis agrupado de todos los estudios disponibles que revelaron una tasa general de diarrea del 10,4% en pacientes con COVID-19.

## Características de la diarrea asociada a COVID-19

Jin et al. <sup>35</sup> Delaware <sup>fi</sup> n diarrea como el paso de heces sueltas > 3 veces por día. En su estudio retrospectivo, 53 de 651 pacientes (8,1%) tenían diarrea al inicio y la duración media de los síntomas fue de 4 días. <sup>35</sup> La evidencia presentada por Chan et al. <sup>10</sup> proporcionó datos de un grupo familiar con COVID-19. Dos de cada 7 pacientes experimentaron 3 - 4 días de diarrea con varias evacuaciones que van de 5 a 8 por día. <sup>10</sup> Sin embargo, en un joven de 22 años, <sup>36</sup> la diarrea resultó en un menor número de evacuaciones (3 - 4 por día) y se asoció con un



fiebre baja Curiosamente, estos síntomas desaparecieron después de la terapia antiviral (lopinavir y ritonavir por vía oral), lo que respalda el vínculo entre los síntomas y la enfermedad COVID-19. <sup>36</sup> Los fi El primer caso conocido de COVID-19 en los Estados Unidos también mostró síntomas diarreicos durante 2 días consecutivos. <sup>37</sup> Se recolectó una muestra de heces luego de deposiciones sueltas para verificar la presencia del virus. <sup>37</sup> Es importante destacar que la prueba fue positiva 7 días después del presunto inicio de la enfermedad, mostrando una alta carga viral. <sup>37</sup> Desafortunadamente, en los estudios restantes, la diarrea no se caracterizó bien y no hubo datos disponibles sobre el número total de evacuaciones, la consistencia de las heces (escala de Bristol) y la duración de los síntomas.

### Implicaciones pronósticas de la diarrea

Un análisis de síntomas basado en la gravedad de COVID-19 (según las pautas de la American Thoracic Society para la neumonía adquirida en la comunidad) mostró un mayor porcentaje de diarrea en pacientes con enfermedad grave en comparación con aquellos con enfermedad no grave (5,8% vs 3,5%, respectivamente), lo que sugiere una asociación entre la presencia de síntomas y la gravedad de la enfermedad. <sup>23</sup> Del mismo modo, los pacientes con COVID-19 con diarrea, náuseas y vómitos tenían más probabilidades de requerir ventilación mecánica y tenían síndrome de dificultad respiratoria aguda en comparación con pacientes sin síntomas gastrointestinales (6.76% vs 2.08% [ PAGES ¼. 034] y 6.76% vs 2.08% [ PAGES ¼. 034], respectivamente). <sup>35</sup> Sin embargo, una serie de casos de 138 pacientes encontró que la diarrea estaba presente en 14 pacientes (10,1%) al inicio de la enfermedad y no se asoció con una mayor necesidad de atención en la unidad de cuidados intensivos. <sup>77</sup> Otro estudio comparó las características de los pacientes con COVID-19 que se sometieron a un tratamiento hospitalario regular con pacientes que tenían una enfermedad más grave que requería ventilación mecánica o cuidados intensivos; El propósito de este análisis fue identificar los factores asociados con un mal pronóstico en COVID-19. <sup>38</sup> Entre los 155 pacientes incluidos, se produjo diarrea en 5 pacientes con enfermedad grave y en 2 casos en el grupo de tratamiento estándar. <sup>38</sup> Aunque esto

fi Encontrando un pronóstico peor en pacientes con diarrea, no se encontró correlación. <sup>38</sup> Se necesitan estudios adicionales para aclarar la correlación entre la diarrea y los resultados de los pacientes con COVID-19.

### Lecciones de otras infecciones por coronavirus

La afectación intestinal y la diarrea en asociación con síntomas respiratorios son características comunes de los otros miembros de la familia del coronavirus. <sup>13</sup> Un estudio retrospectivo evaluó los síntomas gastrointestinales de la fi primera cohorte de pacientes con SARS en Hong Kong en 2003. <sup>39</sup> La diarrea acuosa, sin sangre ni moco, fue un síntoma frecuente, que ocurrió en 28 de 138 pacientes

(20,3%) en la presentación de la enfermedad ( Tabla 2 ). <sup>39</sup> En 8 pacientes (5,8%), la diarrea se combinó con fiebre, mientras que 25 pacientes adicionales experimentaron diarrea en las siguientes 3 semanas, lo que representa un total de 53 pacientes (38,4%). <sup>39</sup>

La duración media de la diarrea fue de 3,7 días y las evacuaciones variaron de unas pocas heces a 30 por día. <sup>39</sup> Los pacientes con diarrea tenían una mayor necesidad de asistencia respiratoria (26.4% vs 8.2%; PAGES ¼. 004) y cuidados intensivos (49.0% vs

11,8%; P < . 001), lo que sugiere una mayor gravedad de la enfermedad, aunque no se encontró correlación con la tasa de mortalidad. <sup>39</sup> SARS-CoV también fue identi fi Ed en biopsias ileales y colónicas terminales y muestras fecales de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa en tiempo real, donde fue detectable hasta 10 semanas después del inicio de los síntomas. <sup>39</sup>

Datos de pacientes con SARS de Toronto con fi Se confirmaron las tasas de incidencia de diarrea, que se informó en el 23,6% de los pacientes infectados. <sup>40</sup> Sin embargo, en otro estudio de Peiris et al. <sup>41</sup> La diarrea estaba presente en el 1% de los pacientes al inicio, pero el 73% de las personas infectadas desarrollaron diarrea acuosa después de aproximadamente 1 semana. Con respecto al MERS, un estudio descriptivo mostró la presencia de diarrea en 12 casos (26%). <sup>42</sup> En un estudio <sup>43</sup> en 186 pacientes con MERS, se produjo diarrea en 26 sujetos (14%). Sin embargo, al analizar los datos basados en la supervivencia, un mayor número de sujetos que sobrevivieron tenían diarrea

#### síntomas

en comparación con el fallecido (76.5% vs 46.4%; PAGES ¼. 05), lo que indica una enfermedad menos grave y un mejor pronóstico en pacientes con diarrea. <sup>43</sup> Otro estudio <sup>44</sup> comparó las características clínicas del personal médico y los pacientes con MERS, y encontró un mayor porcentaje de síntomas diarreicos en el primero que en el segundo (11 casos, 50% frente a 5 casos, 23%; PAGES valor no firmado fi hipocresía).

### Prevención

Hasta el momento, no se han desarrollado vacunas para prevenir COVID-19, pero se están probando varias vacunas potenciales (NCT04299724, NCT04276896, NCT04313127 y NCT04283461). Las precauciones actuales adoptadas para contener la infección son medidas estándar para las patologías virales respiratorias, incluido el uso de máscaras y guantes, higiene frecuente de manos (desinfectantes a base de alcohol o agua y jabón), restricciones de viaje y evitar el contacto con personas sospechosas o con fi Rmed para estar infectado. <sup>45</sup> La presencia de virus en las heces y su largo tiempo de persistencia fecal sugieren que es posible la transmisión orofecal, lo que conlleva varias implicaciones y requiere precauciones adicionales. Primero, se debe evitar el contacto con posibles fuentes de contaminación (por ejemplo, saliva, vómitos y heces) con mayor atención a la higiene. <sup>22</sup>

En segundo lugar, la gestión ambulatoria debe ser modi fi ed. Las consultas gastroenterológicas defendibles y los procedimientos endoscópicos no urgentes deben reprogramarse y cada paciente debe ser estratificado. fi Ed de acuerdo con los síntomas o en función del posible contacto con personas infectadas o de origen de áreas de alto riesgo. <sup>46</sup> Equipo de protección personal

incluyendo guantes, gafas, batas y

Tabla 2. Datos epidemiológicos sobre diarrea en pacientes con otros coronavirus

Primer autor	Diseño del estudio	País de estudio	Virus	Número de pacientes	Diarrea al inicio de la enfermedad, n (%)	Inicio tardío de diarrea, n (%)	Duración de la diarrea	Evacuaciones por día
Leung <sup>39</sup>	Estudio de cohorte retrospectivo	China	SARS-CoV	138	28 (20,3)	25 (18,1)	3.7 d (media)	Hasta 30
Cabina <sup>40</sup>	Serie de casos retrospectivos	Norteamérica	SARS-CoV	144	34 (23,6)	n/A	n/A	n/A
Peiris <sup>41</sup>	Estudio prospectivo de cohorte	China	SARS-CoV	75	1 (1)	55 (73)	3.9 d (media)	6.3 (máximo)
Assiri <sup>42</sup>	Estudio de cohorte retrospectivo	Arabia Saudita	MERS-CoV	47	12 (26)	n/A	n/A	n/A
Choi <sup>43</sup>	Estudio de cohorte retrospectivo	República de Corea	MERS-CoV	186	26 (14)	n/A	n/A	n/A
Garbati <sup>44</sup>	Estudio de cohorte retrospectivo	Arabia Saudita	MERS-CoV	48	dieciséis (33,3)	n/A	n/A	n/A

CoV, coronavirus; MERS, síndrome respiratorio del Medio Oriente; na, no disponible; SARS, síndrome respiratorio agudo severo.  
 una Este número indica el número total de casos de diarrea durante todo el curso de la enfermedad.

Los profesionales de la salud de las unidades de endoscopia deben adoptar dispositivos de protección respiratoria para evitar la propagación del virus (Tabla 3)<sup>46</sup> En tercer lugar, todos los candidatos para el trasplante de microbiota fecal y los donantes sanos deben ser examinados para detectar el virus.<sup>47</sup> Además, los modelos animales mostraron que la inhibición de los receptores de ACE y angiotensina se asociaron con un aumento en los niveles circulantes de ACE2.<sup>48</sup> Según la etiopatogenia de la diarrea y el papel clave de ACE2, se debe investigar el uso de bloqueadores de los receptores de ACE o angiotensina, particularmente en pacientes de edad avanzada o cardiovasculares, ya que podría conducir a un mayor riesgo de desarrollar diarrea COVID-19.<sup>49</sup> Es importante destacar que esta hipótesis no es con fi rmed, y se necesitan más investigaciones para demostrar si el uso de inhibidores de la ECA / receptor de angiotensina es un factor de riesgo para COVID-19.

### Tratamiento

Actualmente no hay especificaciones fi c el tratamiento para COVID-19 y su manejo se basa principalmente en cuidados de apoyo. No hay evidencia sobre el ef fi La disponibilidad de medicamentos antidiarreicos está disponible, pero se debe realizar una adecuada rehidratación y monitoreo de potasio como en todos los pacientes con diarrea.<sup>50</sup> Es importante subrayar que los antibióticos y antivirales a menudo se usan para el tratamiento con COVID-19, lo que implica una posible alteración de la microbiota intestinal y causa diarrea.<sup>51, 52</sup> Por lo tanto, es plausible que la microbiota intestinal pueda ser un nuevo objetivo terapéutico y que los probióticos puedan tener un papel en el tratamiento de estos pacientes.<sup>22, 53</sup> Curiosamente, China ' s La Comisión Nacional de Salud recomendó el uso de probióticos para el tratamiento de pacientes con COVID-19 grave para preservar el equilibrio intestinal y prevenir infecciones bacterianas secundarias.<sup>22</sup> Además, también se encontró una mejora rápida en la diarrea después de comenzar la terapia antiviral.<sup>36</sup>

Aunque no se especificó ningún medicamento antiviral fi Diseñado especialmente para el tratamiento de la diarrea, varias moléculas podrían tener beneficios fi efectos ciales. Algunos anticuerpos monoclonales se dirigen al dominio de unión al receptor de la proteína espiga para inhibir el contacto entre el virus y ACE2.<sup>54</sup> Otro objetivo atractivo es la proteasa TMPRSS2, que desempeña un papel crucial para la infección viral.<sup>dieciséis</sup> Camostat mesila un inhibidor eficaz conocido de TMPRSS2 y ya está aprobado en Japón para el tratamiento de enfermedades no infecciosas.

Tabla 3. Recomendaciones para profesionales de la salud en el manejo de pacientes con COVID-19 y diarrea

Use guantes, mascarilla, bata protectora y gafas protectoras cada vez que visite un paciente con diarrea
Preste atención a la higiene de las manos antes y después de visitar a un paciente con diarrea, uso de desinfectantes alcohólicos o agua y jabón Los pacientes con diarrea deben tener un baño personal y El saneamiento del baño debe realizarse varias veces al día. Todos los endoscopios y accesorios reutilizables deben ser reprocesados con procedimientos de reprocesamiento estándar

afecciones, como pancreatitis crónica y reflujo esofágico; Es posible que este agente funcione para COVID-19.<sup>20</sup> Un ensayo aleatorizado, controlado y abierto evaluó el efecto de combinación de locynavir-ritonavir, 2 inhibidores de la proteasa, para el tratamiento de pacientes con diagnóstico confirmado de COVID-19.<sup>55</sup> Desafortunadamente, no significó ni se encontró mejoría clínica con esta terapia.<sup>55</sup> Remdesivir es un análogo de nucleótido que previene la replicación viral y que fue efectivo (en combinación con cloroquina) para bloquear la infección por SARS-CoV-2 in vitro.<sup>56</sup> La cloroquina y la hidroxicloroquina se usaron para el tratamiento del SARS y el MERS y fueron efectivas para reducir la replicación del coronavirus.<sup>57</sup> En estudios in vitro, ambos fármacos redujeron la replicación de SARS-CoV-2, pero la hidroxicloroquina tenía un mayor poder inhibitorio que la cloroquina.<sup>57</sup> Una revisión sistemática<sup>58</sup> investigó datos preclínicos y ensayos clínicos en curso, proporcionando suficiente información del efecto de uso de hidroxicloroquina para el tratamiento con COVID-19. Con base en esta evidencia, la Administración de Drogas y Alimentos ha aprobado recientemente la hidroxicloroquina como una opción terapéutica para la infección por SARS-CoV-2.<sup>59</sup> Finalmente, se propuso el uso de baricitinib, un inhibidor de la quinasa JAK, para el tratamiento de COVID-19.<sup>60</sup> Bloquea la proteína quinasa 1 asociada a AP2 y la quinasa asociada a ciclina G, que son 2 reguladores importantes de la endocitosis celular, lo que da como resultado una reducción teórica del paso viral hacia la célula huésped.<sup>60</sup> El anti-efecto de la función inflamatoria y la actividad antiendocítica de baricitinib podrían ser eficaces en la diarrea y merecen más estudios.<sup>60</sup>

## Discusión

En la pandemia actual de SARS-CoV-2, la mayor parte de la atención todavía se centra exclusivamente en los síntomas respiratorios de la enfermedad. Sin embargo, es importante enfatizar que el número de pacientes con COVID-19 que experimentan diarrea es significativo. No se puede y no se puede pasar por alto. Encontramos una gran variabilidad entre los estudios publicados en el porcentaje de pacientes con diarrea, que oscila entre el 2% y el 50% de los casos. Nuestro análisis agrupado de los datos disponibles reveló una tasa general de diarrea de aproximadamente el 10% en pacientes con COVID-19. Este valor es más bajo que el porcentaje de diarrea reportado con otros coronavirus,<sup>40</sup> pero es posible que los datos disponibles subestimen la carga de diarrea asociada con COVID-19.<sup>61</sup> Por ejemplo, ninguno de los estudios que revisamos proporcionó una explicación explícita de la función para diarrea. La Organización Mundial de la Salud define la diarrea como 3 o más deposiciones sueltas / líquidas por día o un aumento en el número de evacuaciones en comparación con lo habitual.<sup>62</sup> Dada la naturaleza subjetiva, no es sorprendente que haya una marcada heterogeneidad en las estimaciones de pacientes con síntomas de diarrea.<sup>61</sup> La recopilación de información epidemiológica confiable es fundamental, y debe obtenerse en el menor tiempo posible para garantizar medidas preventivas adecuadas y permitir el mejor manejo de la pandemia. Datos

debe registrarse con diarrea explícita de inicio y caracterización del número y duración de las evacuaciones, especificando si el síntoma ocurrió al inicio o durante el curso de la enfermedad. El uso de la llamada

"big data" podría ser una alternativa válida para capturar la creciente cantidad de datos en un corto período, como se demuestra en una única experiencia china.<sup>63</sup> Además, algunos pacientes tienen diarrea en ausencia de síntomas respiratorios, y esto puede conducir a una subestimación de los casos de COVID-19, porque es posible que no se realicen más investigaciones en pacientes con síntomas leves. Otra limitación está relacionada con el método de diagnóstico. El análisis de muestras del tracto respiratorio no permite identificación de todas las infecciones, lo que resulta en retrasos en el diagnóstico o casos no diagnosticados.<sup>64</sup> Un estudio reciente utilizó un modelo matemático para simular la dinámica de la infección en China.<sup>sesenta y cinco</sup> Se estimó que alrededor del 86% de las infecciones no estaban documentadas y que los pacientes con casos indocumentados provocaron el contagio de la mayoría de los pacientes (79%).<sup>sesenta y cinco</sup> El SARS-CoV-2 es similar al SARS-CoV y MERS-CoV, pero se transmite más rápido que sus predecesores y, por esta razón, un enfoque de diagnóstico rápido y óptimo es esencial para contener la diseminación del virus.<sup>66</sup> La evidencia de SARS-CoV-2 en las heces y en muestras histológicas gastrointestinales y su persistencia prolongada en las heces en comparación con los hisopos nasofaríngeos sugiere fuertemente que es posible la transmisión orofecal, lo que justifica la ejecución de la reacción en cadena de la polimerasa fecal en pacientes sospechosos.<sup>27</sup> La homología entre SARS-CoV-2 y SARS-CoV y MERS-CoV y la alta capacidad de estos virus para resistir durante largos períodos (incluso 2 semanas) a bajas temperaturas y durante unos días a temperaturas entre 20 °C y 30 °C es otra estufa de confirmación de la posible transmisión orofecal y requiere una mejora de las medidas preventivas de higiene.<sup>67</sup>

En conclusión, la presencia de diarrea debe generar sospecha de una posible infección por SARS-CoV-2 y debe investigarse para llegar a un diagnóstico temprano de COVID-19. La incidencia de diarrea se subestima actualmente y se necesitan más estudios para cuantificar la carga exacta de la diarrea para comparar la sensibilidad de las pruebas fecales y nasofaríngeas, para evaluar si la diarrea es un factor predictivo para el pronóstico y para aclarar los efectos de COVID-19 en pacientes con enfermedades gastrointestinales subyacentes.

## Referencias

- 1) Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. Un nuevo coronavirus de pacientes con neumonía en China, 2019. *N Engl J Med* 2020; 382: 727 - 733 .
- 2) Wu F, Zhao S, Yu B y col. Un nuevo coronavirus asociado con enfermedad respiratoria humana en China. *Naturaleza* 2020; 579: 265 - 269 .
- 3) Lu R, Zhao X, Li J, y col. Caracterización genómica y epidemiología del nuevo coronavirus 2019: implicaciones para los orígenes del virus y la unión al receptor. *Lancet* 2020; 395: 565 - 574 .
- 4) Gu J, Han B, Wang J. COVID-19: manifestaciones gastrointestinales y posible transmisión fecal-oral. [publicado en línea antes de la impresión, 2020 3 de marzo]. *Gastroenterología* 2020; S0016 - S5085 (20) 30281-X. doi: 10.1053 / j.gastro.2020.02.054 .



- 5) Doremalen N van, Bushmaker T, Morris DH, et al. Aerosol y la estabilidad de la superficie del SARS-CoV-2 en comparación con el SARS-CoV-1. *N Engl J Med* 2020; 382: 1564 - 1567 .
- 6) Anon. Director General de la OMS 's comentarios de apertura en el media briefing en COVID-19: 11 de marzo de 2020. Disponible en: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19> - 11-marzo2020 . Consultado el 20 de marzo de 2020.
- 7) Wang D, Hu B, Hu C, y col. Características clínicas de 138 pacientes hospitalizados con nueva neumonía infectada con coronavirus 2019 en Wuhan, China. [publicado en línea antes de la impresión, 2020 7 de febrero]. *JAMA* 2020; e201585. doi: 10.1001 / jama.2020.1585 .
- 8) Chen N, Zhou M, Dong X y col. Epidemiológica y clínica Características de 99 casos de neumonía por coronavirus novedosa en 2019 en Wuhan, China: un estudio descriptivo. *Lancet* 2020; 395: 507 - 513 .
- 9) Pan L, Mu M, Ren HG y col. Características clínicas de los pacientes con COVID-19 con síntomas digestivos en Hubei, China: un estudio descriptivo, transversal y multicéntrico. *PracticeUpdate*. Disponible en: <https://www.practiceupdate.com/content/clinical-characteristics-of-covid-19-patients-with-digestive-symptoms-in-hubei-china/> 98000 . Consultado el 31 de marzo de 2020.
- 10) Chan JF-W, Yuan S, Kok KH, y col. Un grupo familiar de neumonía asociada con el nuevo coronavirus de 2019 que indica la transmisión de persona a persona: un estudio de un grupo familiar. *Lancet* 2020; 395: 514 - 523 .
- 11) Fan Y, Zhao K, Shi ZL, y col. Coronavirus de murciélago en China. *Virus* 2019; 11: 210 .
- 12) Song Z, Xu Y, Bao L, et al. Del SARS al MERS, empujando coronavirus en el centro de atención. *Virus* 2019; 11: 59 .
- 13) Cui J, Li F, Shi ZL. Origen y evolución de la enfermedad patógena. *Nat Rev Microbiol* 2019; 17: 181 - 192 .
- 14) Guo YR, Cao QD, Hong ZS, et al. El origen, transmisión y Terapias clínicas en el brote de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19): una actualización sobre el estado. *Mil Med Res* 2020; 7: 11 .
- 15) Zhou P, Yang XL, Wang XG y col. Un brote de neumonía asociado con un nuevo coronavirus de probable origen de murciélago. *Nature* 2020; 579: 270 - 273 .
- dieciséis. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 la entrada celular depende de ACE2 y TMPRSS2 y está bloqueada por un inhibidor de proteasa clínicamente probado. [publicado en línea antes de la impresión, 4 de marzo de 2020]. *Cell* 2020; S0092-8674 (20) 30229-4. doi: 10.1016 / j.cell.2020.02.052 .
- 17) Wan Y, Shang J, Graham R, et al. Reconocimiento del receptor por el nuevo coronavirus de Wuhan: un análisis basado en estudios estructurales de decadalong del coronavirus SARS. *J Virol* 2020; 94: e00127-20 .
- 18) Wrapp D, Wang N, Corbett KS, et al. Estructura Crio-EM de la Pico 2019-nCoV en la conformación de prefusión. *Science* 2020; 367: 1260 - 1263 .
- 19) Zhang H, Kang Z, Gong H, y col. El sistema digestivo es un ruta potencial de la infección 2019-nCoV: un análisis bioinformático basado en transcriptomes unicelulares. *bioRxiv* 2020: 2020, 01.30. 927806 .
- 20) Kawase M, Shirato K, van der Hoek L, y col. Simultáneo El tratamiento de las células epiteliales bronquiales humanas con inhibidores de la serina y la cisteína proteasa previene la entrada del coronavirus en el síndrome respiratorio agudo severo. *J Virol* 2012; 86: 6537 - 6545 .
- 21) Hashimoto T, Perlot T, Rehman A y col. ACE2 une aminoácidos desnutrición a la ecología microbiana y intestinal en inflamación. *Nature* 2012; 487: 477 - 481 .
- 22) Gao QY, Chen YX, Fang JY. 2019 nueva infección por coronavirus y tracto gastrointestinal. *J Dig Dis* 2020; 21: 125 - 126 .
- 23) Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Características clínicas de la coronavirus Enfermedad de Navirus 2019 en China. *N Engl J Med* 2020; 382: 1708 - 1720 .
- 24) Xu XW, Wu XX, Jiang XG, y col. Clínico hallazgos en un grupo de pacientes infectados con el nuevo coronavirus 2019 (SARS-Cov-2) fuera de Wuhan, China: serie de casos retrospectivos. *BMJ* 2020; 368: m606 .
- 25) Wu WS, Li YG, Wei ZF y col. [Investigación y análisis sobre características de un grupo de COVID-19 asociado con la exposición en una tienda por departamentos en Tianjin]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 2020; 41: 489 - 493 .
- 26) Huang C, Wang Y, Li X y col. Características clínicas de los pacientes infectado con el nuevo coronavirus 2019 en Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: 497 - 506 .
- 27) Xiao F, Tang M, Zheng X, y col. Evidencia de gastrointestinal infección de SARS-CoV-2. [publicado en línea antes de la impresión, 2020 3 de marzo]. *Gastroenterología* 2020; S0016-5085 (20) 30282-1. doi: 10.1053 / j.gastro.2020.02.055 .
- 28) Hosoda T, Sakamoto M, Shimizu H, y col. Enterocolitis por SARS-CoV-2 con persistencia para excretar el virus durante aproximadamente dos semanas después de recuperarse de la diarrea: informe de un caso. [publicado en línea antes de la impresión, 19 de marzo de 2020]. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2020; 1 - 4) <https://doi.org/10.1017/ice.2020.87> .
- 29) Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, et al. Características epidemiológicas y curso clínico de pacientes infectados con SARS-CoV-2 en Singapur. [publicado en línea antes de la impresión, 2020 3 de marzo]. *JAMA* 2020; e203204. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.3204> .
- 30) Ding Q, Lu P, Fan Y, et al. Las características clínicas de neumonía coinfectados con el nuevo coronavirus 2019 y en fl uenza en Wuhan, China. [publicado en línea antes de la impresión, 20 de marzo de 2020]. *J Med Virol* 2020; 10.1002 / jmv.25781. doi: 10.1002 / jmv.25781 .
- 31) Liu M, He P, Liu HG y col. [Características clínicas de 30 médicos trabajadores infectados con nueva neumonía por coronavirus]. *Zhonghua Jie He Hu Xi Za Zhi* 2020; 43: 209 - 214 .
- 32) Luo S, Zhang X, Xu H. Don ' No pasar por alto los síntomas digestivos en pacientes con enfermedad por coronavirus novedosa de 2019 (COVID-19). *Gastroenterología Clínica y Hepatología*. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.03.043> . Consultado el 23 de marzo de 2020
- 33) Lu X, Zhang L, Du H y col. Infección por SARS-CoV-2 en niños. *N Engl J Med* 2020; 382: 1663 - 1665 .
- 34) Li LQ, Huang T, Wang YQ, y col. Pacientes con COVID-19 ' clínico características, tasa de alta y tasa de mortalidad del metanálisis. *J Med Virol* 2020 12 de marzo: doi: 10.1002 / jmv.25757. [Epub antes de imprimir] .
- 35) Jin X, Lian JS, Hu JH, et al. Epidemiológica, clínica y Características virológicas de 74 casos de enfermedad infectada por coronavirus 2019 (COVID-19) con síntomas gastrointestinales. [publicado en línea antes de la impresión, 24 de marzo de 2020]. *Gut* 2020; gutjnl2020-320926. doi: 10.1136 / gutjnl-2020-320926 .
- 36) Song Y, Liu P, Shi XL, y col. El SARS-CoV-2 indujo diarrea como síntoma de inicio en paciente con COVID-19. [publicado en línea antes de la impresión, 5 de marzo de 2020]. *Gut* 2020; gutjnl-2020-320891. doi: 10.1136 / gutjnl-2020-320891 .
- 37) Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, et al. Primer caso de 2019 nuevo coronavirus en los Estados Unidos. *N Engl J Med* 2020; 382: 929 - 936 .

- 38) Mo P, Xing Y, Xiao Y, et al. Características clínicas del refractario. Neumonía por COVID-19 en Wuhan, China. [publicado en línea antes de la impresión, 16 de marzo de 2020]. *Clin Infect Dis* 2020; ciaa270. doi: 10.1093/cid/ciaa270 .
- 39) Leung WK, To KF, Chan PKS, et al. Participación entérica de infección grave por coronavirus asociada al síndrome respiratorio agudo. *Gastroenterología* 2003; 125: 1011 - 1017 .
- 40) Stand CM, Matukas LM, Tomlinson GA, et al. Características clínicas y resultados a corto plazo de 144 pacientes con SARS en el área metropolitana de Toronto. *JAMA* 2003; 289: 2801 - 2809 .
- 41) Peiris JSM, Chu CM, Cheng VCC, et al. Progresión clínica y carga viral en un brote comunitario de neumonía por SARS asociada a coronavirus: un estudio prospectivo. *Lancet* 2003; 361: 1767 - 1772 .
- 42) Assiri A, Al-Tawfiq JA, Al-Rabeeh AA, et al. Epidemiológico, características demográficas y clínicas de 47 casos de enfermedad por coronavirus del síndrome respiratorio del Medio Oriente de Arabia Saudita: un estudio descriptivo. *Lancet Infect Dis* 2013; 13: 752 - 761 .
- 43) Choi WS, Kang CI, Kim Y, et al. Presentación clínica y resultados del síndrome respiratorio del Medio Oriente en la República de Corea. *Infect Chemother* 2016; 48: 118 - 126 .
- 44) Garbati MA, Fagbo SF, Fang VJ, et al. Un estudio comparativo de presentación clínica y factores de riesgo para resultados adversos en pacientes hospitalizados con enfermedad respiratoria aguda debido al coronavirus MERS u otras causas. *PLoS One* 2016; 11: e0165978 .
- 45) Ungaro RC, Sullivan T, Colombel JF, et al. ¿Qué debería gastroenterólogos y pacientes saben acerca de COVID-19? [publicado en línea antes de la impresión, 17 de marzo de 2020]. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; S1542-3565 (20) 30330-X. doi: 10.1016/j.cgh.2020.03.020 .
- 46) Repici A, Maselli R, Colombo M, et al. Coronavirus (COVID-19) brote: lo que debe saber el departamento de endoscopia. [publicado en línea antes de la impresión, 14 de marzo de 2020]. *Gastrointest Endosc* 2020; S0016-5107 (20) 30245-5. doi: 10.1016/j.gie.2020.03.019 .
- 47) Ianiro G, Mullish BH, Kelly CR, et al. Detección de donantes de trasplante de microbiota fecal durante el brote de COVID-19: sugerencias de actualizaciones urgentes de un panel internacional de expertos. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5: 430 - 432 .
- 48) Ferrario CM, Jessup J, Chappell MC, et al. Efecto de la angiotensina inhibición de la enzima convertidora y bloqueadores del receptor de angiotensina II en la enzima convertidora de angiotensina cardíaca 2. *Circulación* 2005; 111: 2605 - 2610 .
- 49) Díaz JH. Hipótesis: enzima convertidora de angiotensina. Los inhibidores de la angiotensina y los inhibidores de la angiotensina pueden aumentar el riesgo de COVID-19 grave. [publicado en línea antes de la impresión, 18 de marzo de 2020]. *J Travel Med* 2020; taaa041. doi: 10.1093/jtm/taaa041 .
- 50) Avery ME, Snyder JD. Terapia oral para la diarrea aguda. Solución simple infrautilizada. *N Engl J Med* 1990; 323: 891 - 894 .
- 51) Bartlett JG. Práctica clínica. Diarrea asociada a antibióticos. *N Engl J Med* 2002; 346: 334 - 339 .
- 52) Logan C, Beadsworth MJB, Beeching NJ. VIH y diarrea: ¿Qué es nuevo? *Curr Opin Infect Dis* 2016; 29: 486 - 494 .
- 53) Bradley KC, Finsterbusch K, Schnepf D, et al. Microbiota señales de interferón tónico impulsado en células del estroma pulmonar proteger desde adentro la infección por el virus uenza. *Cell Rep* 2019; 28: 245 - 256 .
- 54) Tian X, Li C, Huang A y col. Potente encuadernación de la novela 2019 proteína de pico de coronavirus por una especificación de coronavirus del SARS fi c anticuerpo monoclonal humano. *Emerg Microbes Infect* 2020; 9: 382 - 385 .
- 55) Cao B, Wang Y, Wen D y col. Una prueba de lopinavir-ritonavir en adultos hospitalizados con Covid-19 grave. *N Engl J Med* 2020; 382: 1787 - 1799 .
- 56) Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir y cloroquina inhibe eficazmente el nuevo coronavirus recién surgido (2019nCoV) in vitro. *Cell Res* 2020; 30: 269 - 271 .
- 57) Yao X, Ye F, Zhang M, et al. Actividad antiviral in vitro y proyección del diseño de dosificación optimizado de hidroxycloquina para el tratamiento del coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2). [publicado en línea antes de la impresión, 2020 9 de marzo]. *Clin Infect Dis* 2020; ciaa237. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa237> .
- 58) Kapoor KM, Kapoor A. Papel de cloroquina y hidroxycloquina en el tratamiento de la infección por COVID-19: una revisión sistemática de la literatura. *medRxiv* 2020; 2020.03.24.20042366 .
- 59) Anon. Drugs @ FDA : medicamentos aprobados por la FDA. Disponible en: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event¼ descripción general.proceso y aplicación No ¼ 040274> . Consultado el 31 de marzo de 2020
- 60) Richardson P, Griffin Yo, Tucker C, et al. Baricitinib como potencial tratamiento para la enfermedad respiratoria aguda 2019-nCoV. *Lancet* 2020; 395: e30 - e31 .
- 61) Liang W, Feng Z, Rao S, et al. La diarrea puede estar debajo de estimado: un eslabón perdido en el nuevo coronavirus de 2019. [publicado en línea antes de imprimir, 26 de febrero de 2020]. *Gut* 2020; gutjnl-2020-320832. doi: 10.1136/gutjnl-2020-320832 .
- 62) Anon. Enfermedad diarreica. Disponible en: <https://www.who.int/sala de prensa/hojas informativas/detalle/enfermedad diarreica> . Consultado el 22 de marzo de 2020. **Accedido**
- 63) Qiu HJ, Yuan LX, Huang XK, et al. [Usando el big data o fi Internet para entender la enfermedad por coronavirus 2019 ' s características de los síntomas: un estudio de big data]. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi* 2020; 55: E004 .
- 64) Wu Z, McGoogan JM. Características y lecciones importantes del brote de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) en China: resumen de un informe de 72,314 casos del Centro Chino para el Control y Prevención de Enfermedades. *JAMA* 2020 24 de febrero: doi: 10.1001/jama.2020.2648. [Epub antes de imprimir] .
- 65) Li R, Pei S, Chen B y col. La infección sustancial no documentada facilita la rápida diseminación del nuevo coronavirus (SARS-CoV2). [publicado en línea antes de la impresión, 16 de marzo de 2020]. *Ciencias* 2020; eabb3221. <https://doi.org/10.1126/science.abb3221> .
- 66) Meo SA, Alhokikan AM, Al-Khlaiwi T, et al. Nuevo coronavirus 2019-nCoV: comparación de prevalencia, características biológicas y clínicas con SARS-CoV y MERS-CoV. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2020; 24: 2012 - 2019 .
- 67) Yeo C, Kaushal S, Yeo D. Participación entérica de coronavirus: ¿Es posible la transmisión fecal-oral de SARS-CoV-2? *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5: 335 - 337 .
- 68) Spiteri G, Fielding J, Diercke M, et al. Primeros casos de enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) en la OMS Europea

Región, del 24 de enero al 21 de febrero de 2020. *Euro Surveill* 2020; 25: 2000178 .

69. Lescure FX, Bouadma L, Nguyen D, et al. Datos clínicos y virológicos de la fi Primeros casos de COVID-19 en Europa: una serie de casos. *The Lancet Infectious Diseases* 2020; 0. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(20\)30200-0/abstract](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(20)30200-0/abstract) . Consultado el 31 de marzo de

2020

- 70) Chang D, Lin M, Wei L y col. Características epidemiológicas y clínicas de nuevas infecciones por coronavirus que involucran a 13 pacientes fuera de Wuhan, China. *JAMA* 2020; 323: 1092 - 1093 .
- 71) Wang Z, Chen X, Lu Y, et al. Características clínicas y terapéuticas de un procedimiento quirúrgico para cuatro casos con neumonía por coronavirus novedosa de 2019 que recibe tratamiento combinado de medicina china y occidental. *Biosci Trends* 2020; 14: 64 - 68 .

#### Reimprimir solicitudes

Dirija las solicitudes de reimpresiones a: Laurent Peyrin-Biroulet, MD, PhD, Inserm NGERE y Department of Gastroenterology, Nancy University Hospital, University of Lorraine, 1 Allée du Morvan, 54511 Vandœuvre-lès-Nancy, Francia. correo electrónico: [peyrinbiroulet@gmail.com](mailto:peyrinbiroulet@gmail.com) ; fax: ( +33 ) 383153633.

#### Estafas de interés

Estos autores revelan lo siguiente: Daniel C. Baumgart ha servido como científico jefe consultor y miembro de la junta asesora de AbbVie, MSD, Janssen, Takeda, Boehringer-Ingelheim y Amgen. Silvio Danese se ha desempeñado como orador, consultor y miembro de la junta asesora de Schering-Plough, AbbVie, Actelion, Alphawasserman, AstraZeneca, Cellerix, Cosmo Pharmaceuticals, Ferring, Genentech, Grunenthal, Johnson y Johnson, Millenium Takeda, MSD, Nikkiso Europe GmbH, Novo Nordisk, Nycomed, Pfizer, Pharmacosmos, UCB Pharma y Vifor. Laurent Peyrin-Biroulet ha servido como orador, consultor y miembro de la junta asesora de Merck, AbbVie, Janssen, Genentech, Mitsubishi, Ferring, Norgine, Tillots, Vifor, Hospira / Pfizer, Celltrion, Takeda, Biogaran, Boehringer-Ingelheim, Lilly, HAC-Pharma, Index Pharmaceuticals, Amgen, Sandoz, Forward Pharma GmbH, Celgene, Biogen, Lycera, Samsung Bioepis y Theravance. El otro autor revela no con fines de lucro.