



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**  
**HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO**

**MANIFESTACIONES GASTROINTESTINALES DE PACIENTES HOSPITALIZADOS CON  
COVID-19: CARACTERIZACIÓN Y DESENLACE CLINICO**

**TESIS**

QUE PARA OBTENER EL:  
TÍTULO DE ESPECIALISTA  
EN:  
**GASTROENTEROLOGIA**

PRESENTA:  
**DR. JUAN CARLOS VALLE GONZALES**

TUTOR-DIRECTOR DE TESIS:  
SCHEREZADA MARIA ISABEL MEJIA LOZA

CIUDAD DE MEXICO, 2021





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

---

Dra. Erika Gómez Zamora  
Subdirectora de Enseñanza

---

Dr. Erick Efraín Sosa Duran  
Jefe de Posgrado

---

Dra. Scherezada Mejía Loza  
Profesor Titular

---

Dra. Scherezada Mejía Loza  
Asesor de Tesis

## AGRADECIMIENTO

### **A mis padres**

Gracias por su amor, apoyo y aliento incondicional, por incentivar me a no rendirme ante la adversidad, son un ejemplo a seguir en todo aspecto de mi vida familiar, personal y profesional.

### **A mis docentes**

Gracias por dedicarse a tan honorable labor y por apoyarnos con nuestros conocimientos del día a día para egresar como un gastroenterólogo preparado académicamente y como ser humano empático y con valores éticos hacia nuestros pacientes

### **A Liza y Amelia**

Son mi fuente de energía incondicional, mi alegría, la razón por este gran esfuerzo realizado. A Liza, por tu sacrificio realizado por mantener unida nuestra familia, por estar a mi lado en momentos de grandeza y en momentos de flaqueza. Las amo con todo mi ser.

## INDICE

<b>TEMA</b>	<b>PAGINA</b>
<b>1. Marco Teórico</b>	<b>1</b>
<b>2. Justificación</b>	<b>11</b>
<b>3. Pregunta de investigación</b>	<b>12</b>
<b>4. Hipótesis</b>	<b>12</b>
<b>5. Objetivo General y Especifico</b>	<b>12</b>
<b>6. Metodología</b>	<b>13</b>
<b>a) Diseño de investigación</b>	<b>13</b>
<b>b) Definición de la población</b>	<b>13</b>
<b>c) Definición de variables</b>	<b>14</b>
<b>d) Técnicas, instrumentos y procedimientos de recolección de la información</b>	<b>15</b>
<b>e) Análisis estadístico</b>	<b>16</b>
<b>7. Resultados</b>	<b>17</b>
<b>8. Discusión</b>	<b>21</b>
<b>9. Conclusiones</b>	<b>23</b>
<b>10. Bibliografía</b>	<b>24</b>

## MARCO TEORICO

El brote de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), causado por el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2), reportado por primera vez en China, en diciembre de 2019, ha representado una amenaza crítica para la salud pública mundial, y a partir de marzo del 2020, la OMS la ha declarado pandemia mundial (Mao, et al., 2020). El SARS-CoV-2 fue el séptimo coronavirus identificado con capacidad de infección humana por las autoridades chinas. Sus características genómicas se revelaron en un paciente de Wuhan, mostrando una similitud de secuencia de ácido nuclear del 89% y 82% con Bat SARS-CoVZXC21 y SARS-CoV humano, respectivamente. (Wong, Lui, & Sung , 2020)

El agente causante del COVID-19 es un nuevo virus coronavirus llamado oficialmente SARS-CoV-2. Recibió el nombre de SARS-CoV, debido a su homología genómica. Los coronavirus son virus de ARN mono catenario de sentido positivo, grandes y con envoltura (+ ARNsc) de la familia Coronaviridae. Los coronavirus pueden infectar a una amplia gama de vertebrados, incluidos murciélagos, pájaros, pangolines, serpientes, ratones y humanos. Debido a las similitudes de secuencia con las cepas de coronavirus de murciélago y pangolín RaTG13, actualmente se cree que el SARS-CoV-2 tiene un origen zoonótico y ha adquirido secundariamente la capacidad de propagación de persona a persona. (Asselah, Durantel, Pasmant , Lau, & Schinazi, 2021)

El SARS-CoV-2 se transmite principalmente de persona a persona a través de gotitas respiratorias, que generalmente se liberan cuando una persona infectada tose o estornuda. Debido a que las

gotas generalmente caen a unos pocos metros, la probabilidad de transmisión disminuye si las personas permanecen separadas por al menos 2 m. Un desafío importante para contener la propagación del SARS-CoV-2 es que las personas presintomáticas son infecciosas. (Gandhi, Lynch, & Del Rio, 2020)

El espectro clínico en adultos con infección por SARS-CoV-2 se pueden agrupar en un rango amplio de severidad de la enfermedad, siendo esta infección asintomática, enfermedad leve, moderada y enfermedad grave. (Parasher, 2021)

Infección asintomática es considerada como personas que dan positivo en la prueba del SARS-CoV-2 mediante una prueba virológica (es decir, una prueba de amplificación de ácido nucleico [NAAT] o una prueba de antígeno) pero que no presentan síntomas compatibles con COVID-19 y presentan una radiografía normal de tórax. Enfermedad leve, definida como aquellas personas que tienen alguno de los diversos signos y síntomas de COVID-19 (p. Ej., Fiebre, tos, dolor de garganta, malestar general, dolor de cabeza, dolor muscular, náuseas, vómitos, diarrea, pérdida del gusto y el olfato) pero que no tiene dificultad para respirar, disnea o imágenes anormales del tórax. (Parasher, 2021) Enfermedad moderada, definida como individuos que muestran evidencia de enfermedad de las vías respiratorias inferiores durante la evaluación clínica o las imágenes y que tienen una saturación de oxígeno (SpO<sub>2</sub>)  $\geq 94\%$  en el aire ambiente al nivel del mar. (Holshue, et al., 2020)

El Covid-19 grave en adultos se define como disnea, una frecuencia respiratoria de 30 o más respiraciones por minuto, una saturación de oxígeno en sangre  $\leq 93\%$ , una relación entre la presión parcial de oxígeno arterial y la fracción de oxígeno inspirado oxígeno ( $P_{aO_2} : F_{iO_2}$ )  $< 300$  mm Hg, o infiltrado intersticial en más del 50% del campo pulmonar dentro de las 24 a 48 horas desde el inicio de los síntomas. (Berlin, Gulick, & Martinez FJ, 2020)

Se considera que el pulmón es el principal órgano afectado por la infección por COVID-19 y la mayoría de los pacientes con COVID-19 presentan síntomas y signos respiratorios típicos. Sin embargo, también se han reportado síntomas gastrointestinales como anorexia, náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea durante el curso de la enfermedad, al igual que daño hepático. (Wong, Lui, & Sung, 2020) En el primer caso de Covid-19 en un hombre de 35 años en los Estados Unidos, el paciente presentó una historia de 2 días de náuseas y vómitos al ingreso hospitalario, seguidos de diarrea y malestar abdominal en el segundo día de hospitalización. El ARN del SARS-CoV-2 se detectó en las heces del paciente mediante la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa el día 7 de la enfermedad. (Holshue, et al., 2020)

Es evidente que los pacientes pueden presentar síntomas gastrointestinales al principio del curso de la enfermedad. La diarrea puede ser un síntoma inicial e incluso puede ocurrir antes que la fiebre o los síntomas respiratorios en algunos casos. (Wang, et al., 2020) Cohortes subsecuentes han informado sistemáticamente síntomas gastrointestinales entre los pacientes con Covid-19. En un gran estudio que recopiló datos de 1099 pacientes de 552 hospitales en China, se informó náuseas o vómitos en 55 (5,0%) y diarrea en 42 (3,8%) pacientes. (Guan, et al., 2020) En la cohorte

de 140 pacientes con Covid-19 en Wuhan, se describieron síntomas gastrointestinales en hasta el 39.6% de los pacientes, incluidas náuseas en 24 (17.3%), diarrea en 18 (12.9%) y vómitos en 7 (5.0%) pacientes. (Zhang, et al., 2020)

Han et al., de Wuhan, epicentro de la pandemia global, describen un subgrupo único de 206 pacientes con COVID-19 que se presentan al hospital, donde 67 pacientes presentaron diarrea, que fue el primer síntoma de la enfermedad en el 19.4% y duró de 1 a 14 días (promedio  $5.4 \pm 3.1$  días y con  $4.2 \pm 2.2$  evacuaciones / día). La fiebre estuvo presente en el 62.4% de aquellos con síntomas entéricos, y los pacientes se presentaron significativamente más tarde que aquellos con síntomas respiratorios ( $16.0 \pm 7.7$  frente a  $11.6 \pm 5.1$  días,  $p < 0.001$ ). Los pacientes con síntomas digestivos también tuvieron una mayor duración entre el inicio de los síntomas y el aclaramiento viral ( $p < 0.001$ ) y tenían más probabilidades de tener una prueba de heces positiva para el virus (RT-PCR) (73.3 frente a 14,3%,  $p = 0.033$ ). (Han , et al., 2020)

Algunos pacientes con Covid-19 desarrollan diarrea durante el curso de la enfermedad. Esto sugiere el posible tropismo del SARS-CoV-2 en el tracto gastrointestinal. Las secuencias del genoma mostraron que el SARS-CoV-2 compartía un 79.6% de identidad de secuencia con el SARS-CoV, codificando y expresando las glicoproteínas de pico (S) que podrían unirse al receptor de entrada ACE2 para ingresar a las células humanas. El dominio en el SARS-CoV-2 podría unirse a ACE2 humano con alta afinidad, lo que se correlaciona con la propagación eficiente del virus entre humanos. Mientras que ACE2 se expresa altamente en células alveolares tipo II (AT2) en los pulmones, el receptor también se expresa abundantemente en el tracto gastrointestinal,

especialmente en el intestino delgado y grueso, creando el potencial para la replicación viral en el tracto gastrointestinal. (Wong, Lui, & Sung , 2020) En segundo lugar, podría haber una lesión directa del sistema gastrointestinal debido a una respuesta inflamatoria. Los enterocitos absorbentes pueden ser infectados y destruidos por el SARS-CoV-2, lo que puede provocar malabsorción, secreción intestinal desequilibrada y un sistema nervioso entérico activado que da como resultado síntomas como diarrea. (Patel, et al., 2020)

Datos inmuno fluorescentes mostraron que la proteína ACE2, que se ha demostrado que es un receptor celular para el SARS-CoV-2, se expresa abundantemente en las células glandulares de los epitelios gástrico, duodenal y rectal, lo que favorece la entrada de SARS-CoV-2 en las células huésped. La tinción de ACE2 rara vez se observa en la mucosa esofágica, probablemente porque el epitelio esofágico está compuesto principalmente por células epiteliales escamosas, que expresan menos ACE2 que las células epiteliales glandulares. Aunque también se detectó ARN viral en el tejido de la mucosa esofágica, la ausencia de tinción de la proteína de la nucleocápside viral en la mucosa esofágica indica una baja infección viral en la mucosa esofágica. Después de la entrada del virus, el ARN y las proteínas específicas del virus se sintetizan en el citoplasma para ensamblar nuevos viriones, que pueden liberarse al tracto gastrointestinal. La continua detección positiva de ARN viral de las heces sugiere que los viriones infecciosos son secretados por las células gastrointestinales infectadas por el virus. (Xiao , et al., 2020)

En el artículo de revisión de Tian et al donde recopilan 2,023 pacientes con sintomatología gastrointestinal, describen que la anorexia fue el síntoma gastrointestinal mas común, lo cual

podría explicarse por el estado inflamatorio, hipoxia, daño de función hepática, depresión o reacciones adversas a los fármacos terapéuticos utilizados, seguido de diarrea y vómitos. (Tian , Rong , Nian , & He , 2020) Sin embargo, la evaluación de la pérdida del apetito fue mucho mas difícil debido a su naturaleza subjetiva, a diferencia de la diarrea, el cual fue un hallazgo mas objetivo. (Tian , Rong , Nian , & He , 2020)

En un estudio multi céntrico en Hubei, China, recopilaron 204 casos, se reporto 99 pacientes (48.5%) con manifestaciones gastrointestinales y 41 pacientes (20%) presentaron un síntoma específico (diarrea, vomito y dolor abdominal), consistente con otros analisis de investigación. Incluso describen siete casos (3%) manifestando solo síntomas digestivos sin síntomas respiratorios. (Pan , et al., 2020) Además, es de interés que los pacientes con síntomas digestivos reflejaron tener un peor pronóstico que aquellos sin síntomas digestivos (34.3% dados de alta frente a 60% dados de alta). Notaron que habían 74 (36%) pacientes críticamente enfermos en este artículo y que la tasa grave y crítica fue mucho más alta que la tasa de estadísticas a gran escala en el informe de los CDC, que fue del 18.5%. Los resultados respaldan el hallazgo de que los pacientes críticos con una tasa de gravedad alta tenían más probabilidades de manifestar síntomas digestivos. Con tales hallazgos se especula que la alta tasa de casos graves indica una alta densidad y virulencia del virus, que daña el sistema digestivo. (Pan , et al., 2020) Estas características se detallan en el siguiente cuadro tomado de Pan et al:

Tabla 1.

**Características de base y desenlace clínico de pacientes con COVID-19**

Características	Todos los pacientes (n=204)	Pacientes sin síntomas GI (n=101)	Pacientes con síntomas GI (n=103)	Valor p	Pacientes con síntomas GI			
					Leve (n=1)	Moderado (n=65)	Severo (n=14)	Critico (n=23)
<b>Edad, años (media [DS])</b>	52.91 ± 15.98	53.61 ± 16.10	52.21 ± 15.92	0.533	24	47.91 ± 14.85	60.00 ± 9.63	60.87 ± 16.44
<b>Sexo (M/F)</b>	107/97	52/49	55/48	0.784	1/0	31/34	7/7	16/7
<b>Desenlace clínico</b>								
<b>Egresado</b>	168 (82.35%)	84 (83.16%)	84 (81.55%)	0.762	1(100%)	65(100%)	14(100%)	4(17.39%)
<b>Fallecido</b>	36 (17.65%)	17(16.83%)	19(18.45%)	0.762	0(0%)	0(0%)	0(0%)	19(82.61%)
<b>Egresos</b>								
<b>Total de días hospitalizado</b>	17.06 ± 9.02	16.84 ± 7.90	17.28 ± 10.03	0.728	10.00	18.40 ± 6.80	23.86 ± 12.01	10.43 ± 12.79
<b>Días en cuidados intensivos</b>	8.94 ± 6.92	10.00 ± 7.90	7.17 ± 5.04	0.448	--	--	8.50 ± 3.54	6.50 ± 6.03
<b>Síntomas</b>								
<b>Diarrea</b>	--	--	35 (33.98%)	--	1 (100%)	24 (36.92%)	3(21.43%)	7(30.43%)
<b>Vómitos</b>	--	--	4 (3.88%)	--	0(0%)	2 (3.08%)	1(7.14%)	1(4.35%)
<b>Dolor abdominal</b>	--	--	2 (1.94%)	--	0(0%)	0 (0%)	0 (0%)	2(8.70%)

Para determinar características epidemiológicas y demográficas el estudio Jin et al. inscribió a 651 pacientes con COVID-19 confirmado del 17 de enero de 2020 al 8 de febrero de 2020 en la provincia de Zhejiang, entre los cuales 74 (11,4%) pacientes presentaron al menos un síntoma del tracto gastrointestinal (náuseas, vómitos y diarrea). La diarrea fue el síntoma gastrointestinal más común en este estudio y representó el 8,14% del total de 651 pacientes inscritos con COVID-19, que fue más alta que la tasa del 3,8% informada anteriormente. De 53 pacientes con COVID-19 con diarrea, el período medio de duración fue de 4 días (IQR: 3-6 días), con la duración más

corta de 1 día y la más larga de 9 días. La mayoría de las diarreas fueron auto limitadas. (Jin, et al., 2020)

La edad media de los pacientes con síntomas gastrointestinales fue de  $46,14 \pm 14,19$  años y la relación hombre: mujer de 1: 1. No hubo condiciones coexistentes de cáncer, enfermedad renal crónica, embarazo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica o inmunosupresión. Más importante aún, la tasa del tipo grave / crítico también aumentó notablemente en pacientes con COVID-19 con síntomas GI que en aquellos sin síntomas GI (22,97% frente a 8,14%,  $p < 0,001$ ). (Jin, et al., 2020) Las características clínicas de pacientes con síntomas gastrointestinales se resumen en el siguiente cuadro del estudio de Jin et al.:

Tabla 2.

Características clínicas y anormalidades de laboratorio de pacientes con Covid-19 con o sin síntomas gastrointestinales

Características	Síntomas gastrointestinales (n=74)	Sin síntomas gastrointestinales (n=577)	Valor P
<b>Fiebre</b>			
<b>Cualquiera</b>	63/74 (85.14%)	482/577 (83.54%)	0.867
<b>&gt;38.5° C</b>	29/74 (39.19%)	101/577 (17.5%)	< 0.001
<b>Tos</b>	53/74 (71.62%)	382/577 (66.2%)	0.431
<b>Mialgias</b>	10/74 (13.51%)	61/577 (10.57%)	0.430
<b>Fatiga</b>	23/74 (31.08%)	96/577 (16.64%)	0.004
<b>Disnea</b>	8/74 (10.81%)	19/577 (3.3%)	0.007
<b>Laboratorios</b>			
<b>Leucocitos (x109 rango normal 4-10)</b>	4.85 (3.8-6.34)	4.70 (3.76-5.90)	0.406
<b>Neutrófilos</b>	3.14 (2.6-4.7)	2.90 (2.13-3.91)	0.014
<b>Linfocitos</b>	0.97 (0.73-1.30)	1.2 (0.90-1.60)	0.001
<b>Plaquetas</b>	183 (141-216)	177 (146-218)	0.559
<b>Hemoglobina</b>	135.5 (127-149.3)	138.0 (128-151)	0.395

<b>Albumina</b>	40.13 (35.95-42.60)	41.5 (38.63-43.76)	0.039
<b>Sodio sérico</b>	137.65 (134.98-139.3)	138.33 (136.18-140.15)	0.016
<b>Potasio sérico</b>	3.78 (3.5-4.10)	3.83 (3.6-4.11)	0.145
<b>Nitrógeno de urea</b>	3.35 (2.75-4.5)	3.80 (3.04-4.6)	0.074
<b>Creatinina sérica</b>	66 (56.2-75.25)	66 (56.0-78.0)	0.577
<b>Glucosa</b>	5.95 (5.19-7.92)	5.80 (5.0-7.04)	0.144
<b>Lactato deshidrogenasa</b>	229 (170-316.75)	210 (169-257.5)	0.127
<b>Procalcitonina</b>	0.06 (0.03-0.09)	0.05 (0.04-0.07)	0.589
<b>Proteína C reactiva</b>	15.69 (4.81-23.95)	7.90 (2.60-19.55)	0.003
<b>INR</b>	1.03 (0.97-1.15)	1.02 (0.97-1.08)	0.145

La fiebre, la tos y la producción de esputo fueron los síntomas más comunes. De los síntomas antes mencionados, 29 (39,19%), 23 (31,08%), 8 (10,81%) y 16 (21,62%) pacientes con COVID-19 con síntomas gastrointestinales tenían fiebre > 38.5 ° C, fatiga, disnea y cefalea, respectivamente, sustancialmente más alto que sus contrapartes respectivas sin síntomas gastrointestinales. De 74 pacientes con COVID-19 con síntomas gastrointestinales, 63 (85,14%) tenían fiebre, con la temperatura más alta de 40.3 ° C. Adicionalmente, 21 pacientes (28,38%) carecían de síntomas respiratorios de tos y producción de esputo y solo presentaban síntomas gastrointestinales de náuseas, vómitos y diarrea. (Jin, et al., 2020)

Pacientes con COVID-19 con síntomas GI tuvieron complicaciones de SDRA, lesión hepática y shock, respectivamente, donde los dos primeros fueron significativamente más altos que sus contrapartes de 2.08% y 8.84% en pacientes con COVID-19 sin síntomas GI, respectivamente ( $p = 0,034$ ;  $p = 0,035$ ), como se refleja en la siguiente tabla: (Jin, et al., 2020)

Tabla 3.

<b>Variable</b>	<b>Síntomas gastrointestinales (n=74)</b>	<b>Sin síntomas gastrointestinales (n=577)</b>	<b>Valor P</b>
<b>Complicaciones</b>			
<b>Síndrome de distrés respiratorio agudo</b>	5/74 (6.76%)	12/577 (2.08%)	0.034
<b>Choque</b>	1/74 (1.35%)	1/577 (0.17%)	0.215
<b>Injuria hepática</b>	13/74 (17.57%)	51/577 (8.84%)	0.035

Además, el estudio de Jin et al. analiza las características epidemiológicas y clínicas de los pacientes con COVID-19 con síntomas gastrointestinales. Identifican una tasa significativamente más alta de fiebre > 38,5 ° C y agrupamiento familiar, un aumento de las complicaciones del SDRA y una tendencia de alta gravedad (tasa de tipo grave / crítico, ventilación mecánica e ingreso en la UCI) en pacientes con COVID-19 con síntomas gastrointestinales, en comparación con aquellos sin síntomas gastrointestinales. Sospechamos que los síntomas gastrointestinales pueden hacer que los pacientes con COVID-19 sean más propensos a la alteración de los electrolitos, como una disminución significativa de los niveles de sodio sérico ( $p = 0,016$ ) y, por lo tanto, una tendencia hacia el tipo grave / crítico de la enfermedad. (Jin, et al., 2020)

Sin embargo, el estudio de Cao et al. recolectó 157 pacientes positivos para SARS-CoV-2 donde 63 (40,1%) presentaron uno o más síntomas gastrointestinales (anorexia, náuseas o diarrea). La edad media de 157 pacientes fue de 49,3 años (desviación estándar, DE, 14,5) y 74 (47,1%) eran varones. De los 63 pacientes, 21 (33,3%) tenían náuseas, 47 (74,6%) tenían anorexia, y 25 (39,7%) tenían diarrea. La edad media de esos pacientes fue de 51,9 años (DE, 14,9). Veinticuatro (38,1%) eran hombres y 24 (38,1%) tenían enfermedades crónicas. Los síntomas más comunes fueron

tos, fatiga, fiebre y dolor muscular. Ni la mediana de los recuentos de glóbulos blancos ni de linfocitos fueron diferentes entre pacientes con y sin síntomas gastrointestinales. En la experiencia del estudio, 4 de cada 10 pacientes con COVID-19 tuvieron síntomas gastrointestinales importantes. No hubo diferencias significativas en el sexo, la edad y las comorbilidades entre los pacientes con y sin síntomas gastrointestinales. Los recuentos de leucocitos y linfocitos fueron similares entre los dos grupos. Además, no hubo diferencias significativas en el tiempo hasta la recuperación clínica o la duración de la hospitalización entre pacientes con y sin síntomas gastrointestinales. Este estudio sugirió que los síntomas gastrointestinales en COVID-19 son frecuentes, pero no están asociados con la gravedad de las enfermedades ni con peores resultados. (Cao, Chen , He , Xie, & Chen , 2020)

## JUSTIFICACIÓN

Tanto en México como en el resto del mundo, la infección por COVID-19 ha creado una explosión de información sobre el desarrollo y curso de la enfermedad, su sintomatología, predictores de severidad, factores de riesgo, desenlace clínico y tratamiento. La infección genera predominantemente sintomatología respiratoria, sin embargo, en aproximadamente 11% de pacientes con infección por SARS-CoV-2 hay al menos una manifestación gastrointestinal. Se han determinado factores de riesgo que predispongan enfermedad severa, como edad o comorbilidades, sin embargo, no está claro si la presencia de manifestaciones gastrointestinales o de manifestaciones atípicas puedan predecir enfermedad moderada a severa.

Para conocer la frecuencia y relación de manifestaciones gastrointestinales con un curso clínico mas severo es necesario realizar estudios epidemiológicos y clínicos que brinden información para establecer si existe relación o no con las variables mencionadas. Los hallazgos de este estudio podrán usarse como herramienta pronostica para los pacientes con infección por SARS-CoV-2 que requieran hospitalización y que presenten los síntomas derivados del sistema gastrointestinal.

#### PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuales son las características clínicas y demográficas de los pacientes hospitalizados con COVID-19 que presentan manifestaciones gastrointestinales en el Hospital Juárez de México, y cual es su desenlace clínico mas típico?

#### HIPÓTESIS

La presencia de manifestaciones gastrointestinales, definidos como nauseas, vómitos y diarrea, durante la infección por COVID-19 que requiere hospitalización, determinan mayor tiempo de hospitalización al igual que un curso clínico mas severo.

#### OBJETIVOS

##### **Objetivo General**

Caracterizar el perfil clínico y epidemiológico de los pacientes hospitalizados e infectados con COVID-19 que presentan manifestaciones gastrointestinales.

### **Objetivo Específico**

- Determinar si pacientes con COVID-19 que manifiestan síntomas gastrointestinales presentan un curso clínico mas severo y un tiempo de hospitalización mas prolongado.
- Identificar las complicaciones mas comunes en pacientes con sintomatología gastrointestinal.

### **METODOLOGÍA**

#### **Diseño de la investigación**

Estudio descriptivo observacional transversal de cohorte retrospectivo.

#### **Definición de la población**

Nuestro estudio tendrá una población de pacientes que cumpla con los siguientes criterios de inclusión: adultos mayores de 18 años, con infección positiva de SARS-CoV-2 confirmada mediante hisopada reacción en cadena de polimerasa (PCR), que requirieron hospitalización y que presentaron al menos una manifestación gastrointestinal, durante el periodo de abril del 2020 a diciembre 2020. Los criterios de exclusión son: personas menores de 18 años, prueba de SARS-CoV-2 por PCR negativa, pacientes hospitalizados con prueba de SARS-CoV-2 negativa y ausencia de manifestaciones gastrointestinales.

## Definición de variables

Tabla 4.

CONCEPTO	DEFINICION	TIPO DE VARIABLE
<b>Sexo</b>	Estado orgánico y funcional que distingue hombre de mujeres	Cualitativa
<b>Edad</b>	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento del individuo	Cuantitativa
<b>Diarrea</b>	Deposición de tres veces o mas al día de heces sueltas o líquidas	Cualitativa
<b>Vómitos</b>	Expulsión violenta y espasmódica de contenido gástrico a través de la boca	Cualitativa
<b>Dolor abdominal</b>		Cualitativa
<b>Duración Hospitalización</b>	Tiempo que utilizo el paciente el servicio de hospitalización	Cuantitativa
<b>Leucocitos</b>	Tipo de glóbulo sanguíneo (célula de la sangre) que se produce en la médula ósea y se encuentra en la sangre y el tejido linfático	Cuantitativa
<b>Hemoglobina</b>	Proteína de glóbulos rojos que transporta oxígeno desde pulmones a tejidos corporales	Cuantitativa
<b>Glucosa sérica</b>	Nivel de glicemia en sangre, derivada de un tipo de carbohidrato o azúcar, fuente de energía principal corporal	Cuantitativa
<b>Nitrógeno de urea</b>	Producto de excreción renal eliminado hacia la sangre	Cuantitativa
<b>Alanino aminotransferasa</b>	Enzima perteneciendo al grupo de transaminasas, encontrándose principalmente en hígado	Cuantitativa
<b>Aspartato aminotransferasa</b>	Enzima transaminasa dependiente de fosfato piridoxal, originándose principalmente en hígado	Cuantitativa
<b>Sodio Sérico</b>	Mineral con carga eléctrica que ayuda a	Cuantitativa

	mantener los niveles de líquido, y el equilibrio de sustancias químicas del cuerpo llamadas ácidos y base	
<b>Creatinina sérica</b>	Prueba que mide los niveles de creatinina en la sangre, es un producto de desecho generado por los músculos como parte de la actividad diaria.	Cuantitativa
<b>COVID-19 Moderado</b>	Enfermedad de las vías respiratorias inferiores durante la evaluación clínica o las imágenes y que tienen una saturación de oxígeno (SpO2) $\geq 94\%$ en el aire ambiente al nivel del mar	Cualitativa
<b>COVID-19 Severo</b>	Disnea, una frecuencia respiratoria de 30 o más respiraciones por minuto, una saturación de oxígeno en sangre del 93% o menos, una relación entre la presión parcial de oxígeno arterial y la fracción de oxígeno inspirado. oxígeno (Pao <sub>2</sub> : Fio <sub>2</sub> ) de menos de 300 mm Hg, o se infiltra en más del 50% del campo pulmonar dentro de las 24 a 48 horas desde el inicio de los síntomas	Cualitativa
<b>Defunción</b>		Cualitativa

### Técnicas, instrumentos y procedimientos de recolección de la información

Con previa solicitud de autorización por parte de la institución para poder realizar un trabajo de investigación, y a partir de la integración metodológica antes descrita, se aplicará la técnica

cuantitativa de investigación, que consiste en el llenado de ficha de recolección diseñada a partir de la revisión de los expedientes clínicos que cumplan con los criterios de inclusión del estudio.

### **Análisis estadístico**

Posterior a la recopilación de la base de datos obtenidos mediante evaluación de expedientes clínicos, se creó una plantilla para captura de datos, utilizando el programa estadístico IBM SPSS Statistics. Variables categóricas se expresan como número (%) y se utilizó la prueba Chi cuadrado para comparación. Para variables continuas se utilizó media y mediana para datos con distribución normal y anormal. Valor de  $p < 0.05$  se considera estadísticamente significativo.

### **RECURSOS**

Se contará con recursos humanos y físicos. Los recursos humanos consisten en un médico residente y un adscrito del servicio de gastroenterología del Hospital Juárez de México. Como recursos materiales se contará con expedientes clínicos que cumplan criterios de inclusión, una computadora portátil con herramientas estadísticas y Office.

### **Aspectos Éticos**

Este estudio únicamente revisará expedientes clínicos para la elaboración de base de datos, por lo que se considera una investigación sin riesgo.

### **Aspectos de Bioseguridad**

Es una investigación sin riesgo, por lo que no implica aspectos de peligro o bioseguridad.

## RESULTADOS

Durante el periodo de abril a diciembre del 2020 se identificaron un total de 148 pacientes hospitalizados con infección Covid-19 que presentaron manifestaciones gastrointestinales, siendo diarrea, dolor abdominal y vómitos los síntomas reportados. Predominio de sexo de hombres fue con 87. La edad media de la población fue de 44 años. La media de hospitalización de los pacientes fue de 14.4 días, la mediana de 9 días. De las tres manifestaciones gastrointestinales identificadas en nuestros pacientes hospitalizados, la diarrea fue la más común en 102 personas (69%), seguido de dolor abdominal con 44 (30%), y vómitos con 23 (15%). Solo tres pacientes hospitalizados en nuestra institución presentaron los tres síntomas gastrointestinales de manera concomitante, con la característica en común que los tres fallecieron por infección severa. A continuación, se muestran características seleccionadas demográficas y clínicas de los pacientes (Tabla 5).

**Tabla 5. Características demográficas y clínicas de pacientes Covid-19 hospitalizados con síntomas gastrointestinales**

Característica	Síntomas GI n = 148	Diarrea n = 102	Vómitos n = 23	Dolor abdominal n = 44
<b>Edad (media)</b>	44.5			
<b>Sexo (Hombre)</b>	87 (59%)	66 (64%)	12 (52%)	22 (50%)
<b>Tabaquismo</b>	6 (4%)	5 (5%)	1 (4%)	0
<b>Duración de hospitalización (días) (media)</b>	14.4	12	9	19
Comorbilidades				
<b>Diabetes</b>	52 (35%)	30 (29%)	7 (30%)	15 (34%)
<b>EPOC</b>	2 (1%)	0 (0%)	1 (4%)	1 (2%)
<b>Hipertensión arterial</b>	48 (32%)	32 (31%)	7 (30%)	9 (20%)

<b>Asma</b>	2 (1%)	1 (1%)	1 (4%)	0 (0%)
<b>Obesidad</b>	9 (6%)	5 (5%)	1 (4%)	3 (7%)
<b>Enfermedad renal</b>	4 (3%)	2 (2%)	1 (4%)	1 (2%)
<b>Enfermedad cardiaca</b>	4 (3%)	4 (4%)	0 (0%)	0 (0%)

La sintomatología no gastrointestinal asociada en nuestra población de pacientes hospitalizados es reflejada en la siguiente tabla (Tabla 6), donde se observa un predominio de síntomas respiratorios, sienta la tos y disnea los mas comunes, en conjunto con la fiebre.

**Tabla 6. Manifestaciones no gastrointestinales asociadas de pacientes hospitalizados con Covid-19**

	<b>Diarrea n = 102</b>	<b>Vómitos n = 23</b>	<b>Dolor Abdominal n = 44</b>
<b>Fiebre</b>	89 (87%)	18 (78%)	32 (72%)
<b>Tos</b>	77 (75%)	19 (82%)	25 (57%)
<b>Disnea</b>	79 (77%)	18 (78%)	23 (52%)
<b>Cefalea</b>	56 (55%)	17 (73%)	25 (57%)
<b>Mialgias</b>	58 (57%)	12 (52%)	22 (50%)
<b>Odinofagia</b>	25 (25%)	8 (35%)	8 (18%)

Las características bioquímicas se muestran en la siguiente tabla (Tabla 7). De los 148 pacientes identificados con manifestaciones gastrointestinales, solo de 128 pacientes se lograron recopilar sus laboratorios séricos al momento de su ingreso hospitalario. De los tres síntomas identificados, el que presento mayor alteración serológica fue el grupo con dolor abdominal, manifestando mayor retención de cuerpos azoados, hiponatremia y elevación de pruebas de función hepática.

**Tabla 7. Anormalidades laboratoriales seleccionadas de pacientes con Covid-19 y manifestaciones gastrointestinales**

Característica (media)	Síntomas GI n = 128	Diarrea	Vómitos	Dolor abdominal
<b>Biometría hemática</b>				
Leucocitos (x10 <sup>9</sup> /L)	10.44	10.14	12.73	10.88
Hemoglobina (g/dL)	14.21	14.51	13.80	13.35
<b>Coagulación</b>				
INR	1.28	1.28	1.24	1.26
<b>Bioquímica sanguínea</b>				
Creatinina (mg/dl)	1.56	1.35	1.28	2.10
BUN (mg/dl)	33.5	29.9	27.6	43.9
Glucosa (mg/dl)	185.25	188.52	212.90	169.46
Sodio sérico (mEq/L)	136	136	135	134
Potasio sérico (mEq/L)	4.2	4.2	4.1	4.3
TGO (U/L)	115	77	260	93
TGP (U/L)	80	63	157	67
Bilirrubina total (mg/dl)	1.39	0.7	3.19	2.96
Lactato deshidrogenasa (U/L)	485	485	588	397

A continuación se observan las cifras del desenlace clínico de los pacientes hospitalizados (Tabla 8), siendo estos el curso de severidad de infección por Covid-19 y la mortalidad que presentó cada subgrupo de sintoma gastrointestinal. La mayor cantidad de defunciones perteneció al subgrupo de pacientes con diarrea, con 39, siendo estadísticamente significativa ( $p = 0.03802$ ).

**Tabla 8. Características del desenlace clínico de los pacientes con Covid-19 y síntomas gastrointestinales**

	Defunciones	Valor p	Enfermedad Moderada	Enfermedad Severa	Valor p
<b>Diarrea (n = 102)</b>	39 (38%)	0.03802	18 (18%)	84 (82%)	0.32276
<b>Vómitos (n = 23)</b>	9 (39%)	0.614609	5 (22%)	18 (78%)	0.834752
<b>Dolor abdominal (n = 44)</b>	17 (38%)	0.399638	11 (25%)	33 (75%)	0.347623

Debido a la predominancia de los pacientes con diarrea y dolor abdominal, se juntaron a los pacientes que presentaron ambas manifestaciones y se observan sus características en la siguiente tabla (Tabla 9). Resultaron 11 pacientes que presentaron las dos manifestaciones mas comunes, con una frecuencia elevada de infección severa (82%) y una tasa de defunción elevada (52%).

<b>Tabla 9. Características clínicas y desenlace de pacientes hospitalizados con diarrea y dolor abdominal (n=11)</b>	
<b>Edad (media)</b>	44.2
<b>Hospitalización (media)</b>	9.6
<b>Enfermedad Severa</b>	9 (82%)
<b>Defunción</b>	6 (54%)
Química sanguínea	
<b>Creatinina sérica</b>	1.20
<b>BUN</b>	30
<b>Glucosa sérica</b>	131
<b>Sodio sérico</b>	134
<b>Potasio sérico</b>	3.9
<b>TGO</b>	57
<b>TGP</b>	44
<b>Bilirrubina total</b>	0.67
<b>Lactato deshidrogenasa</b>	469
<b>BUN</b>	
Biometría hemática	
<b>Leucocitos</b>	10.17
<b>Hemoglobina</b>	13.36
Coagulación	
<b>INR</b>	1.21

## DISCUSIÓN

La infección por Covid-19 ha instaurado una amplia variedad de síntomas, variando desde síntomas inespecíficos de malestar general y mialgias, hasta síntomas respiratorios severos. Dentro de esta variedad de manifestaciones, las gastrointestinales se han reportado con una incidencia variable en diferentes estudios. Durante la hospitalización de pacientes infectados con Covid-19 en el 2020, se logro identificar un total de 148 pacientes con manifestaciones que incluyeron diarrea, vómitos y dolor abdominal. El estudio retrospectivo reflejo que, de los tres síntomas, el mas común era la presentación de la diarrea con 69%, seguido de dolor abdominal y vómitos, consistente con los estudios publicados hasta el momento.

Las características clínicas se asemejaron con estudios de caracterización de otras poblaciones. Los síntomas gastrointestinales en general eran mas comunes en la población de hombres, con 59%, con excepción del subgrupo de dolor abdominal, donde compartían frecuencia, con 50%; la edad media es de 44.4 años de vida, y con una hospitalización mas prolongada que la descrita en estudios previos, con una media de 14.4 días. Es de atención con las manifestaciones gastrointestinales, los que presentaron mayor duración de hospitalización fueron los pacientes con dolor abdominal, con una media de hospitalización mas prolongada, de 19 días. Además, coincide que los pacientes con mayor tasa de anormalidades laboratoriales eran los pacientes con dolor abdominal, reflejando mayor lesión renal aguda, alteraciones electrolíticas e hiperbilirrubinemia, razones que pudieran favorecer la mayor duración de hospitalización.

Las comorbilidades que mas predominaron en todos los pacientes con manifestaciones GI fueron diabetes mellitus e hipertensión arterial. De estas condiciones preexistentes, la que reflejo mayor presencia fue en los pacientes con diarrea como síntoma gastrointestinal referido.

A pesar de que la diarrea era el síntoma mas común, las alteraciones electrolíticas no fueron comunes, con los principales electrolitos séricos, sodio y potasio sérico, manteniéndose dentro de rango adecuado. Las alteraciones séricas mas comunes a lo largo de los tres grupos de pacientes con manifestaciones gastrointestinales fueron hipertransaminasemia, hiperbilirrubinemia, hiperglicemia y retención de cuerpos azoados. La alteración de pruebas de función hepática resultó las mas consistentes entre todas las manifestaciones GI, posiblemente por la fisiopatología de la infección viral del Covid-19, donde la injuria hepática es perpetuada por la infección directa de los colangiocitos a través de los receptores de la enzima convertidora de angiotensina-2.

A pesar de que los pacientes con dolor abdominal eran los que tenían mayor alteración laboratorial y mayor duración de hospitalización, eran los pacientes con diarrea los que presentaron mayor tasa de defunción, con 39% ( $p = 0.03802$ ) y mayor frecuencia de desarrollar enfermedad severa con 82%. Sin embargo, no se encontró asociación estadísticamente significativa de presencia de cualquiera de los síntomas gastrointestinales anotados con la severidad de la infección.

## CONCLUSIONES

Como en otros estudios realizados, el síntoma gastrointestinal más común suele ser la diarrea, siendo un factor asociado con enfermedad severa y posteriormente defunción, el cual en nuestro estudio resultó estadísticamente significativo, por lo tanto, pacientes que presentan condiciones preexistentes, factores de riesgo ya definidos de mal pronóstico y manifiestan diarrea deberán ser tomados en cuenta para una conducta más agresiva y estar atentos a mayor tasa de complicaciones.

Los hallazgos laboratoriales son congruentes con la fisiopatología del sitio de infección, siendo los colangiocitos y hepatocitos un punto de entrada del coronavirus por la presencia de receptores de la enzima convertidora de angiotensina, causando una alteración de la serología de las transaminasas y de las bilirrubinas, por lo que la toma de estos laboratorios debe ser esencial en el abordaje inicial de pacientes con o sin síntomas gastrointestinales.

Nuestros pacientes con manifestaciones gastrointestinales reflejaron una estancia hospitalaria más prolongada que lo reportado al momento, considerando una posible explicación que los pacientes con infección del tejido intestinal conlleva mayor probabilidad de síntomas GI, como diarrea o dolor abdominal, precipitando mayores alteraciones metabólicas e incrementando la absorción de metabolitos nocivos causando a su vez alteración del sistema nervioso central mediante el eje cerebro-intestino, permitiendo desarrollar síntomas de mareo y fatiga.

**BIBLIOGRAFIA**

1. Mao R, Qiu Y, He JS, Tan JY, Li XH, Liang J, Shen J, Zhu LR, Chen Y, Iacucci M, Ng SC, Ghosh S, Chen MH. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020 Jul;5(7):667-678. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30126-6. Epub 2020 May 12
2. Wong SH, Lui RN, Sung JJ. Covid-19 and the digestive system. *J Gastroenterol Hepatol*. 2020 May;35(5):744-748. doi: 10.1111/jgh.15047. Epub 2020 Apr 19. PMID: 32215956.
3. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, Lofy KH, Wiesman J, Bruce H, Spitters C, Ericson K, Wilkerson S, Tural A, Diaz G, Cohn A, Fox L, Patel A, Gerber SI, Kim L, Tong S, Lu X, Lindstrom S, Pallansch MA, Weldon WC, Biggs HM, Uyeki TM, Pillai SK; Washington State 2019-nCoV Case Investigation Team. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *N Engl J Med*. 2020 Mar 5;382(10):929-936. doi: 10.1056/NEJMoa2001191. Epub 2020 Jan 31. PMID: 32004427; PMCID: PMC7092802.
4. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, Zhao Y, Li Y, Wang X, Peng Z. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020 Mar 17;323(11):1061-1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585. Erratum in: *JAMA*. 2021 Mar 16;325(11):1113. PMID: 32031570; PMCID: PMC7042881.
5. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, Liu L, Shan H, Lei CL, Hui DSC, Du B, Li LJ, Zeng G, Yuen KY, Chen RC, Tang CL, Wang T, Chen PY, Xiang J, Li SY, Wang JL, Liang ZJ, Peng YX, Wei L, Liu Y, Hu YH, Peng P, Wang JM, Liu JY, Chen Z, Li G, Zheng ZJ, Qiu SQ, Luo J, Ye CJ, Zhu SY, Zhong NS; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020 Apr 30;382(18):1708-1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032. Epub 2020 Feb 28. PMID: 32109013; PMCID: PMC7092819.
6. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, Yuan YD, Yang YB, Yan YQ, Akdis CA, Gao YD. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*. 2020 Jul;75(7):1730-1741. doi: 10.1111/all.14238. Epub 2020 Feb 27. PMID: 32077115.
7. Han C, Duan C, Zhang S, Spiegel B, Shi H, Wang W, Zhang L, Lin R, Liu J, Ding Z, Hou X. Digestive Symptoms in COVID-19 Patients With Mild Disease Severity: Clinical Presentation, Stool Viral RNA Testing, and Outcomes. *Am J Gastroenterol*. 2020 Jun;115(6):916-923. doi: 10.14309/ajg.0000000000000664. PMID: 32301761; PMCID: PMC7172493.
8. Patel KP, Patel PA, Vunnam RR, Hewlett AT, Jain R, Jing R, Vunnam SR. Gastrointestinal, hepatobiliary, and pancreatic manifestations of COVID-19. *J Clin Virol*. 2020

Jul;128:104386. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104386. Epub 2020 Apr 29. PMID: 32388469; PMCID: PMC7189193.

9. Xiao F, Tang M, Zheng X, Liu Y, Li X, Shan H. Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology*. 2020 May;158(6):1831-1833.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2020.02.055. Epub 2020 Mar 3. PMID: 32142773; PMCID: PMC7130181.
10. Jin X, Lian JS, Hu JH, Gao J, Zheng L, Zhang YM, Hao SR, Jia HY, Cai H, Zhang XL, Yu GD, Xu KJ, Wang XY, Gu JQ, Zhang SY, Ye CY, Jin CL, Lu YF, Yu X, Yu XP, Huang JR, Xu KL, Ni Q, Yu CB, Zhu B, Li YT, Liu J, Zhao H, Zhang X, Yu L, Guo YZ, Su JW, Tao JJ, Lang GJ, Wu XX, Wu WR, Qv TT, Xiang DR, Yi P, Shi D, Chen Y, Ren Y, Qiu YQ, Li LJ, Sheng J, Yang Y. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. *Gut*. 2020 Jun;69(6):1002-1009. doi: 10.1136/gutjnl-2020-320926. Epub 2020 Mar 24. PMID: 32213556; PMCID: PMC7133387.
11. Cao C, Chen M, He L, Xie J, Chen X. Clinical features and outcomes of COVID-19 patients with gastrointestinal symptoms. *Crit Care*. 2020 Jun 15;24(1):340. doi: 10.1186/s13054-020-03034-x. PMID: 32539863; PMCID: PMC7294514.
12. Asselah T, Durantel D, Pasmant E, Lau G, Schinazi RF. COVID-19: Discovery, diagnostics and drug development. *J Hepatol*. 2021 Jan;74(1):168-184. doi: 10.1016/j.jhep.2020.09.031. Epub 2020 Oct 8. PMID: 33038433; PMCID: PMC7543767.
13. Gandhi RT, Lynch JB, Del Rio C. Mild or Moderate Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Oct 29;383(18):1757-1766. doi: 10.1056/NEJMcp2009249. Epub 2020 Apr 24. PMID: 32329974.
14. Berlin DA, Gulick RM, Martinez FJ. Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Dec 17;383(25):2451-2460. doi: 10.1056/NEJMcp2009575. Epub 2020 May 15. PMID: 32412710.
15. Parasher A. COVID-19: Current understanding of its Pathophysiology, Clinical presentation and Treatment. *Postgrad Med J*. 2021 May;97(1147):312-320. doi: 10.1136/postgradme (Parasher, 2021)dj-2020-138577. Epub 2020 Sep 25. PMID: 32978337.
16. 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 May;51(9):843-851. doi: 10.1111/apt.15731. Epub 2020 Mar 31. PMID: 32222988; PMCID: PMC7161803.
17. Pan L, Mu M, Yang P, Sun Y, Wang R, Yan J, Li P, Hu B, Wang J, Hu C, Jin Y, Niu X, Ping R, Du Y, Li T, Xu G, Hu Q, Tu L. Clinical Characteristics of COVID-19 Patients With Digestive

Symptoms in Hubei, China: A Descriptive, Cross-Sectional, Multicenter Study. *Am J Gastroenterol.* 2020 May;115(5):766-773. doi: 10.14309/ajg.0000000000000620. PMID: 32287140; PMCID: PMC7172492. (Pan , et al., 2020)