

Open

COVID-19 y el sistema digestivo

Chunxiang Ma, MD^{1,2}, Yingzi Cong, PhD^{3,4} y Hu Zhang, MD, PhD^{1,2}

El brote de la nueva neumonía por coronavirus en 2019 (enfermedad por coronavirus 2019 [COVID-19]) ahora amenaza la salud pública mundial. Aunque COVID-19 se define principalmente por sus síntomas respiratorios, ahora está claro que el virus también puede afectar el sistema digestivo. En esta revisión, elaboramos la estrecha relación entre COVID-19 y el sistema digestivo, enfocándonos tanto en los hallazgos clínicos como en los posibles mecanismos subyacentes de la patogénesis gastrointestinal de COVID-19.

Am J Gastroenterol 2020; 00: 1 - 4. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000691>

INTRODUCCIÓN

La nueva neumonía por coronavirus (enfermedad por coronavirus 2019 [COVID-19]), que es causada por el síndrome respiratorio agudo grave, coronavirus 2 (SARS-CoV-2), surgió en Wuhan, provincia de Hubei, a principios de diciembre de 2019 (1) y luego se propagó rápidamente en toda China y, posteriormente, en todo el mundo, evolucionando hacia una pandemia y una salud global amenazante. Este nuevo coronavirus, junto con el coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV) y el coronavirus del síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS-CoV), pertenecen a si- linaje del coronavirus 2b (2). Aunque el SARS-CoV-2 es de hecho una entidad distinta, las similitudes en la secuencia genética comparten el 70% y el 40% con el SARSCoVandMERS-CoV, respectivamente (3). Este hecho puede explicar en parte por qué el SARS-CoV-2 comparte algunas características epidemiológicas y clínicas comunes con los otros 2 virus. Investigaciones anteriores han demostrado que la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) es el receptor funcional de SARS-CoV y es fundamental para la entrada celular de SARSCoV (4). Varios estudios también con fi rm que el SARS-CoV-2 también aprovecha el receptor ACE2 para ingresar a las células objetivo (5 - 7) Además, ACE2 se distribuye ampliamente en varios órganos humanos, incluyendo la mucosa oral y nasal, nasofaringe, pulmón, intestino delgado, colon, riñón, bazo, hígado y cerebro. Además, se informa que la expresión de ACE2 es aproximadamente 100 veces mayor en el tracto gastrointestinal (particularmente el colon) que en el sistema respiratorio (8,9). Por lo tanto, no es sorprendente que el sistema digestivo, con varios órganos que expresan ACE2, presente un riesgo de ser invadido por SARS-CoV-2 (10). Aunque COVID-19 se caracteriza predominantemente por síntomas respiratorios, como fiebre, tos y disnea (11), también se informan síntomas digestivos entre un subgrupo clínicamente importante de pacientes con COVID-19, a menudo con enzimas hepáticas elevadas simultáneamente (2,12 - 14) En algunos casos, los síntomas digestivos se informan como la presentación inicial de COVID-19 (15). Estas

fi Los hallazgos sugieren que el virus puede dañar el sistema digestivo y puede explicar el rango de síntomas digestivos observados en COVID-19, incluyendo diarrea, náuseas, vómitos y disminución del apetito (16). Explorando los mecanismos patogénicos de COVID-19 en el

El sistema digestivo tiene el potencial de mejorar la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de estos pacientes.

EVIDENCIA CLÍNICA Y PATOLÓGICA PARA COVID-19 QUE IMPLICA EL SISTEMA DIGESTIVO

Se informaron síntomas digestivos entre los pacientes con COVID-19 en el brote inicial en Wuhan, China. En un estudio descriptivo, transversal, multicéntrico que incluyó 204 pacientes con COVID-19 con fi Según pruebas de laboratorio, el 41.6% de los pacientes con COVID-19 sufrieron náuseas o vómitos, y el 17.2% de los pacientes con COVID-19 presentaron diarrea (17). Es importante destacar que los pacientes con enfermedad grave se encontraron con una mayor incidencia de diarrea, náuseas o vómitos que aquellos con enfermedad no grave (12). El hecho de que los síntomas digestivos están estrechamente asociados con la gravedad de la condición COVID-19 también fue demostrado por otro estudio de un solo centro de 1 hospital en Wuhan (2). Entre la población general, la diarrea, las náuseas, los vómitos, el dolor abdominal y la anorexia aparecieron en los pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos (UCI) de manera más prominente que en los no transferidos a la UCI, y aumentó la aparición de anorexia entre los 2 grupos. con signi estadístico fi cance, que puede presentar un buen indicador de afección grave (2).

El daño intestinal causado por la infección por SARS-CoV-2 ha sido veri fi Ed por autopsia y biopsia. Un informe reciente describió la autopsia intestinal de un paciente con COVID-19 que desarrolló dilatación segmentaria alterna y estenosis del intestino delgado (18). Xiao y col. (19) también realizaron endoscopia gastrointestinal para una estafa fi rmed paciente COVID-19. Se observó daño a la mucosa en el esófago, y se encontró que numerosas células plasmáticas y linfocitos tenían fi Se filtró la lámina propia del estómago, el duodeno y el recto mediante examen histológico. Además, la proteína de la nucleocápside viral también se detectó en el citoplasma de estos sitios. Es de destacar que aproximadamente el 3% de los casos de COVID-19 exhibieron solo síntomas digestivos sin síntomas respiratorios (17). La colitis hemorrágica aguda incluso podría ocurrir en un paciente con COVID-19 con molestias digestivas como síntomas principales (20). Por lo tanto, se debe prestar más atención a

¹ Departamento de Gastroenterología, Hospital de China Occidental y Laboratorio Estatal de Bioterapia, Universidad de Sichuan, Chengdu, China; ² Centro de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Hospital del Oeste de China, Universidad de Sichuan, Chengdu, China; ³ Departamento de Microbiología e Inmunología, Rama Médica de la Universidad de Texas, Galveston, Texas, EUA; ⁴ Departamento de Patología, Rama Médica de la Universidad de Texas, Galveston, Texas, EE. UU. Correspondencia: Hu Zhang, MD, PhD. Correo electrónico: zhanghu@scu.edu.cn.

pacientes que se presentan en el hospital con síntomas digestivos, especialmente aquellos con antecedentes de exposición epidemiológica.

La detección positiva de SARS-CoV-2 en las heces fue un gran avance, lo que sugiere que el virus puede replicarse y existir en el tracto digestivo (21). El hecho de que el sistema digestivo podría estar infectado por el SARS-CoV-2 se ilustra más a fondo por Guan et al. (22), que informaron que se detectó SARS-CoV-2RNA en 4 de 62 muestras de heces (6,5%), y 4 hisopos rectales fueron positivos para ARN de SARS-CoV-2. Además, el porcentaje de muestras de heces positivas ha sido reportado hasta el 53.42% entre **pacientes hospitalizados con enfermedad por COVID-19 (19). En otro estudio que detecte el ARN del SARS-CoV-2 de diferentes muestras clínicas, 44 de 153 (29%) muestras de heces fueron positivas (23).** De particular interés, la positividad de la prueba de heces es mayor en aquellos con diarrea (73%) que en aquellos con solo síntomas respiratorios (14%) (16). **La situación se complica aún más por el hecho de que algunos pacientes con COVID-19 todavía presentan ácido nucleico - las heces positivas después de que el virus en el hisopo faríngeo se vuelve negativo (24,25).** De acuerdo con esto, se detectó SARS-CoV-2RNA en **muestras de heces en el primer paciente estadounidense de COVID-19, aunque las muestras de suero fueron repetidamente negativas (21).** Además, en promedio, hay 11 días de desprendimiento de SARS-CoV-2 de las heces después de que los síntomas respiratorios disminuyen (26). Por lo tanto, es razonable que un estándar de atención para los pacientes con COVID-19 que salen del hospital incluya un examen viral fecal debido a su eliminación tardía. En la actualidad, si el virus SARS-CoV-2 vivo podría detectarse en las heces es el foco de las investigaciones por su valor clínico para las heces - propagación oral e infectividad. Wolfel y col. (27) analizaron la virología de 9 pacientes con COVID-19 con síntomas leves, aunque no lograron aislar el SARS-CoV-2 vivo de las heces. Este resultado negativo puede estar relacionado con los sujetos con síntomas leves, el número limitado de **muestras de heces y las pruebas solo para el virus vivo en 6 - 12 días y en 4 pacientes.** Además, la ausencia de datos sobre puntos de tiempo tempranos en este estudio puede causar la pérdida de una ventana crítica de infectividad de las heces en las primeras etapas. Sin embargo, el estudio de los equipos de investigación del profesor Zhong en el Laboratorio Estatal de Enfermedades Respiratorias en China demostró que la dosis viva de SARS-CoV-2 existe en las heces (28). Por lo tanto, la existencia de virus vivos de **SARS-CoV-2 en las heces es vital. El examen fecal - propagación oral de COVID-19, y esto es el hallazgo es útil para el desarrollo de estrategias de salud pública durante la lucha contra COVID-19.**

También se ha informado que la infección por SARS-CoV-2 puede provocar daño hepático, y la función hepática anormal y las enzimas hepáticas se asocian positivamente con la gravedad de COVID-19. En comparación con los pacientes con COVID-19 no graves, los pacientes con COVID-19 graves tienen niveles más altos de aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa y bilirrubina total (TBL) (12). También es más probable encontrar enzimas hepáticas elevadas en pacientes con COVID-19 tratados en **la UCI que en aquellos no tratados en la UCI (2). En el primer COVID-19 con enfermedad en el caso de los Estados Unidos, hubo una tendencia general ascendente de enzimas hepáticas durante su tratamiento, lo que sugirió que la infección por SARS-CoV-2 puede directamente afectar el hígado (21).** La hepatitis aguda causada por la infección por COVID-19 se ha informado recientemente, y el daño hepático grave podría presentarse antes de los síntomas típicos de COVID-19, lo que resultó en un diagnóstico erróneo en la etapa temprana (29). Vale la pena señalar que el tiempo elevado de protrombina entre los pacientes con COVID-19 con síntomas digestivos es más común que en aquellos solo con síntomas respiratorios (17). Por lo tanto, la monitorización estrecha de la función hepática y las enzimas hepáticas debe implementarse temprano en pacientes con COVID-19 con síntomas digestivos. Además, 23 de 1,099 pacientes con COVID-19 (2.1%) han sido diagnosticados con hepatitis B

co-infección, aunque las proporciones de pacientes con enzimas hepáticas anormales coincidentes y aumento de TBL alcanzan más del 20% y 10%, respectivamente (12). En otro estudio, la enfermedad del sistema digestivo estaba presente en el 11% de los pacientes con **COVID-19, pero el 43% de los pacientes sufre con diversos grados de anomalía de la enzima hepática, y el 18% de pacientes sufre con TBL aumentado (30).** Tal drástica diferencia en las referencias no solo se pueden atribuir a la enfermedad coexistente y, por el contrario, hasta cierto punto, sugieren que el mecanismo patogénico del SARS-CoV-2 puede provocar una lesión hepática. La lesión hepática asociada con la infección por COVID-19 también se ha revelado mediante autopsia y biopsia. El examen macroscópico del hígado revela que es gris (18), y las características patológicas de la lesión hepática COVID-19 **incluyen leve lobulillar y portal inflamación y esteatosis microvascular moderada (31).** Por lo tanto, el hígado se daña durante la infección por COVID-19, por lo que es vital controlar de cerca y activamente la función hepática en pacientes con COVID-19.

En conclusión, el tracto digestivo puede servir como una ruta de infección para COVID-19 según la evidencia clínica y patológica. Deberíamos valorar más los síntomas digestivos informados en pacientes infectados, controlar las enzimas hepáticas entre los infectados con el virus y considerar la detección de SARS-CoV-2 en muestras fecales tanto para establecer el diagnóstico como para controlar la eliminación viral.

MECANISMOS DE DAÑO INTESTINAL DURANTE LA INFECCIÓN POR COVID-19

La alta expresión de ACE2 en el tracto intestinal hace que el intestino delgado y el colon sean altamente susceptibles a la infección por SARS-CoV-2 (10). Actualmente, esta hipótesis fue apoyada en un paciente con COVID-19 a través de un análisis bioinformático basado en transcriptomas de células individuales para identificar la distribución de las células que expresan ACE2. Un estudio reciente demostró que la expresión de ACE2 se observó con mayor frecuencia en el íleo y el colon que en el estómago y se expresó principalmente en los enterocitos absorbentes del íleon y el colon, que ofrece una posible explicación para la diarrea observada en muchos pacientes con COVID-19 (9). Además, **este estudio también reveló que ACE2 se encuentra en el estrato de células epiteliales del esófago, que pueden ser útiles para explicar la esofagitis causada por COVID-19 (9).** La expresión del ARN mensajero ACE2 y la proteína en el intestino es 100 veces mayor que la del pulmón que muestra la base de datos Human Protein Atlas (32). Esta base de datos es una gran base de datos de transcriptoma y proteoma basada en análisis de secuenciación de ARN y análisis inmunohistoquímico y se utiliza para analizar la expresión diferencial de proteínas en tejidos normales y tejidos tumorales (33). Los mecanismos del daño **esofágico en COVID-19 justifican un estudio adicional, y los datos informados en las referencias para la distribución de ACE2 pueden estar relacionadas con las diversas técnicas de detección.**

Otra explicación molecular propuesta de la patogénesis intestinal de COVID-19 es que el SARS-CoV-2 puede interferir con la absorción de triptófano porque este proceso requiere ACE2 intestinal para regular la expresión de transportadores de aminoácidos neutros. En **ACE2-deficientes antiguos, el colon era altamente susceptible a desarrollarse en inflamación y colitis después del tratamiento con irritantes químicos.** Sorprendentemente, dicha colitis inducida experimentalmente podría revertirse mediante la administración de dipéptido de triptófano de glicina, un aminoácido único que puede ser absorbido por otro transportador de aminoácidos, el transportador de péptidos acoplados a protones PepT1. Sin embargo, **esta misma efecto no ocurrió cuando se trató conjuntamente con un inhibidor de mTOR. Además, el inhibidor de mTOR significa la expresión de péptidos antimicrobianos regulada negativamente, alteró notablemente el microbioma intestinal ileocecal y dio como resultado inflamación. Un similar**

intestinal en el que se observó fenotipo inflamatorio en ratones de tipo salvaje después del trasplante con la microbiota intestinal ileocecal de ratones mutantes AC2 (34). Por lo tanto, el SARS-CoV-2 intestinal puede impulsar la absorción de triptófano a través de ACE2, lo que resulta en una disminución del péptido antimicrobiano y, en consecuencia, altera la microbiota intestinal para conferir inflamación. Aunque este mecanismo aún no se ha demostrado en humanos, la disbiosis microbiana intestinal sí se ha identificado en algunos pacientes con COVID-19, como disminución de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* (35), y la importancia del tratamiento con probióticos para COVID-19 también se ha enfatizado en la orientación dada por China's Comisión Nacional de Salud (Versión 6). Las investigaciones clínicas y básicas más básicas deberían centrarse en las relaciones entre la microbiota intestinal y COVID-19 en futuros estudios.

El concepto de la "tormenta de citoquinas" ha sido enfatizado desde el brote de COVID-19, que está asociado con una enfermedad sistémica de reacción inflamatoria y múltiples funciones orgánicas, incluido el daño digestivo. La desregulación de las citocinas y las respuestas inmunes anormales conducirán a una enfermedad más grave y la muerte. Se observó una mayor expresión de citocinas relacionadas con T-helper-1 en el suero de pacientes con COVID-19, incluyendo interferón- γ (IFN- γ), T-helper-1 quimiocina IFN- γ -proteína 10 inducible, proteína quimioatrayente de monocitos proteína 1, interleucina (IL) IL-6 y factor estimulante de colonias de macrófagos y granulocitos humanos. Las concentraciones de estas citocinas también fueron significativas. **Se encontró un aumento de citoquinas en la UCI y aquellos que no están en la UCI. Sin embargo, mayores niveles de anti-inflamatorio con T-helper2. También se encontraron citocinas inflamatorias, IL-4 e IL-10, cuyas funciones mecanicistas quedan por dilucidar (1).** Las células T activadas en la sangre periférica obtenidas de un paciente con COVID-19 manifestaron una alta citotoxicidad con más gránulos citotóxicos, granulinsina y perforina, lo que sugiere que las células T patógenas están asociadas con la aceleración de la sistémica. **La inflamación en esta enfermedad (31). Además, el deterioro del intestino**

Se observó inflamación en ratones durante la sonda intragástrica con MERS-CoV. Es importante destacar que la infección pulmonar era entonces verificada en estos ratones en el día 5 después de la inoculación intragástrica de MERS-CoV, y el examen histológico del pulmón revelado en células amigdalas. **La filtración y las células virales positivas para antígeno, lo que indica la posibilidad de que la infección pulmonar pueda ser secundaria a una infección primaria por MERS-CoV en el intestino a través del tráfico viral hematológico.** Sin embargo, si las lesiones intestinales de COVID-19 son el resultado de una respuesta secundaria después de la inflamación, son el resultado de una infección intestinal primaria, o los resultados combinados de ambos mecanismos siguen siendo inciertos. Se requieren investigaciones adicionales de muestras intestinales de biopsia y autopsia para explorar este mecanismo. La monitorización dinámica de linfocitos y citocinas puede ayudar a lograr la detección temprana, el diagnóstico temprano y el tratamiento temprano para COVID-19. **Anticuerpos monoclonales dirigidos a la liberación excesiva de las citocinas inflamatorias pueden ser prometedoras para el tratamiento con COVID-19.**

MECANISMOS DE LESIONES EN EL HÍGADO DURANTE COVID-19 INFECCIÓN

Presumiblemente, ACE2 juega un papel vital en la patogénesis del daño hepático en COVID-19. ACE2 es un homólogo de ACE que tiene la capacidad de contrarrestar la vasoconstricción efectuada por angiotensina (Ang) II a través de la degradación de Ang II en Ang 1-7, disminuyendo así el daño al hígado causado por la renina-sistema de angiotensina (37). ACE2 fue identificada con expresión moderada en hígados sanos en el estudio anterior (38), pero un reciente estudio de secuenciación de ARN de una sola célula de tejidos hepáticos sanos encontró que ACE2 era

altamente expresado tanto en colangiocitos como en hepatocitos, particularmente en más de la mitad de los colangiocitos, proporcionando una nueva base teórica para la lesión hepática en la infección por COVID-19 (39). Además, el examen patológico de un caso de muerte COVID-19 encontró degeneración grasa microvascular moderada y región portal lobulillar hepática leve activa en inflamación en el hígado (31), lo que sugiere que el daño hepático en COVID-19 tiende a deberse a una lesión secundaria por hipoxia. **Un in vitro experimento** también mostró que la expresión y la actividad de ACE2 aumentaron bruscamente en los hepatocitos y las células de los conductos biliares bajo hipoxia (37). En general, la condición de los pacientes con enfermedad hepática coexistente puede empeorar potencialmente durante la infección con COVID-19 debido a la mayor expresión de ACE2 causada por la hipoxia durante la tormenta de citoquinas. Por lo tanto, se debe prestar más atención a estos pacientes en la práctica clínica. Es necesario elegir medicamentos adecuados para el hígado para proteger la función hepática de los pacientes con COVID-19.

La toxicidad del fármaco ha servido como 1 mecanismo para la lesión hepática asociada a COVID-19, lo que también indica que el daño hepático es secundario. **Algunos medicamentos utilizados en pacientes con COVID-19 tienen diferentes grados de daño en la función hepática, incluida la medicina tradicional china, antipiréticos y medicamentos antivirales. En un síndrome respiratorio agudo severo - informe asociado, 7 de 41 pacientes con síndrome respiratorio agudo severo tratados con Kaletra experimentaron disfunción hepática, y 1 paciente tuvo disfunción hepática grave y, por lo tanto, tuvo que interrumpir el tratamiento antiviral (40).** En un estudio de Singapur, 3 de 5 pacientes con COVID-19 tratados con lopinavir -

ritonavir desarrolló alteración de la función hepática (41). Sin embargo, se sabe poco sobre la incidencia de hepatotoxicidad de varios medicamentos utilizados en COVID-19. **Más se deben hacer esfuerzos para futuros estudios con respecto a esta preocupación, lo cual será importante para desarrollar una intervención razonable y reducir los efectos de la hepatotoxicidad inducida por fármacos para pacientes.**

CONCLUSIÓN

Los síntomas digestivos deben tratarse con precaución en la etapa temprana de COVID-19, y el monitoreo dinámico de la función hepática y las citocinas es imprescindible durante la práctica clínica para reducir las complicaciones y la mortalidad de COVID-19. ACE2 y reacciones inmunes anormales podrían ser objetivos en futuros estudios para tratar COVID-19. Además, la detección de SARS-CoV-2 en muestras fecales es esencial para la práctica clínica, particularmente para pacientes con síntomas atípicos, y debe realizarse cuando COVID-19 pacientes también abandonan el hospital para firmar aclaramiento viral. **La relación entre el sistema digestivo y COVID-19 merece ser explorada en futuros estudios relacionados.**

CONFLICTOS DE INTERÉS

Garante del artículo: Hu Zhang, MD, PhD.

Spécificas contribuciones del autor: HZ investigó datos y describió el artículo. CXM investigó datos para el artículo y escribió el manuscrito. HZ e YZC revisaron / editaron el manuscrito antes de enviarlo.

Soporte financiero: HZ cuenta con el apoyo de subvenciones de la Fundación Nacional de Ciencias Naturales de China (número de subvención: 81570502) y el Proyecto 1.3.5 para Disciplinas de Excelencia, West China Hospital, Universidad de Sichuan (número de subvención: ZYJC18037).

Posibles intereses en competencia: Los autores declaran que la investigación se realizó en ausencia de cualquier comercial o relaciones financieras que podrían interpretarse como una posible estafa fiscal de interés.

Referencias

1. Huang C, Wang Y, Li X y col. Características clínicas de pacientes infectados con el nuevo coronavirus 2019 en Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395 (10223): 497 - 506.
2. Wang D, Hu B, Hu C, y col. Características clínicas de 138 pacientes hospitalizados con una nueva neumonía infectada con coronavirus 2019 en Wuhan, China. *JAMA* 2020; e201585 (<https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>).
3. Chu DKW, Pan Y, Cheng SMS, et al. Diagnóstico molecular de un nuevo coronavirus (2019-nCoV) que causa un brote de neumonía. *ClinChem* 2020; 66 (4): 549 - 55
4. Li W, Moore MJ, Vasileva N, y col. La enzima convertidora de angiotensina 2 es un receptor funcional para el coronavirus del SARS. *Nature* 2003; 426 (6965): 450 - 4
5. Zhou P, Yang XL, Wang XG y col. Un brote de neumonía asociado con un nuevo coronavirus de probable origen de murciélago. *Naturaleza* 2020; 579 (7798): 270 - 3)
6. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Krüger N, et al. El nuevo coronavirus 2019 (2019-nCoV) utiliza el receptor de SARS-coronavirus ACE2 y la proteasa celular TMPRSS2 para ingresar a las células objetivo. *bioRxiv*. Publicado en línea el 4 de febrero de 2020 (<https://doi.org/10.1101/2020.01.31.929042>).
7. Xu H, Zhong L, Deng J, y col. Alta expresión del receptor ACE2 de 2019nCoV en las células epiteliales de la mucosa oral. *Int J Oral Sci* 2020; 12 (1): 8.
8. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/59272>).
9. Zhang H, Kang Z, Gong H, y col. El sistema digestivo es una ruta potencial para la infección de 2019-nCoV: un análisis bioinformático basado en transcriptomas unicelulares. *bioRxiv*. Publicado en línea el 31 de enero de 2020. (<https://doi.org/10.1101/2020.01.30.927806>).
10. Hamming I, Timens W, Bultuis ML, et al. Distribución tisular de la proteína ACE2, el receptor funcional para el coronavirus del SARS: A fi Primer paso para comprender la patogénesis del SARS. *J Pathol* 2004; 203 (2): 631 - 7)
11. Diao K, Han P, Pang T y col. Características de imágenes HRCT en casos importados representativos de la nueva neumonía por coronavirus 2019. *PrecisionClinMed* 2020; 3 (1): 9 - 13)
12. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Características clínicas de la enfermedad por coronavirus 2019 en China. *N Engl J Med* 2020. Publicado en línea el 28 de febrero de 2020 (<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>).
13. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, et al. Características clínicas de 140 pacientes infectados con SARS-CoV-2 en Wuhan, China. *Alergia*. Publicado en línea el 19 de febrero de 2020 (<https://doi.org/10.1111/all.14238>).
14. Wang M, Zhou Y, Zong Z, et al. Un enfoque de medicina de precisión para manejar la nueva neumonía por coronavirus 2019. *Precision Clin Med* 2020; 3 (1): 14 - 21)
15. Song Y, Liu P, Shi XL, et al. El SARS-CoV-2 indujo diarrea como síntoma de inicio en pacientes con COVID-19. *Intestino*. Publicado en línea el 5 de marzo de 2020 (<https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-320891>).
16. HanC, DuanC, Zhang S y col. Síntomas digestivos en pacientes con COVID-19 con gravedad leve de la enfermedad: presentación clínica, prueba de ARN viral en heces y resultados. *Soy J Gastroenterol*. Publicado en línea en marzo de 2020 (https://journals.lww.com/ajg/Documents/COVID19_Han_et_al_AJG_Preproof.pdf).
17. Lei P, Mi M, Pengcheng Y, et al. Características clínicas de los pacientes con COVID-19 con síntomas digestivos en Hubei, China: un estudio descriptivo, transversal y multicéntrico. *AmJ Gastroenterol*. Publicado en línea el 18 de marzo de 2020 (https://journals.lww.com/ajg/Documents/COVID_Digestive_Symptoms_AJG_Preproof.pdf).
18. Liu Q, Wang RS, Qu GQ, et al. Informe de observación general sobre la autopsia del sistema de cadáveres muertos de covid-19. *J Forensic Med* 2020; 36 (1): 21 - 3 Publicado en línea el 5 de marzo de 2020 (<https://doi.org/10.12116/fj.issn.1004-5619.2020.01.005> o <http://rs.yigle.com/yufabiao/1183784>. Htm).
19. Xiao F, Tang M, Zheng X, y col. Evidencia de infección gastrointestinal de SARS-CoV-2. *Gastroenterología* Publicado en línea el 3 de marzo de 2020 (<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.02.055>).
20. Carvalho A, Alqusairi R, Adams A, y col. Infección gastrointestinal SARS-CoV-2 que causa colitis hemorrágica: implicaciones para la detección y transmisión de la enfermedad COVID-19. *Soy J Gastroenterol*. Publicado en línea
21. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, et al. Primer caso del nuevo coronavirus 2019 en los Estados Unidos. *N Engl J Med* 2020; 382 (10): 929 - 36)
22. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Características clínicas de la nueva infección por coronavirus de 2019 en China. *N Engl J Med*. Publicado en línea en febrero 28, 2020 (<http://10.1056/NEJMoa2002032>).
23. WangW, WangW, WangW, y col. Detección de SARS-CoV-2 en di ff erent tipos de muestras clínicas. *JAMA*; e203786. Publicado en línea el 11 de marzo de 2020 (<https://doi.org/10.1001/jama.2020.3786>).
24. Xu Y, Li X, Zhu B, y col. Características de la infección pediátrica por SARS-CoV-2 y evidencia potencial de desprendimiento persistente de virus fecales. *NatMed*. Publicado en línea el 13 de marzo de 2020 (<https://doi.org/10.1038/s41591-020-0817-4>).
25. Chen LJ, Lou J, Bai Y, et al. Enfermedad de COVID-19 con pruebas virales positivas de faringe y esputo negativas. *Soy J Gastroenterol*. Publicado en línea el 20 de marzo de 2020. (https://journals.lww.com/ajg/Citation/publishahead/COVID-19_Disease_With_Positive_Fecal_and_Negative.99371.aspx).
26. Wu YJ, Guo C, Tang L, et al. Presencia prolongada de ARN viral de SARS-CoV-2 en muestras fecales. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5 (5): 434 - 5)
27. Wolfel R, Corman VM, Guggemos W, et al. Evaluación virológica de pacientes hospitalizados con COVID-2019. *Naturaleza*. Publicado en línea en abril 1, 2020 (<https://doi.org/10.1038/s41586-020-2196-x>).
28. (<http://www.skird.cn/show.php?id 5 5 1372>).
29. Wander P, Epstein M, Bernstein D. COVID-19 que se presenta como hepatitis aguda. *Soy J Gastroenterol*. Publicado en línea en abril de 2020 (https://journals.lww.com/ajg/Documents/COVID19_Bernstein_et_al_AJG_Preproof.pdf).
30. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Características epidemiológicas y clínicas de 99 casos de neumonía por coronavirus novedosa de 2019 en Wuhan, China: un estudio descriptivo. *Lancet* 2020; 395 (10223): 507 - 13)
31. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Patológico fi hallazgos de COVID-19 asociados con síndrome de dificultad respiratoria aguda. *Lancet Respir Med* 2020; 8 (4): 420 - 2)
32. (<https://www.proteinatlas.org/ENSG00000130234-ACE2/tissue>).
33. Thul PJ, Lindskog C. El atlas de proteínas humanas: un mapa espacial del proteoma humano. *Protein Sci* 2018; 27 (1): 233 - 44)
34. Hashimoto T, Perlot T, Rehman A, et al. ACE2 vincula la desnutrición de aminoácidos con la ecología microbiana y la ingestión intestinal. *fl ammation*. *Nature* 2012; 487 (7408): 477 - 81)
35. Xu K, Cai H, Shen Y, et al. Manejo de la enfermedad del virus corona-19 (COVID-19): la experiencia de Zhejiang. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2020; 49 (1): 0.
36. Zhou J, Li C. El tracto intestinal humano sirve como una ruta de infección alternativa para el coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio. *Sci Adv* 2017; 3 (11): eaa04966.
37. Paizis G, Tikellis C, Cooper ME, et al. La lesión hepática crónica en ratas y seres humanos regula al alza la nueva enzima convertidora de angiotensina enzima 2. *Gut* 2005; 54 (12): 1790 - 6)
38. Donoghue M, Hsieh F, Baronas E, et al. Una nueva carboxipeptidasa relacionada con la enzima convertidora de angiotensina (ACE2) convierte la angiotensina I en angiotensina 1-9. *Circ Res* 2000; 87 (5): E1 - 9)
39. Chai X, Hu L, Zhang Y, et al. Speci fi c Expresión de ACE2 en colangiocitos puede causar daño hepático después de la infección 2019-nCoV. *bioRxiv*. Publicado en línea el 4 de febrero de 2020 (<https://doi.org/10.1101/2020.02.03.931766>).
40. Chu CM, Cheng VC, Hung IF, et al. Papel de lopinavir / ritonavir en el tratamiento del SARS: virológica y clínica inicial fi hallazgos *Tórax* 2004; 59 (3): 252 - 6)
41. Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, et al. Características epidemiológicas y curso clínico de pacientes infectados con SARS-CoV-2 en Singapur. *JAMA* Publicado en línea el 13 de marzo de 2020 (<https://doi.org/10.1001/jama.2020.3204>).

Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de Creative Commons Attribution-Non Commercial-NoDerivatives License 4.0 (CCBYNC-ND), donde está permitido descargar y compartir el trabajo siempre que se cite correctamente. El trabajo no puede modificarse de ninguna manera ni utilizarse comercialmente sin el permiso de la revista.