



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR
ZUBIRÁN**

Patología gastrointestinal en muestras de pacientes hospitalizados por COVID-19
en un hospital de tercer nivel

**TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA
INFECTOLOGÍA**

PRESENTA

Dr. Aldo Néstor Hernández Alemón

TUTORES DE TESIS

Dr. Guillermo M. Ruiz-Palacios y Santos
Dra. Sandra Rajme López

CIUDAD DE MÉXICO, OCTUBRE 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.

**Patología gastrointestinal en muestras de pacientes hospitalizados por COVID-19
en un hospital de tercer nivel**



Dr. Sergio Ponce de León Rosales
Director de Enseñanza
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán



Dr. Guillermo M. Ruiz-Palacios y Santos
Profesor titular del curso de infectología
Departamento de Infectología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán



Dra. Sandra Rajme López
Asesor de tesis
Investigadora del Departamento de Infectología del
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán



Dr. Aldo Néstor Hernández Alemón
Residente de infectología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

DEDICATORIA

A los pacientes del Instituto, por enseñarme lo más valioso de la vida

1. CONTENIDO

1. CONTENIDO	1
2. RESUMEN.....	2
3. MARCO TEÓRICO.....	4
4. JUSTIFICACIÓN.....	13
5. OBJETIVOS.....	14
6. MATERIAL y MÉTODOS.....	15
7. RESULTADOS.....	17
8. DISCUSIÓN.....	22
9. CONCLUSIONES.....	24
10.REFERENCIAS.....	25

2. RESUMEN

Título: Patología gastrointestinal en muestras de pacientes hospitalizados por COVID-19 en un hospital de tercer nivel

Objetivos: Evaluar la histopatología y la inmunohistoquímica para SARS-CoV-2 en muestras de tejido gastrointestinal en pacientes hospitalizados por COVID-19 en el INCMNSZ

Introducción: La COVID-19 una enfermedad respiratoria emergente de etiología viral, y es causada por el Coronavirus SARS-CoV-2, el cual infecta células humanas mediante la unión a la proteína de superficie celular enzima-convertidora-de-angiotensina 2 (ECA-2) a través del dominio de unión de receptor (RBD) de su proteína espiga o *spike* (S). Previamente se había reportado el hallazgo de lesiones isquémicas intestinales severas en 3 de las primeras 12 autopsias realizadas en pacientes que fallecieron por COVID-19 en Alemania. Además, un reporte preliminar mostró, durante la primera ola de la pandemia por SARS-CoV-2, una prevalencia más alta de eventos isquémicos intestinales comparados con el mismo lapso de tiempo antes de la aparición del virus.

Metodología: estudio observacional descriptivo retrospectiva. Se consultaron los registros de recepción de muestras para estudio histopatológico en el período correspondiente de marzo del 2020 a julio del 2021. Se seleccionaron todas las muestras etiquetadas como biopsia o pieza quirúrgica de esófago, estómago, duodeno, yeyuno, íleon, válvula íleocecal, apéndice, colon, recto, sigmoides y vesícula biliar, y se recabó el número de expediente y nombre del paciente de cada muestra. Se realizó la consulta en el expediente médico electrónico de cada número de expediente, seleccionándose aquellos que contaran con registro de hospitalización y una prueba de PCR positiva para SARS-CoV-2, prueba rápida positiva para SARS-CoV-2 o tomografía de tórax y clínica compatible con COVID-19

Resultados: En total, se revisaron un total de 173 biopsias de tejido gastrointestinal durante el período consultado, obteniendo un total de 25 pacientes con evento de hospitalización por COVID-19 y tejido gastrointestinal obtenido durante el período de hospitalización. De los 25 pacientes, 13 (52%) tuvieron más de 2 especímenes de tejido gastrointestinal analizado para su estudio histopatológico, se revisaron en total 61 laminillas histológicas. En la revisión histológica, 33 laminillas (54%) exhibieron características histológicas de inflamación aguda, en 16 (26%) se encontraron hallazgos compatibles con enteritis isquémica, 11 (18%) exhibieron úlceras de características agudas. En 3/25 pacientes (12.0%) se encontraron hallazgos característicos de enteritis por CMV y se corroboró la positividad de la reacción de peroxidasa por CMV en la inmunohistoquímica. Se realizó inmunohistoquímica para SARS-CoV-2 en las muestras de 3/25 pacientes con diagnóstico de enteritis isquémica y ulcerada: resultando positivo en 3/25 con afección epitelial y endotelial en dos de los tres casos.

Conclusiones: Los especímenes de tejido gastrointestinal en el presente estudio exhibieron algunas características únicas sugerentes de enteritis isquémica concurrente, si bien no es posible aseverar la infección por SARS-CoV-2 como la causa patogénica, esto se sugiere fuertemente por los hallazgos de inmunohistoquímica positiva demostrando invasión directa epitelial y fenómenos de endotelitis aparentemente mediados por el virus.

3. MARCO TEÓRICO

3.1 Introducción

La enfermedad por Coronavirus 2019 (COVID-19) es la causa de la actual pandemia y continúa representando una amenaza considerable a la salud pública global. La COVID-19 una enfermedad respiratoria emergente de etiología viral, y es causada por el Coronavirus SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2), el cual pertenece a la familia *Coronaviridae*¹. La nueva mutación del virus ha provocado una epidemia global sin precedentes debido a su capacidad de contagio y alta letalidad, superando significativamente los brotes previos de Coronavirus emergentes (SARS-CoV-1 y MERS-CoV).²

3.2 Patogénesis del COVID-19

Los coronavirus son reconocidos como una causa de enfermedad en humanos y animales. Entre estos, cuatro (coronavirus humanos 229E, NL63, OC43, y HKU1) típicamente infectan sólo el tracto respiratorio superior y causan sintomatología relativamente menor. Sin embargo, se han reconocido tres coronavirus adicionales (SARS-CoV-1, MERS-CoV y SARS-CoV-2) que exhiben una mayor facilidad de replicación en el tracto respiratorio inferior y provocan neumonía, la cual puede ser fatal. El SARS-CoV-2 pertenece al género de betacoronavirus, y comparte aproximadamente 79% de similitud genética con SARS-CoV-1. No obstante, de todas las secuencias de coronavirus conocidas, el SARS-CoV-2 es más similar al coronavirus de murciélago RaTG13, con 98% de similitud, además de simultáneamente mostrar alta similitud con secuencias de coronavirus de pangolín.³

Al igual que otros coronavirus respiratorios, SARS-CoV-2 es transmitido principalmente por gotas respiratorias, con una posible ruta vía fecal-oral. Al momento de la infección, el período mediano de incubación es de 4-5 días antes del inicio de los síntomas, 97.5% de los pacientes sintomáticos desarrollan síntomas dentro de los primeros 11.5 días. Al momento del ingreso a hospitalización, los pacientes con

COVID-19 típicamente exhiben fiebre y tos seca; síntomas adicionales, menos comunes pero de importancia clínica incluyen disnea, mialgias, artralgias, cefalea, desorientación, diarrea, náusea y hemoptisis. Casos de COVID-19 grave o crítico con progresión a síndrome de insuficiencia respiratoria aguda grave (SIRA) en promedio aparece 8-9 días posterior al inicio de los síntomas.^{4, 5}

La fisiopatología de la infección por SARS-CoV-2 es cercanamente comparable a aquella de la infección por SARS-CoV-1, en ambas destaca la posibilidad de originar una respuesta inflamatoria agresiva o desmedida, con implicaciones significativas en el daño tisular resultante a las vías aéreas. La severidad clínica de la enfermedad parece depender no sólo de la infección viral sino de la respuesta del huésped. De igual manera, el patrón de correlación de severidad y edad se mantiene consistente con la epidemiología descrita de SARS-CoV-1 y MERS-CoV.⁶

Se ha implicado una liberación de cantidades importantes de citosinas por el sistema inmune en respuesta a la propia infección viral y/o a infecciones secundarias, las cuales pueden desencadenar una tormenta de citosinas y signos de sepsis relacionados a mayor morbilidad y mortalidad.⁷

3.3 Virología y tropismo del SARS-CoV-2

SARS-CoV-2 infecta células humanas mediante la unión a la proteína de superficie celular enzima-convertidora-de-angiotensina 2 (ECA-2) a través del dominio de unión de receptor (RBD) de su proteína espiga o *spike* (S). Adicionalmente, la proteasa-2-serina-transmembrana-celular (TMPRSS2) es requerida para el cebado de la proteína S viral, mientras que la entrada del virus en la célula podría depender de las proteasas de cisteína de endosomas/lisosomas catepsinas B y L (CTSB, CTSL), aunque la actividad de estas últimas probablemente no sea esencial.⁸

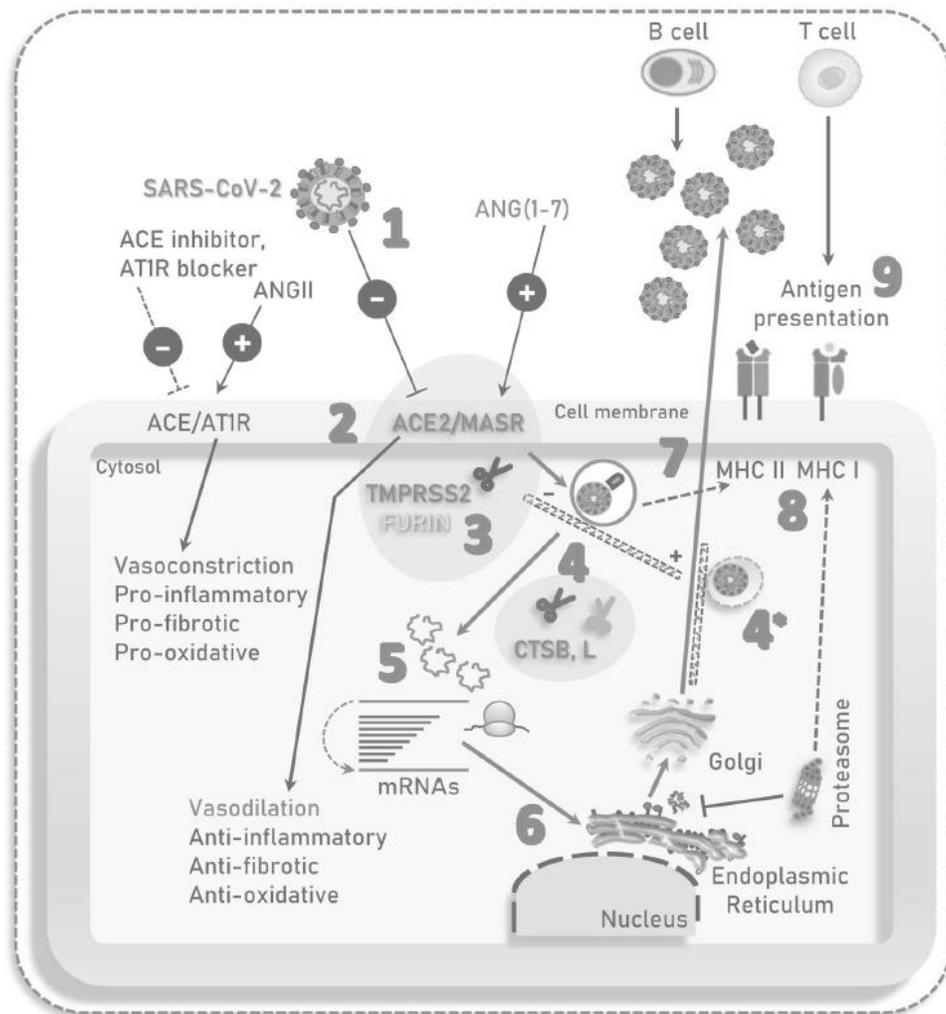


Figura 1. Ilustración de los ejes principales de señalización celular y otros componentes celulares involucrados en la infección por SARS-CoV-2, endocitosis y replicación (tomado de: Trougakos I, et al. Insights to SARS-CoV-2 life cycle, pathophysiology, and rationalized treatments that target COVID-19 clinical complications. *J. Biomed Sci* (2021) 28:9)

El receptor ACE-2 es un componente principal del sistema de renina-angiotensina (SRA) el cual se relaciona fisiológicamente al mantenimiento del balance de líquidos y sal, así como a la homeostasis de la presión sanguínea. La renina, el angiotensinógeno (AGT), la enzima convertidora de angiotensina (ECA), la angiotensina II (ANGII), y los receptores de ANGI tipo 1 y tipo 2 son los componentes principales del SRA. La ECA genera ANGI el cual es un péptido efector clave que causa vasoconstricción. La sobreactivación del SRA ha sido previamente implicada en la fisiopatología de aterosclerosis, falla cardíaca, hipertensión, diabetes, desórdenes

renovasculares, hipertensión pulmonar, neumonía, fibrosis, y sepsis. Por otro lado, ECA-2 funciona como un regulador negativo del SRA.⁹ Específicamente, la ECA-2 disminuye los niveles de ANGII al degradarla al péptido ANG(1-7), el cual puede activar el receptor MAS (MASR) que tiene efectos vasodilatadores y anti-inflamatorios. En resumen, el balance entre el eje ECA/ANGII/AT1R y su opuesto ECA-2/ANG(1-7)/MASR ejerce un rol central en la regulación de la presión sanguínea y funciones cardiovasculares, neurológicas y renales.¹⁰

Se puede asumir que un incremento en la expresión de ECA-2 o la co-expresión de altos niveles de ECA-2, TMPRSS2 y proteínas CTSS/L en los tejidos y células blancas del SARS-CoV-2 podría correlacionar con un mayor riesgo de infección viral. Se conoce que precisamente los genes y proteínas de ECA-2, TMPRSS2 y CTSS/L se expresan ampliamente en tejidos humanos; siendo particularmente abundantes en riñón, corazón, así como en el tracto respiratorio (incluso en altos niveles en epitelio nasal) y gastrointestinal. El conjunto de estas observaciones sugieren que la mayoría de los órganos vitales humanos son potencialmente vulnerables a la infección por SARS-CoV-2.^{11, 12}

En estudios del SARS-CoV-1 en modelos murinos, previamente se había demostrado que la infección reduce la expresión de ECA-2 (mas no de ECA) contribuyendo al extenso daño tisular pulmonar. La patogenicidad dependiente de ECA-2 del SARS-CoV-2 ha sido confirmada en ratones expresando ECA-2 humana.¹³ La expresión suprimida de ECA-2 y el incremento local de la producción de ANGII puede inducir fuga vascular de los vasos pulmonares (rasgo principal de la patogénesis del SIRA) por estimulación de AT1R. En efecto, la infección pulmonar extensa por SARS-CoV-2 en los casos de COVID-19 grave o crítico, se asocia a fuga capilar la cual podría desencadenar en viremia, sobreactivación local de señalización de ECA/ANGII/AT1R debido a la disminución de ECA-2, inflamación extensa/sistémica y fenómenos de tormentas de citosinas. La etiología de la tormenta de citosinas, sin embargo, continúa siendo elusiva y puede estar relacionada a mecanismos no

dependientes directamente de ECA-2, en el cual pueden tener un papel crucial los macrófagos alveolares, células dendríticas y/o neutrófilos.¹⁴

Lo anterior tiene implicaciones importantes en el curso clínico de la enfermedad, dada la extensa expresión de ECA-2 en una gran cantidad de tejidos humanos, un virus potencialmente circulante puede ser capaz de infectar otros órganos a distancia. Congruente a esta última hipótesis, exámenes post-mortem de pacientes con COVID-19 han encontrado la existencia de SARS-CoV-2 en múltiples sitios extrapulmonares: faringe, corazón, hígado, encéfalo y riñones, lo cual sugiere un órgano-tropismo viral amplio. Es importante señalar que ARN de SARS-CoV-2 ha sido detectado en muestras de sangre de pacientes con síntomas leves, y ARN viral detectable en sangre se ha reportado como un fuerte factor pronóstico de deterioro clínico.¹⁵

Se ha propuesto que la relativamente grande cantidad de factores celulares asociados a infección por SARS-CoV-2 en el tracto gastrointestinal (ECA-2, TMRSS2 y CTSB, CTSL) explicarían la diarrea como un síntoma importante de COVID-19, así como el aislamiento de ARN de SARS-CoV-2 en heces; el virus es capaz de infectar productivamente enterocitos humanos, lo cual podría tener un rol en la patogenia, incluso siendo plausible la entrada y replicación de SARS-CoV-2 a través del consumo de comida contaminada. En un modelo murino expresando ECA-2 humana, se demostró la inoculación gástrica de SARS-CoV-2 con infección productiva subsecuente y documentación de cambios pulmonares patológicos. El tracto gastrointestinal y sus órganos accesorios (glándulas salivales, hígado, vesícula biliar, y páncreas) son potencialmente infectables por SARS-CoV-2. La ECA-2 es expresada en relativamente altos niveles en el duodeno, intestino delgado y grueso, recto, y en la vesícula biliar.^{16, 17}

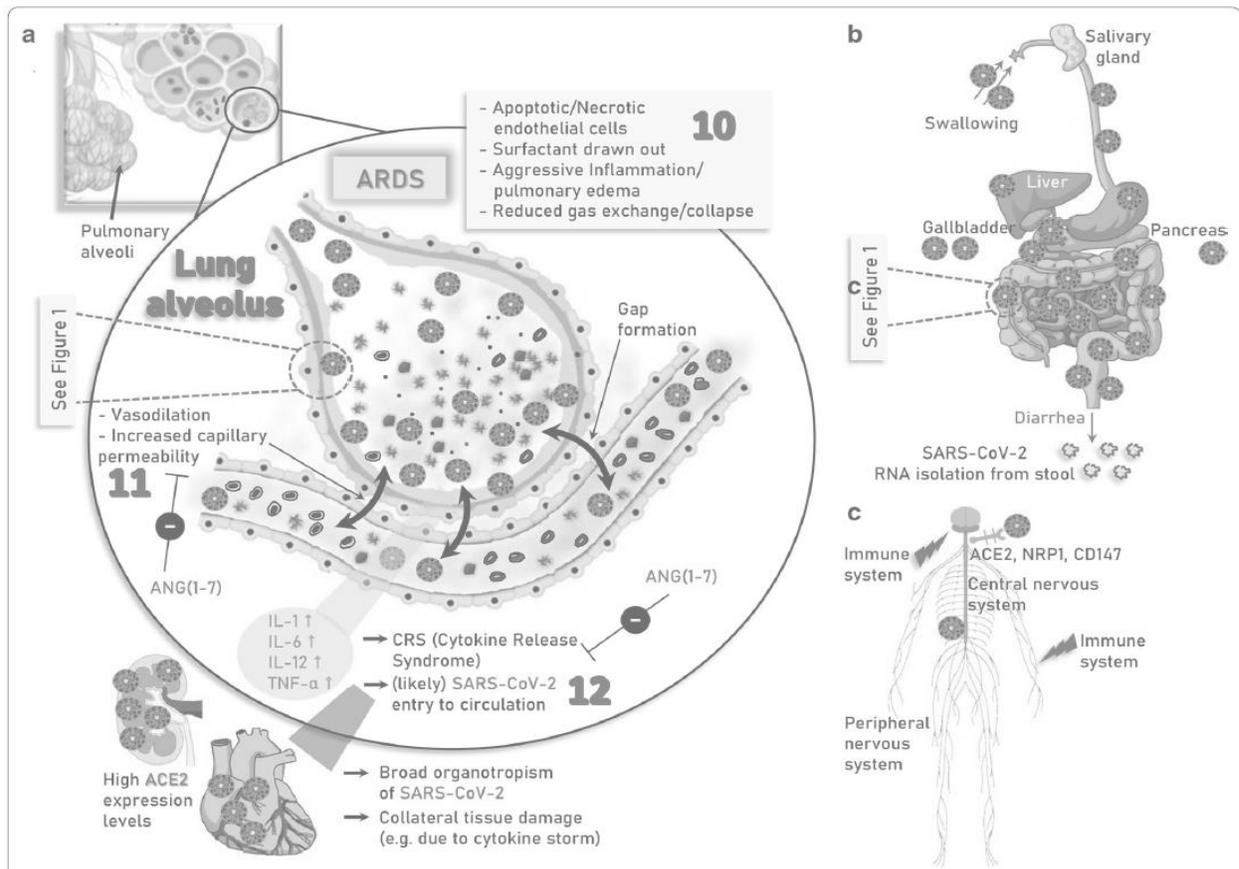


Figura 2. Patologías principales de COVID-19 grave y rutas infecciosas (tomado de: Trougakos I, et al. Insights to SARS-CoV-2 life cycle, pathophysiology, and rationalized treatments that target COVID-19 clinical complications. *J. Biomed Sci* (2021) 28:9)

3.4 Disfunción endotelial en COVID-19

Múltiples estudios han encontrado que procesos inflamatorios y trombóticos microvasculares pueden desempeñar un rol crucial en la exacerbación del SIRA y otros eventos extra-pulmonares en pacientes con COVID-19, complicaciones con impacto clínico significativo resultantes de la disfunción del endotelio vascular.¹⁸ En individuos sanos, las células endoteliales promueven la vasodilatación, regulan la permeabilidad vascular, promueven un estado anti-trombótico, y juegan un rol en la regulación de la respuesta inmune. La disfunción del endotelio por lo tanto, es capaz de conllevar a fenómenos de vasoconstricción, fuga capilar, trombosis, hiper-inflamación y desregulación de la respuesta inmune antiviral.^{19, 20}

Desde la aparición de la epidemia, ha sido notoria la alteración de los parámetros normales en los marcadores de coagulación e inflamación: formación prolongada de coágulos manifestada por elevación del tiempo de protrombina, incrementos del dímero-D y de productos de la degradación de la fibrina, y niveles de ferritina, todos correlacionando con un estado de hiper-coagulación.^{21, 22}

Se ha propuesto que el SARS-CoV-2 podría provocar disfunción endotelial a través de la infección directa del endotelio, o bien de forma indirecta a través de la infección de otras células susceptibles, desencadenando ulteriormente en estados hiper-inflamatorios y respuestas aberrantes por parte del huésped. Si bien existe controversia respecto a la infección directa de las células endoteliales (debido a evidencia inconsistente), parece ser que la disfunción endotelial es responsable de las complicaciones microvasculares observadas en casos graves de COVID-19.²³ En resumen, SARS-CoV-2 podría causar disfunción endotelial de manera directa por la disminución de ECA-2 celular o indirectamente al afectar la intercomunicación normal pericito-endotelio, potenciando la inmuno-trombosis, y alterando la respuesta anti-viral. La disfunción endotelial pre-existente en pacientes con comorbilidades (hipertensión, diabetes, obesidad) combinada con la disfunción endotelial inducida por SARS-CoV-2 probablemente contribuyan a los efectos pulmonares deletéreos y las complicaciones extra-pulmonares en COVID-19.²⁴

3.5 Patología gastrointestinal en COVID-19

Los síntomas de fiebre y del tracto respiratorio alto y bajo fueron reconocidos y resaltados tempranamente en la pandemia de COVID-19 y se consideran ampliamente como los síntomas pivote de presentación. Conforme la epidemia ha progresado, síntomas gastrointestinales (vómito, diarrea, anorexia, dolor abdominal) han sido identificados como síntomas prevalentes, incluso siendo reportados en ausencia de otros síntomas no-gastrointestinales.²⁵ En comparación a las enfermedades causadas por SARS-CoV-1 o MERS, en los cuales los síntomas gastrointestinales ocurrían en aproximadamente un cuarto de los pacientes infectados, la tasa de síntomas del tracto

gastrointestinal podrían ser más bajas para SARS-CoV-2, aunque los datos sobre prevalencia aún se encuentran evolucionando y son altamente variables. Resultados combinados de meta-análisis sugieren que la tasa real poblacional de afección por síntomas gastrointestinales en COVID-19 es entre 10 y 20%, aunque otras series retrospectivas reportan hasta 51% de prevalencia.^{26, 27}

Un meta-análisis realizado por Mao R et al, demostró un peor pronóstico en pacientes con COVID-19 que se presentaron con síntomas gastrointestinales, comparado con otros patrones de presentación de COVID-19. Previamente se había reportado el hallazgo de lesiones isquémicas intestinales severas en 3 de las primeras 12 autopsias realizadas en pacientes que fallecieron por COVID-19 en Alemania. Además, un reporte preliminar mostró, durante la primera ola de la pandemia por SARS-CoV-2, una prevalencia más alta de eventos isquémicos intestinales comparados con el mismo lapso de tiempo antes de la aparición del virus.²⁸

Vanella et al. realizaron una cohorte altamente selectiva multicéntrica de pacientes hospitalizados por COVID-19 que requirieron endoscopia, en un total de 114 endoscopías realizadas en 106 pacientes, casi la mitad (45.6%) mostraron lesiones agudas de la mucosa y un tercio (33.3%) de las endoscopías de tracto gastrointestinal inferior tenían características de colitis isquémica, en dicho estudio, los autores describen un valor de dímero-D >1850 ng/mL como el parámetro más útil para predecir anomalías mayores de la mucosa en endoscopías.²⁹

En un reporte doble de casos y revisión de la literatura realizado por Kinjo T et al., se enlistaron 12 casos de enterocolitis isquémica en pacientes con COVID-19, sin embargo, el diagnóstico fue realizado con base en los hallazgos clínicos, de dímero-D y hallazgos tomográficos. En 4 de los 12 casos (33%) se encontraron trombos en venas mesentéricas (2/12) y en la arteria mesentérica superior (2/12), en 1/12 se encontraron trombos en la microcirculación en la patología, y en el resto no se identificaron trombos. Se propuso la existencia de dos patrones de enterocolitis isquémica como posible explicación (oclusiva y no-oclusiva) en relación a una posible endotelitis inducida por el virus con subsecuente coartación vascular y/o trombosis.³⁰

Finalmente, Westerhoff et al. describieron los hallazgos de patología gastrointestinal en muestras de pacientes positivos para SARS-CoV-2, los resultados fueron significativos por la variación entre las muestras: reportándose desde histología normal con virus detectado por inmunohistoquímica y secuenciación, hasta isquemia intestinal secundario a efectos virales sistémicos sin evidencia de virus en tejido por inmunohistoquímica ni por secuenciación de siguiente generación. No se identificaron hallazgos histológicos específicos en aquellos especímenes tisulares que demostraban positividad para SARS-CoV-2.³¹

4. JUSTIFICACIÓN

La información disponible sobre la patología gastrointestinal es limitada. En los hospitales de otros países, al igual que en el presente centro hospitalario de tercer nivel, en especial en fases tempranas de la pandemia, se reportó una disminución significativa de los procedimientos de endoscopia. En escenarios médicos realistas, los procedimientos endoscópicos han llegado a ser diferidos por falta de equipo de protección personal, o por la percepción de un riesgo inaceptable de transmisión de SARS-CoV-2 a los miembros del equipo médico.

El diagnóstico de colitis isquémica representa un reto diagnóstico, en especial en el contexto de pacientes con COVID-19 crítico, el síntoma cardinal de dolor abdominal a menudo puede pasar desapercibido en pacientes intubados y sedados. El conocimiento sobre la patogénesis y tropismo del SARS-CoV-2 sugiere que el COVID-19 puede manifestarse en especímenes tisulares de tejido gastrointestinal. Por estos motivos, la descripción de los hallazgos patológicos, las características clínicas, y las alteraciones en estudios de tomografía y laboratorios podrían ampliar el entendimiento sobre los efectos del COVID-19 en el tracto gastrointestinal.

5. OBJETIVOS

Objetivo general:

Evaluar la histopatología y la inmunohistoquímica para SARS-CoV-2 en muestras de tejido gastrointestinal en pacientes hospitalizados por COVID-19 en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Objetivos específicos:

- Describir las características clínicas de los pacientes con muestras de tejido gastrointestinal hospitalizados por COVID-19 en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán
- Describir las alteraciones intestinales por tomografía de los pacientes con muestras de tejido gastrointestinal hospitalizados por COVID-19
- Describir los hallazgos endoscópicos de los pacientes con muestras de tejido gastrointestinal hospitalizados por COVID-19

6. MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio: estudio observacional descriptivo retrospectivo

Población del estudio: todos los pacientes hospitalizados por COVID-19 o con prueba positiva para SARS-CoV-2 que hayan sido sometidos a biopsia o a resección del tracto gastrointestinal entre marzo del 2020 y julio del 2021

6.1 Metodología

6.1.1 Identificación de las muestras de tejido gastrointestinal de pacientes hospitalizados por COVID-19 o con prueba positiva para SARS-CoV-2

Se consultaron los registros de recepción de muestras para estudio histopatológico en el período correspondiente de marzo del 2020 a julio del 2021. Se seleccionaron todas las muestras etiquetadas como biopsia o pieza quirúrgica de esófago, estómago, duodeno, yeyuno, íleon, válvula íleocecal, apéndice, colon, recto, sigmoides y vesícula biliar, y se recabó el número de expediente y nombre del paciente de cada muestra.

Se realizó la consulta en el expediente médico electrónico de cada número de expediente, seleccionándose aquellos que contaran con registro de hospitalización y una prueba de PCR positiva para SARS-CoV-2, prueba rápida positiva para SARS-CoV-2 o tomografía de tórax y clínica compatible con COVID-19.

6.1.2 Recolección de datos clínicos

Se reunieron los datos clínicos desde el expediente médico electrónico. Se incluyó información sobre la edad del paciente, sexo, síntomas, indicaciones para biopsia/resección, índice de masa corporal, comorbilidades, fecha de la prueba o diagnóstico de SARS-CoV-2, longitud de hospitalización (días), seguimiento y desenlaces clínicos. Se revisaron los hallazgos endoscópicos o macroscópicos y los valores de laboratorio disponibles al ingreso o al momento de la prueba positiva para SARS-CoV-2, como dímero D, ferritina, DHL, biometría hemática, proteína C reactiva así como los hallazgos de alteraciones intestinales en tomografías.

6.1.3 Examinación patológica

Las biopsias y resecciones de tejido gastrointestinal fueron obtenidas después de su diagnóstico por patólogos del Instituto, y fueron sometidas a revisión central por una autora (NUU). Todas las muestras fueron rutinariamente procesadas con formol neutro a 10%. Cortes de bloque de parafina fijadas en formal fueron cortados a 5 µm y teñidos con hematoxilina y eosina. Se revisó la patología macroscópica y las laminillas histológicas. Se especificaron características histológicas como isquemia, vasculitis, trombos de fibrina, inflamación aguda, inclusiones virales, apoptosis de criptas e infiltrado linfocítico, así como otros hallazgos patológicos notorios.

6.1.4 Inmunohistoquímica

Se realizó inmunohistoquímica mediante la reacción de anticuerpos anti-spike [IA9] de SARS-CoV-2: anticuerpo monoclonal de isotipo IgG1 con reactividad a SARS-CoV-1 y SARS-CoV-2 de GeneTex. Se realizó en un total de 8 muestras de tejido gastrointestinal, incluyendo colon (n=3), íleo (n=2), y duodeno (n=1). La prueba de inmunohistoquímica reacciona contra la proteína S (espiga) del SARS-CoV-1 y SARS-CoV-2. Se realizaron los controles apropiados positivos y negativos para proteína S.

6.2 Análisis estadístico

Se utilizó el software SPSS versión 26. Se reportaron los datos cuantitativos que no tenían distribución normal como mediana, con sus rangos intercuartiles correspondientes (RIC) entre percentiles 5 y 95. Las variables continuas que presentaban distribución normal se reportan como media y desviación estándar. Se realizó la prueba estadística de Kolmogorov-Smirnov.

Los datos cualitativos se reportaron en frecuencias y porcentajes. No se realizaron comparativas entre datos cuantitativos.

7. RESULTADOS

7.1 Histopatología

En total, se revisaron un total de 173 biopsias de tejido gastrointestinal durante el período consultado, obteniendo un total de 25 pacientes con evento de hospitalización por COVID-19 y tejido gastrointestinal obtenido durante el período de hospitalización. De los 25 pacientes, 13 (52%) tuvieron más de 2 especímenes de tejido gastrointestinal analizado para su estudio histopatológico, se revisaron en total 61 laminillas histológicas.

Del total de las 61 laminillas revisadas, 6 (9.8%) correspondieron a biopsia de mucosa gástrica, 2 (3.2%) biopsias de mucosa esofágica, 5 (8.2%) de mucosa duodenal, 9 (14.7%) de mucosa de íleon; 7 (11.4%) piezas anatómicas de íleon, 11 (18%) de colon, 6 (9.8%) apéndices, 3 (4.9%) piezas de sigmoides y 4 (6.5%) de vesícula biliar. En la revisión histológica, 33 laminillas (54%) exhibieron características histológicas de inflamación aguda, en 16 (26%) se encontraron hallazgos compatibles con enteritis isquémica, 11 (18%) exhibieron úlceras de características agudas. En 3/25 pacientes (12.0%) se encontraron hallazgos característicos de enteritis por CMV y se corroboró la positividad de la reacción de peroxidasa por CMV en la inmunohistoquímica. Los hallazgos más relevantes se resumen en la tabla 4.

Se realizó inmunohistoquímica para SARS-CoV-2 en las muestras de 3/25 pacientes con diagnóstico de enteritis isquémica y ulcerada: resultando positivo en 3/25 con afección epitelial y endotelial en dos de los tres casos. El resto de las inmunohistoquímicas no fueron realizadas.

7.2 Características clínicas de los pacientes hospitalizados por COVID-19

Del total de los 25 pacientes de la población del estudio, 23 (92%) presentaron PCR positiva para SARS-CoV-2, dos pacientes tuvieron prueba rápida por antígenos positiva, y en uno de ellos el diagnóstico se realizó únicamente por tomografía y cuadro clínico compatible.

Las características basales, clínicas, el tratamiento y los desenlaces se describen en la tabla 1. El 48% de los pacientes (12/25) fueron mujeres, la mediana de edad fue de 53, con rango intercuartil de 45 a 61. El 36% de los pacientes (9/25) no referían comorbilidades previas a la hospitalización; así mismo la comorbilidad más común fue la hipertensión con 24% (6/25) seguida de diabetes mellitus 2 con 20% (5/25). Más de la mitad de los pacientes (13/25) presentaron diarrea durante su hospitalización.

El motivo más común de procedimiento de toma de biopsia o de resección de tejido gastrointestinal fue sangrado de tubo digestivo, el cual se presentó en 12/25 casos, y 24% (6/25) presentaron diarrea inflamatoria que motivó el estudio diagnóstico.

La mediana de hospitalización fue de 16 días con rango intercuartil de 9 a 43.5. Ninguno de los 25 pacientes recibió tocilizumab como parte del tratamiento de COVID-19, y 23 (92%) fueron tratados con esteroides, ningún paciente recibió remdesivir. El 12% (3/25) fallecieron por complicaciones derivadas de la hospitalización por COVID-19 y 4 pacientes fueron dados de alta con remdesivir. Uno de los pacientes, con histología compatible con enteritis isquémica e inmunohistoquímica positiva tuvo múltiples cuadros de dolor abdominal asociado a fiebre durante una prolongada hospitalización (208 días) y fue dado de alta con nutrición parenteral debido al diagnóstico de falla intestinal.

En la tabla 2 se enlistan algunos hallazgos de laboratorios relevantes, destacó una marcada linfopenia en los casos enlistados, con una mediana de 560 y un rango intercuartil de 409.2 a 912.5. La mediana de dímero D fue calculada encima del rango normal, con una mediana de 1453.

El patrón de tomografía de tórax más común en la población del estudio fue de neumonía compatible con COVID-19 con afección grave en más de la mitad de los pacientes: 14/25 (54%) y 2/25 tomografías se reportaron sin hallazgos compatibles con neumonía. En los hallazgos de tomografía de abdomen la alteración más común fue engrosamiento intestinal o proceso inflamatorio, encontrada en la mitad de los pacientes que contaron con estudio de tomografía de abdomen (12/24).

Tabla 1. Características basales, clínicas, tratamiento y desenlace de pacientes hospitalizados por COVID-19 con muestras de tejido gastrointestinal

	Total % (n = 25)
Sexo	
Mujer	48 (12/25)
Hombre	56 (14/25)
Mediana (RIC) edad, años	53 (45, 61)
Edad ≥ 60 años	28.0 (7/25)
Previos sanos	36.0 (9/25)
Comorbilidades:	
Obesidad	16.0 (4/25)
Hipertensión	24.0 (6/25)
Diabetes mellitus	20 (5/25)
Insuficiencia cardíaca crónica	4.0 (1/25)
Neumopatía crónica	0 (0/25)
Anemia crónica	8.0 (2/25)
Malignidad activa	0 (0/25)
Infección por VIH	0 (0/25)
Antígeno superficie virus Hepatitis B positivo	0 (0/25)
Enfermedad vascular cerebral	0 (0/25)
Enfermedad renal crónica	16.0 (4/25)
Enfermedad gastrointestinal	12.0 (3/25)
Enfermedad inflamatoria intestinal	8.0 (2/25)
Enfermedad autoinmune	12.0 (3/25)
Enfermedad hepática crónica	8.0 (2/25)
Trasplantado hepático	4.0 (1/25)
Trasplantado renal	4.0 (1/25)
Signos y síntomas gastrointestinales	
Diarrea	52 (13/25)
Náusea	4.0 (1/25)
Dolor abdominal	32 (8/25)
Hematemesis	4.0 (1/25)
Melena	12.0 (4/25)
Hematoquezia	28.0 (7/25)
Motivo de toma de biopsia o resección tisular	
Sangrado de tubo digestivo	48.0 (12/25)
Diarrea inflamatoria	24.0 (6/25)
Apendicitis aguda	20.0 (5/25)
Colecistitis aguda	16.0 (4/25)
Perforación intestinal	16.0 (4/25)
Megacolon tóxico	4.0 (1/25)
Infección grave por <i>C. difficile</i>	12.0 (3/25)
Disfagia	4.0 (1/25)
Mediana (RIC) hospitalización, días	16 (9, 43.5)
Tratamiento para COVID-19	
Tocilizumab	0 (0/25)
Esteroides	92 (23/25)
Remdesivir	0 (0/25)
Desenlace	
Ileostomía al alta	16.0 (4/25)
Síntomas gastrointestinales posterior al alta	12.0 (3/25)
Sin secuelas posterior al alta	36.0 (9/25)
Sin seguimiento posterior al alta	24.0 (6/25)
Falla intestinal	4.0 (1/25)
Deceso	12.0 (3/25)

Tabla 2. Estudios de laboratorio al ingreso en pacientes hospitalizados por COVID-19 con muestras de tejido gastrointestinal

	Mediana (RIC)
Leucocitos	8.6 (6.2, 12.3) x10 ³ /μL
Linfocitos totales	560 (409.2, 912.5) / μL
Plaquetas	256 (206, 343.5) x10 ³ /μL
pO₂ arterial	66.2 (53.5, 76.3) mmHg
Dímero-D	1453 (618, 3239) ng/ml
Proteína C Reactiva	12.68 (2.4, 18.8) mg/dl
Ferritina	562.5 (348.2, 1125.2) ng/ml
DHL	338.5 (225.8, 513.3) U/L

Tabla 3. Hallazgos de tomografía en pacientes hospitalizados por COVID-19 con muestras de tejido gastrointestinal

	Total % (n = 25)
Tomografía de tórax a la presentación	
Sin neumonía	4 (1/25)
Afección leve (<20%) compatible con COVID-19	12 (3/25)
Afección moderada (20-50%) compatible COVID-19	12 (3/25)
Afección grave (>50%) compatible COVID-19	56 (14/25)
Patrón indeterminado para COVID-19	8 (2/25)
Tromboembolia pulmonar sin neumonía	4 (1/25)
Cambios residuales de neumonía por COVID-19	4 (1/25)
Tomografía de abdomen	96.0 (24/25)
Engrosamiento o proceso inflamatorio intestinal	50.0 (12/24)
Líquido libre	20.8 (5/24)
Colecciones abdominales	12.5 (3/24)
Neumatosis intestinal	4.16 (1/24)
Pancolitis	4.16 (1/24)
Perforación intestinal	12.5 (3/24)
Intestino de choque	4.16 (1/4)
Trombosis mesentérica	0 (0/24)
Normal	8.3 (2/24)

Tabla 4. Hallazgos patológicos en 12 pacientes hospitalizados por COVID-19 con hallazgos de erosiones, úlceras, o enteritis isquémica

No.	Sitio resección / biopsia	Hallazgos endoscópicos / macroscópicos	Hallazgos patológicos	IHQ SARS-CoV-2	Desenlace
1	Biopsia duodeno, íleon, colon	Atrofia y úlceras en mucosa, de hasta 10 cm	Enteritis aguda y crónica ulcerada con cambios regenerativos	Positiva	Alta, sin recurrencia
2	Íleon terminal	Erosiones en mucosa de íleon proximal	Enteritis isquémica panmural	No realizada	Alta, hematoquezia autolimitada
3	Colon, apéndice, íleon y sigmoides	Colitis ulcerativa y friabilidad de mucosa, íleon distal normal	Enteritis crónica y aguda ulcerada con cambios secundarios a isquemia	No realizada	Alta con ileostomía
4	Íleon, apéndice, ciego	Tejido intestinal con apariencia fibrinopurulenta	Enterocolitis con peritonitis aguda y datos de isquemia aguda	No realizada	Alta con ileostomía
5	Colon, duodeno, íleon	Úlceras en mucosa de colon, íleon distal y duodeno	Enteritis isquémica ulcerada aguda con tejido de granulación, plasmocitosis y colitis por citomegalovirus	Positiva	Falla intestinal crónica
6	Esófago	Úlcera en tercio distal del esófago y úlcera en unión esofagogástrica	Esofagitis aguda ulcerada	No realizada	Alta, sin seguimiento
7	Íleon y colon	Mucosa ulcerada edematosa friable en íleon. Patrón empedrado de predominio en colon y sigmoides	Enteritis isquémica	No realizada	Deceso
8	Colon	Mucosa edematosa friable, con pseudopólipos inflamatorios	Colitis crónica leve	No realizada	Deceso
9	Colon	Colitis pseudomembranosa	Colitis isquémica y ulcerada. Colitis por citomegalovirus	No realizada	Alta, sin recurrencia
10	Sigmoides	Colitis pseudomembranosa	Colitis isquémica crónica y aguda con peritonitis y pseudomembranas	No realizada	Alta, sin recurrencia
11	Íleon, colon	Ileitis atrófica y ulcerada, con friabilidad de mucosa	Enteritis crónica y aguda con atrofia de vellosidades	Positiva	Deceso
12	Colon, íleon, apéndice	Tejido intestinal con apariencia fibrinopurulenta	Peritonitis aguda fibrinopurulenta	No realizada	Alta con ileostomía

8. DISCUSIÓN

El SARS-CoV-2 es capaz de involucrar el tracto gastrointestinal, dicha afirmación es apoyada por estudios clínicos con datos endoscópicos e histológicos. Los hallazgos reportados en el presente estudio son compatibles y complementarios a la información disponible en la literatura sobre la patogénesis de la infección por SARS-CoV-2 en enterocitos y endotelio intestinal. Se sabe que en el epitelio del íleon en particular, se exhibe una alta expresión de ECA-2 y TMPRSS2, factores clave para la internalización del virus en las células humanas.

En la perspectiva clínica, se sabe que el involucro gastrointestinal del SARS-CoV-2 es frecuentemente asociado con síntomas de diarrea, náusea y vómito, y aunque la presencia de SARS-CoV-2 en especímenes de tejido gastrointestinal es ciertamente de atención, no es posible al momento establecer una significancia clínica a la evidencia tisular del virus en muestras gastrointestinales.

En el presente estudio se buscó elucidar los posibles efectos patológicos del SARS-CoV-2 en el tracto digestivo, y así mismo evaluar si la inmunohistoquímica de los anticuerpos anti-Spike serían capaces de detectar material viral en las muestras tisulares, y se seleccionaron aquellos con temporalidad concurrente de la prueba positiva para SARS-CoV-2, la hospitalización y la toma de muestra para su estudio histopatológico. Las descripciones de casos más relevantes en el presente estudio corresponden a los casos de los 12 pacientes que exhibieron hallazgos endoscópicos, de imagen o patológicos con erosiones de la mucosa, úlceras o enteritis isquémica. En estos pacientes se reportó una variedad particular de hallazgos histológicos, e incluso en 2 de ellos la expresión de SARS-CoV-2 demostrada por inmunohistoquímica pareció correlacionar con los hallazgos histopatológicos y clínicos.

Los otros casos mostraron características en su mayoría inespecíficas e indistinguibles de otras enfermedades subyacentes, aunque en estos no se pudo realizar la reacción de inmunohistoquímica al momento del estudio. Resulta especialmente llamativo aprender sobre los efectos de coagulopatía y disfunción endotelial inducidos por COVID-19 con los cambios isquémicos subsecuentes

consistentes con los hallazgos en el presente estudio. Además, la relación entre la infección por SARS-CoV-2 y la reactivación del citomegalovirus con colitis asociada no había sido previamente descrita de manera tan categórica.

Resulta especialmente complejo explicar la relación entre el COVID-19 y los hallazgos encontrados en el tracto gastrointestinal de nuestros pacientes, en especial sin la disponibilidad de inmunohistoquímica en la mayoría de las muestras. La asociación descrita es difícil de atribuir a efectos directos de patogénesis viral, pues podrían ser potencialmente explicables por los efectos sistémicos del virus, por la enfermedad crítica o por otras causas de naturaleza desconocida.

9. CONCLUSIONES

Los especímenes de tejido gastrointestinal en el presente estudio exhibieron algunas características únicas sugerentes de enteritis isquémica concurrente, si bien no es posible aseverar la infección por SARS-CoV-2 como la causa patogénica, esto se sugiere fuertemente por los hallazgos de inmunohistoquímica positiva demostrando invasión directa epitelial y fenómenos de endotelitis aparentemente mediados por el virus.

Los efectos de la enfermedad sistémica por COVID-19 y el estado de enfermo crítico podrían explicar algunos hallazgos histológicos, en especial en aquellas muestras en las cuales no sea posible detectar el virus por inmunohistoquímica o por secuenciación. Independientemente de estas limitaciones, se resalta la importancia de describir, caracterizar y clasificar las posibles secuelas histológicas, en especial las isquémicas, secundarias a los posibles efectos sistémicos del virus.

10. REFERENCIAS

1. Zhu, N., Zhang, D., Wang, W., Li, X., Yang, B., Song, J., Zhao, X., Huang, B., Shi, W., Lu, R., Niu, P., Zhan, F., Ma, X., Wang, D., Xu, W., Wu, G., Gao, G. F., & Tan, W. (2020). A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N. Engl. J. Med*, 382(8), 727–733. doi: 10.1056/nejmoa2001017
2. Malchrzak W, Mastalerz-Migas A, Sroka Z and Spiegel M (2021) One Year of the COVID-19 Pandemic. What Do We Know and What Is Yet to Come? — The Summarising Review. *Int J Public Health* 66:1603975. doi:10.3389/ijph.2021.1603975
3. Zirui M, Meng C, Rénia L, MacAry P, F. P. Ng Lisa (2020) The Trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nature Reviews Immunology* 20: 363-374. doi: 10.1038/s41577-020-0311-8
4. Rockx, B, Kuiken, T, Herfst, S, Bestebroer, T, Lamers, MM, Oude Munnink, BB, et al. Comparative Pathogenesis of COVID-19, MERS, and SARS in a Nonhuman Primate Model. *Science* (2020) 368(6494):1012–5. doi:10.1126/science.abb7314
5. Bao, L, Deng, W, Huang, B, Gao, H, Liu, J, Ren, L, et al. The Pathogenicity of SARS-CoV-2 in hACE2 Transgenic Mice. *Nature* (2020) 583(7818):830–3. doi:10.1038/s41586-020-2312-y
6. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395:497–506
7. Fehr, A. R. & Perlman, S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods. Mol. Biol.* 1282, 1–23 (2015).
8. Trougakos I, et al. Insights to SARS-CoV-2 life cycle, pathophysiology, and rationalized treatments that target COVID-19 clinical complications. *J. Biomed Sci* (2021) 28:9
9. Li, MY, Li, L, Zhang, Y, and Wang, XS. Expression of the SARS-CoV-2 Cell Receptor Gene ACE2 in a Wide Variety of Human Tissues. *Infect Dis Poverty* (2020) 9(1):1–7. doi:10.1186/s40249-020-00662-x

10. Lukassen, S, Chua, RL, Trefzer, T, Kahn, NC, Schneider, MA, Muley, T, et al. SARS-CoV-2 Receptor ACE2 and TMPRSS2 Are Primarily Expressed in Bronchial Transient Secretory Cells. [Internet]. *EMBO J* (2020) 39(10): e105114. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.15252/embj.20105114>. doi:10.15252/embj.20105114
11. Ziegler, CGK, Allon, SJ, Nyquist, SK, Mbanjo, IM, Miao, VN, Tzouanas, CN, et al. SARS-CoV-2 Receptor ACE2 Is an Interferon-Stimulated Gene in Human Airway Epithelial Cells and Is Detected in Specific Cell Subsets across Tissues. *Cell* (2020) 181(5):1016. doi:10.1016/j.cell.2020.04.035
12. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020;8674 (20):30229–34. doi:10.1016/j.cell.2020.02.052.
13. Zhang, H., Penninger, J. M., Li, Y., Zhong, N. & Slutsky, A. S. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS- CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med*. 46, 586–590 (2020).
14. Imai Y, Kuba K, Ohto-Nakanishi T, Penninger JM. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in disease pathogenesis. *Circ J*. 2010;74:405–10.
15. Gkogkou E, Barnasas G, Vougas K, Trougakos IP. Expression profiling meta-analysis of ACE2 and TMPRSS2, the putative anti-inflammatory receptor and priming protease of SARS-Cov-2 in human cells, and identification of putative modulators. *Redox Biol*. 2020;36:101615.
16. Kuba K, Imai Y, Rao S, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med*. 2005;11:875–9.
17. Imai Y, Kuba K, Rao S, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature*. 2005;436:112–6.
18. Bernard, I.; Limonta, D.; Mahal, L.K.; Hobman, T.C. Endothelium Infection and Dysregulation by SARS-CoV-2: Evidence and Caveats in COVID-19. *Viruses* 2021, 13, 29. doi: 10.3390/v13010029
19. Sardu, C.; Gambardella, J.; Morelli, M.B.; Wang, X.; Marfella, R.; Santulli, G. Hypertension, Thrombosis, Kidney Failure, and Diabetes: Is COVID-19 an

- Endothelial Disease? A Comprehensive Evaluation of Clinical and Basic Evidence. *J. Clin. Med.* 2020, 9, 1417.
20. Ackermann, M.; Verleden, S.E.; Kuehnel, M.; Haverich, A.; Welte, T.; Laenger, F.; Vanstapel, A.; Werlein, C.; Stark, H.; Tzankov, A.; et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 2020, 383, 120–128
 21. Jung, F.; Krüger-Genge, A.; Franke, R.P.; Hufert, F.; Küpper, J.-H. COVID-19 and the endothelium. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2020, 1–5.
 22. McGonagle, D.; O'Donnell, J.S.; Sharif, K.; Emery, P.; Bridgewood, C. Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia. *Lancet Rheumatol.* 2020, 2, e437–e445
 23. Tang, N.; Li, D.; Wang, X.; Sun, Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J. Thromb. Haemost.* 2020, 18, 844–847
 24. Smadja, D.M.; Guerin, C.L.; Chocron, R.; Yatim, N.; Boussier, J.; Gendron, N.; Khider, L.; Hadjadj, J.; Goudot, G.; Debuc, B.; et al. Angiopoietin-2 as a marker of endothelial activation is a good predictor factor for intensive care unit admission of COVID-19 patients. *Angiogenesis* 2020, 1–10.
 25. McDermott C, Cox E, Scanlan J, Alicic R. COVID 19 and gastrointestinal tract symptoms: recognition, containment and learning from the past. *Mayo Clinic Proc.* 2020;95(11):2320-2324
 26. Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M, Steurer S, Edler C, Heinemann A, Heinrich F, Mushumba H, Kniep I, Schröder AS, Burdelski C, de Heer G, Nierhaus A, Frings D, Pfefferle S, Becker H, Brederke-Wiedling H, de Weerth A, Paschen HR, Sheikhzadeh-Eggers S, Stang A, Schmiedel S, Bokemeyer C, Addo MM, Aepfelbacher M, Püschel K, Kluge S. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: A Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med* 2020; 173: 268-277

27. Norsa L, Bonaffini PA, Indriolo A, Valle C, Sonzogni A, Sironi S. Poor Outcome of Intestinal Ischemic Manifestations of COVID-19. *Gastroenterology* 2020; 159: 1595-1597.e1
28. Mao R, Qiu Y, He J-S, Tan J-Y, Li X-H, Liang J, Shen J, Zhu L-R, Chen Y, Iacucci M, Ng SC, Ghosh S, Chen M-H. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020 doi: 10.1016/S2468-1253(20)30126-6
29. Vanella G, Capurso G, Burti C, et al. Gastrointestinal mucosal damage in patients with COVID-19 undergoing endoscopy: an international multicenter study. *BMJ Open Gastro* 2021;8:e000578. doi:10.1136/bmjgast-2020-000578
30. Kinjo T, Hokama A, Nakamura H, Miyagi K, et al. Case report: ischemic enterocolitis associated with Coronavirus Disease 2019: Two Case Reports and a Review of the Literature. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 104(5), 2021, pp. 1655–1658 doi:10.4269/ajtmh.20-1084
31. Westerhoff et al. Gastrointestinal Specimens From COVID-19 Patients. *Arch Pathol Lab Med* (2021) 145: 1062-1068