



Archivos Venezolanos de Farmacología y
Terapéutica
ISSN: 0798-0264
revista.avft@gmail.com
Sociedad Venezolana de Farmacología Clínica y
Terapéutica
Venezuela

Covid-19 gastrointestinal: otra cara del problema

Mendieta González, María Dennys; Aguilera Moreira, Vicente David; López Ramírez, Jennifer Estefanía; Tinoco Pinargote, Cristhian Javier; Vergara Tito, Aylen Marilyn; Rueda Albuja,, Jerely Dayana; Lara González, Paul Sebastián; Morales Fonseca, Gabriela Estefany; García López, Vianka Nickolle; Villalobos Quinchuela, Luis Marcelo

Covid-19 gastrointestinal: otra cara del problema

Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica, vol. 40, núm. 6, 2021

Sociedad Venezolana de Farmacología Clínica y Terapéutica, Venezuela

Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=55969710008>

DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.5557672>

Queda prohibida la reproducción total o parcial de todo el material contenido en la revista sin el consentimiento por escrito del editor en jefe.



Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución-SinDerivar 4.0 Internacional.

Covid-19 gastrointestinal: otra cara del problema

Gastrointestinal COVID-19: Another side of the problem

María Dennys Mendieta González
Clínica Virgen de Monserrate., Ecuador
devale_1417@hotmail.com

DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.5557672>
Redalyc: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=55969710008>

Vicente David Aguilera Moreira
Conversa SA y Centro de Medicina Integral. 3Médico G,
Ecuador
vicentedavid92@hotmail.com

Jennifer Estefanía López Ramírez
Universidad Internacional del Ecuador., Ecuador
jenny-lop@hotmail.com

Cristhian Javier Tinoco Pinargote
Virgen de Monserrate., Ecuador
cristhiantp28@hotmail.com

Aylen Marilyn Vergara Tito
Hospital Enrique Garcés., Ecuador
aylenmvt8@gmail.com

Jerely Dayana Rueda Albuja,
Hospital Enrique Garcés., Ecuador
jerilydayana@hotmail.com

Paul Sebastián Lara González
Hospital Enrique Garcés., Ecuador
larasebas193@gmail.com

Gabriela Estefany Morales Fonseca
Centro de Salud San Marcos tipo A., Ecuador
gaby_noemi1993@hotmail.com

Vianka Nickolle García López
entro de Salud Sigchos., Ecuador
viankis_nicky@hotmail.com

Luis Marcelo Villalobos Quinchuela
Centro Médico San José La Ecuatoriana., Ecuador
lmvillalobos@udlanet.ec

Recepción: 28 Junio 2021
Aprobación: 15 Agosto 2021
Publicación: 10 Octubre 2021

NOTAS DE AUTOR

devale_1417@hotmail.com

RESUMEN:

La pandemia de enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) es un problema emergente en salud pública con nuevos aspectos epidemiológicos, fisiopatológicos, diagnósticos, terapéuticos y preventivos en constante descubrimiento y desarrollo. Aunque inicialmente el estudio de la COVID-19 se centró en sus manifestaciones respiratorias, se ha observado que el SARS-CoV-2 infecta numerosos tejidos, incluyendo el sistema respiratorio, cardiovascular, gastrointestinal (GI) y sistema nervioso. En particular, presencia de síntomas GI ha cobrado mayor relevancia a medida que la pandemia ha evolucionado, sirviendo en algunos casos como factor pronóstico para la severidad de la infección, o como referente diagnóstico en ausencia de síntomas respiratorios. La mayoría de la evidencia señala que los pacientes con síntomas GI tienden a tener peor pronóstico que aquellos que no los tienen. Se ha demostrado que la infección por SARS-CoV-2 modifica la microbiota intestinal en favor de los agentes oportunistas, resultando en una mayor respuesta inflamatoria. Se han propuesto intervenciones en la microbiota intestinal como parte del tratamiento de la COVID-19, pero se requiere de más evidencia para sustentar su utilización. El objetivo de esta revisión es evaluar los aspectos epidemiológicos relacionados a los síntomas GI en los pacientes con COVID-19; al igual que los mecanismos fisiopatológicos que explican la sintomatología y el deterioro del paciente con COVID-19 con síntomas GI.

PALABRAS CLAVE: COVID-19, coronavirus, síntomas digestivos, gastroenterología, microbiota intestinal.

ABSTRACT:

The Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic is an emergent problem in public health with new epidemiological, pathophysiological, diagnostic, therapeutic, and preventive aspects in constant discovery and development. Although initially the study of COVID-19 had centered on its respiratory manifestations, it has been observed that the SARS-CoV-2 infects numerous tissues, including the respiratory, cardiovascular, gastrointestinal (GI), and nervous systems. In particular, the presence of GI symptoms has garnered greater relevance as the pandemic progresses, serving in some cases as a prognostic factor for infection severity or as a diagnostic reference in absence of respiratory symptoms. A majority of the evidence indicates that patients with GI symptoms tend to have worse prognoses than those without them. It has been demonstrated that the SARS-CoV-2 infection modifies the gut microbiota in favor of opportunistic agents, resulting in a greater inflammatory response. Interventions on gut microbiota have been proposed as part of the treatment of COVID-19, but further evidence is required to substantiate its implementation. The objective of this review is to evaluate the epidemiological aspects related with the GI symptoms of COVID-19 patients, as well as the pathophysiological mechanisms underlying these symptoms and patients' affectation by them.

KEYWORDS: COVID-19, coronavirus, digestive symptoms, gastroenterology, gut microbiota.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) es una condición generada por el coronavirus tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2). Los primeros reportes de esta condición se hicieron en la localidad de Wuhan, China bajo la sospecha de un cuadro de neumonía atípica¹. Poco tiempo después, en el primer trimestre de 2020, la COVID-19 se diseminó considerablemente alcanzando un estatus de pandemia, declarado por la organización mundial de la salud (OMS)². En las etapas tempranas de la pandemia se manejaba que la COVID-19 generaba la mayor parte de su daño en la esfera respiratoria; no obstante, al día de hoy se reconoce que dicha enfermedad genera un compromiso sistémico³.

Aunque son relativamente pocos los pacientes que desarrollan un cuadro severo existen factores determinantes que aumentan el riesgo de desarrollar un estado crítico. La presencia de comorbilidades como la hipertensión, diabetes mellitus, obesidad y la edad avanzada son los factores más correlacionados con la severidad del cuadro clínico⁴. La amplia distribución tisular del SARS-CoV-2 se debe a su mecanismo de entrada celular, que depende de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2), proteína que está generosamente expresada en el sistema respiratorio, cardiovascular, gastrointestinal (GI) y sistema nervioso⁵.

En vista de lo anterior, la presencia de síntomas digestivos como la diarrea, vómitos, náuseas y dolor abdominal se deben considerar en etapas iniciales de la enfermedad⁶. En efecto, durante los primeros reportes en Wuhan, China algunos pacientes reportaron síntomas tipo diarrea y vómitos⁷, los cuales se desestimaron inicialmente dado el enfoque respiratorio que se le había atribuido a la condición. Sin embargo, múltiples

estudios observacionales han reportado que la prevalencia de síntomas como la diarrea y los vómitos se presentan en un 10% de los pacientes, mientras que la anorexia se presenta en casi la mitad de los pacientes⁸.

El objetivo de este artículo es evaluar los aspectos epidemiológicos relacionados a los síntomas GI en los pacientes con COVID-19; y se revisarán los mecanismos fisiopatológicos que explican la sintomatología y el deterioro del paciente con COVID-19 con síntomas GI.

EPIDEMIOLOGÍA DE LOS SÍNTOMAS GASTROINTESTINALES EN PACIENTES CON COVID-19

La prevalencia de síntomas GI en pacientes con COVID-19 varía ampliamente entre reportes; diferentes estudios reportan que entre 16-50% de los pacientes presentan por lo menos una queja GI al inicio de la enfermedad o durante su evolución⁹. Un meta-análisis reciente reportó que la prevalencia acumulada de los síntomas GI en pacientes con COVID-19 era del 9,8% (95% IC), mientras que la diarrea, vómitos y dolor abdominal tuvieron una prevalencia de 10,4%, 7,7% y 6,9%, respectivamente¹⁰. El reconocimiento de estos síntomas como atribuibles a la infección por SARS-CoV-2 resulta indispensable para minimizar el sesgo diagnóstico, permitiendo así identificar la mayor cantidad de casos posibles e implementar las medidas preventivas correspondientes¹¹.

Asimismo, un estudio reportó que la prevalencia de los síntomas GI en sus pacientes fue del 20.6%. Además, se reportó que los individuos con presencia de uno o más síntomas GI tuvieron mayor mortalidad en comparación con aquellos sin síntomas GI (41,9 vs 37,8%); sin embargo, estos hallazgos no resultaron ser significativos ($p=0.68$)¹². Por otro lado, un estudio con mayor tamaño muestral reportó una prevalencia acumulada del 7,8% para síntomas GI. Los análisis posteriores establecieron que aquellos individuos con síntomas GI sin fiebre presentaron un riesgo 50% mayor de desarrollar un cuadro severo (RRA 1.50, 95% IC), mientras que aquellos que presentaron tanto fiebre como síntomas GI tuvieron un riesgo 85% mayor de desarrollar un cuadro severo (RRA 1.85, 95% IC)¹³. Además, también se reportó mayor mortalidad en pacientes que presentaron tanto fiebre como síntomas GI (RRA 2.43, 95% IC)¹³.

En contraste, otro estudio reportó que los pacientes con síntomas GI no tenían una mayor mortalidad que aquellos sin síntomas GI, sin embargo, el riesgo de desarrollar un síndrome de distrés respiratorio agudo y la necesidad de utilizar ventilación mecánica durante la evolución intrahospitalaria fue mayor en el grupo con síntomas GI¹⁴. En el extremo opuesto, otro estudio realizado en Nueva York reportó que la presencia de síntomas GI se asoció con menos muertes intrahospitalarias y mejor pronóstico¹⁵. Es evidente la heterogeneidad en este panorama, y estos hallazgos se deben tomar con precaución, dado el carácter retrospectivo del estudio anterior y la pequeña población utilizada. Además, estos hallazgos divergentes se podrían explicar en función de las diferencias geográficas entre las poblaciones analizadas, ante la posibilidad de distintas cepas virales involucradas.

Otro factor que puede contribuir a la divergencia en los resultados son los criterios utilizados para definir síntomas GI. Algunos estudios sólo consideraron como criterio de inclusión la presencia de diarrea, náuseas y vómitos¹⁶; mientras que otros estudios incluyeron, además, la pérdida del gusto, anorexia y dolor abdominal¹⁷. Adicionalmente, se debe considerar que los pacientes pueden recibir diferentes medicaciones para el tratamiento de la COVID-19, de las cuales algunas pueden producir diarrea como un efecto secundario, lo que debe ser discernido para evitar este sesgo¹⁸. Finalmente, dada la escasez de recursos en ciertas poblaciones, los casos leves y moderados no son admitidos dentro de los hospitales, dicha situación puede generar sesgos en la proporción de síntomas GI reportados en estudios de diferentes regiones¹⁹.

Más allá de esto, dado que el SARS-CoV-2 infecta el epitelio intestinal, se plantea la posibilidad de una vía de transmisión fecal-oral²⁰. Esto se fundamenta en que el SARS-CoV-2 se ha aislado de muestra de heces y de saliva²¹. Además, se ha reportado la detección de SARS-CoV-2 en muestras de heces de pacientes con un resultado negativo para el test de antígenos nasofaríngeos²². En vista de lo anterior, parece posible la

infección del epitelio intestinal en ausencia de compromiso respiratorio, lo cual sugiere la existencia de un nuevo grupo de pacientes asintomáticos o con un curso leve de la enfermedad, dificultando la detección de casos y aumentando las tasas de falsos negativos a través de pruebas convencionales¹⁵.

En función de lo anterior, existe evidencia circunstancial que apoya un brote en una región de Guangzhou, China a través de transmisión fecal-aerosol²³, aunque sin pruebas contundentes. La idea de transmisión del SARS-CoV-2 por vía fecal-oral resulta plausible dado que estudios *in vitro* muestran que dicho virus pierde su infectividad posterior a estar en contacto con fluido gástrico²⁴. Para establecer inequívocamente la transmisión del SARS-CoV-2 por vía fecal-oral se debe primero demostrar que las cantidades liberadas en las heces superan la dosis mínima infecciosa²⁵. Se requiere mayor investigación para descartar esta posibilidad.

FISIOPATOLOGÍA DE LOS SÍNTOMAS GASTROINTESTINALES EN COVID-19

Se presume que la sintomatología GI en los pacientes con COVID-19 es producto de la infección directa del epitelio intestinal por parte del SARS-CoV-2. La entrada del virus a los enterocitos depende de la presencia de la ECA2 y la proteasa de serina transmembrana tipo 2 (TMPRSS2), donde la ECA2 actúa como receptor de la proteína S viral, y luego la TMPRSS2 cataliza el clivaje de la proteína S. Subsecuentemente, la membrana viral se fusiona con la membrana celular para liberar el material genético del SARS-CoV-2 al citoplasma. Estudios de proteómica celular confirman que la ECA2 y la TMPRSS2 son coexpresadas tanto en las células alveolares como en los enterocitos. Específicamente, los enterocitos con funciones de absorción mostraron la mayor cantidad de ECA2, en comparación con otros componentes celulares del sistema GI²⁶.

Posterior a la internalización del SARS-CoV-2 se desencadena una respuesta inmunológica, cuyos mecanismos aún no están bien definidos. Se presume que dicha respuesta inmunológica induce la producción de quimiocinas, ya que estudios histológicos han demostrado la presencia de linfocitos y otras células inflamatorias infiltradas en la lámina propia del intestino. Además, los niveles de interleucina 18 (IL-18), una citocina específica de inflamación intestinal epitelial, se reportan elevados en pacientes críticamente enfermos por COVID-19. Se reconoce ampliamente que la IL-18 es un activador potente de la respuesta proinflamatoria intestinal en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal²⁶; además, la IL-18 genera disrupción en los mecanismos de barrera intestinal, derivando en mayor daño epitelial²⁷.

Por otro lado, se ha observado que las heces de pacientes con COVID-19 presentan niveles elevados de calprotectina, proteína secretada por los neutrófilos catalogada como biomarcador de inflamación intestinal²⁸. Igualmente, los niveles de calprotectina se correlacionaron positivamente con los niveles séricos de citocinas proinflamatorias como la interleucina 6 (IL-6)²⁸. Asimismo, niveles elevados de citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias como la IL-2, IL-6, IL-7, IL-10 y TNF- α se correlacionan con mayor severidad de la enfermedad y peor pronóstico²⁹. Con base en lo anterior, el rol de la inflamación del intestino en la severidad de la COVID-19 resulta imperante dado que el intestino es capaz de producir grandes cantidades de IL-6. Esto contribuiría a la elevación de los niveles séricos, por tanto, empeorando el pronóstico del paciente³⁰.

La infección por SARS-CoV-2 también parece modificar significativamente la microbiota intestinal. Se han reportado hallazgos consistentes con aumento en los patógenos oportunistas, en conjunto con depleción de gérmenes comensales³¹. Particularmente, la presencia de patógenos del género *Coprobacillus* se correlacionó positivamente con la severidad de la COVID-19³². Estudios en ratones han demostrado que la presencia exacerbada del género *Coprobacillus* regula en alta la expresión intestinal de ECA2, lo cual podría explicar la relación con la severidad de la enfermedad³³. Adicionalmente, los niveles de IL-18 se correlacionaron fuertemente con la presencia de agentes patógenos como los del género *Citrobacter*, *Fusobacterium* y *Peptostreptococcus*³⁴.

Es llamativo que en un estudio se reportó que en pacientes hospitalizados por COVID-19, se evidenciaron varios representantes del género *Bacteroides* en las muestras fecales de estos pacientes, lo cual se correlacionó

negativamente con la carga viral de las muestras³⁵. Estudios en ratones han señalado que la presencia de bacterias del género *Bacteroides* puede regular en baja la expresión de la ECA2 intestinal, explicando su relación con la disminución en la carga viral fecal³⁶. Por ende, se ha planteado intervenir en la microbiota intestinal con el objetivo de disminuir la severidad de los casos hospitalizados por COVID-19; sin embargo, se necesitan más investigaciones para establecer recomendaciones al respecto.

Alternativamente, algunos estudios han reportado que ciertos pacientes COVID-19 con síntomas GI no presentan concentraciones detectables de SARS-CoV-2 en las muestras de heces³⁷. En vista de lo anterior, se ha propuesto que en determinados pacientes los síntomas GI no son producto directo del daño generado por el virus, sino por la respuesta inmunológica desencadenada³⁸. En el pasado se han descrito modificaciones en la microbiota intestinal producto de infecciones respiratorias altas, fenómeno denominado como eje “Intestino-Pulmón”³⁹. Además, se ha descrito que los linfocitos T CD4+ derivados del pulmón aumentan en número durante las infecciones virales⁴⁰ y pueden ser reclutados en el intestino, generando daño tisular y promoviendo aún más la disrupción de la microbiota intestinal⁴¹.

CONCLUSIÓN

Los pacientes infectados por SARS-CoV-2 presentan una gama muy heterogénea de síntomas, aunque la esfera respiratoria es la predominantemente afectada. La presencia de síntomas GI ha cobrado particular relevancia a medida que la pandemia ha evolucionado, sirviendo en algunos casos como factor pronóstico en relación a la severidad de la infección o como referente diagnóstico en ausencia de síntomas respiratorios. La mayoría de la evidencia señala que los pacientes con síntomas GI tienden a tener peor pronóstico que aquellos que no los tienen. Se ha demostrado que la infección por SARS-CoV-2 modifica la microbiota intestinal en favor de los agentes oportunistas, resultando en una mayor respuesta inflamatoria. En vista de lo anterior, se han propuesto intervenciones en la microbiota intestinal como parte del tratamiento de la COVID-19, pero se requiere de más evidencia para sustentar su utilización.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Allam Z. The First 50 days of COVID-19: A Detailed Chronological Timeline and Extensive Review of Literature Documenting the Pandemic. *Surveying the Covid-19 Pandemic and its Implications*. 2020;1-7.
2. World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020 [Internet]. 2020 [citado 12 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
3. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 20 de febrero de 2020;382(8):727-33.
4. Booth A, Reed AB, Ponzo S, Yassae A, Aral M, Plans D, et al. Population risk factors for severe disease and mortality in COVID-19: A global systematic review and meta-analysis. *Madeddu G, editor. PLoS ONE*. 4 de marzo de 2021;16(3):e0247461.
5. Ni W, Yang X, Yang D, Bao J, Li R, Xiao Y, et al. Role of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in COVID-19. *Crit Care*. diciembre de 2020;24(1):422.
6. Cipriano M, Ruberti E, Giacalone A. Gastrointestinal Infection Could Be New Focus for Coronavirus Diagnosis. *Cureus*. 26 de marzo de 2020;12(3):e7422.
7. An P, Chen H, Ren H, Su J, Ji M, Kang J, et al. Gastrointestinal Symptoms Onset in COVID-19 Patients in Wuhan, China. *Dig Dis Sci*. 12 de noviembre de 2020;12:1-10.

8. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 17 de marzo de 2020;323(11):1061-9.
9. Luo S, Zhang X, Xu H. Don't Overlook Digestive Symptoms in Patients With 2019 Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. junio de 2020;18(7):1636-7.
10. Rokkas T. Gastrointestinal involvement in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Ann Gastroenterol*. 2020;33(4):355-65.
11. Nie K, Yang Y-Y, Deng M-Z, Wang X-Y. Gastrointestinal insights during the COVID-19 epidemic. *WJCC*. 26 de septiembre de 2020;8(18):3934-41.
12. Ramachandran P, Onukogu I, Ghanta S, Gajendran M, Perisetti A, Goyal H, et al. Gastrointestinal Symptoms and Outcomes in Hospitalized Coronavirus Disease 2019 Patients. *Dig Dis*. 2020;38(5):373-9.
13. Liu J, Tao L, Liu X, Yao H, Yu S, Wang Q, et al. GI symptoms and fever increase the risk of severe illness and death in patients with COVID-19. *Gut*. 30 de junio de 2020;70(2):442-4.
14. Chen R, Yu Y, Li W, Liu Y, Lu J, Chen F, et al. Gastrointestinal Symptoms Associated With Unfavorable Prognosis of COVID-19 Patients: A Retrospective Study. *Front Med*. 11 de noviembre de 2020;7:608259.
15. Renelus BD, Khoury N, Chandrasekaran K, Bekele E, Briggs WM, Jamorabo DS. Hospitalized coronavirus disease-2019 (COVID-19) patients with gastrointestinal symptoms have improved survival to discharge. *Digestive and Liver Disease*. diciembre de 2020;52(12):1403-6.
16. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*. marzo de 2020;395(10229):1054-62.
17. Ferm S, Fisher C, Pakala T, Tong M, Shah D, Schwarzbau D, et al. Analysis of Gastrointestinal and Hepatic Manifestations of SARS-CoV-2 Infection in 892 Patients in Queens, NY. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. septiembre de 2020;18(10):2378-2379.e1.
18. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 7 de mayo de 2020;382(19):1787-99.
19. GRID COVID-19 Study Group. Combating the COVID-19 pandemic in a resource-constrained setting: insights from initial response in India. *BMJ Glob Health*. noviembre de 2020;5(11):e003416.
20. Hindson J. COVID-19: faecal–oral transmission? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. mayo de 2020;17(5):259-259.
21. Jeong HW, Kim S-M, Kim H-S, Kim Y-I, Kim JH, Cho JY, et al. Viable SARS-CoV-2 in various specimens from COVID-19 patients. *Clinical Microbiology and Infection*. noviembre de 2020;26(11):1520-4.
22. Wei X-S, Wang X, Niu Y-R, Ye L-L, Peng W-B, Wang Z-H, et al. Diarrhea is Associated with Prolonged Symptoms and Viral Carriage in Corona Virus Disease 2019. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. julio de 2020;18(8):1753-1759.e2.
23. Kang M, Wei J, Yuan J, Guo J, Zhang Y, Hang J, et al. Probable Evidence of Fecal Aerosol Transmission of SARS-CoV-2 in a High-Rise Building. *Ann Intern Med*. 15 de diciembre de 2020;173(12):974-80.
24. Zang R, Gomez Castro MF, McCune BT, Zeng Q, Rothlauf PW, Sonnek NM, et al. TMPRSS2 and TMPRSS4 promote SARS-CoV-2 infection of human small intestinal enterocytes. *Sci Immunol*. 13 de mayo de 2020;5(47):eabc3582.
25. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*. 28 de mayo de 2020;581(7809):465-9.
26. Williams MA, O'Callaghan A, Corr SC. IL-33 and IL-18 in Inflammatory Bowel Disease Etiology and Microbial Interactions. *Front Immunol*. 14 de mayo de 2019;10:1091.
27. Nowarski R, Jackson R, Gagliani N, de Zoete MR, Palm NW, Bailis W, et al. Epithelial IL-18 Equilibrium Controls Barrier Function in Colitis. *Cell*. diciembre de 2015;163(6):1444-56.
28. Effenberger M, Grabherr F, Mayr L, Schwaerzler J, Nairz M, Seifert M, et al. Faecal calprotectin indicates intestinal inflammation in COVID-19. *Gut*. agosto de 2020;69(8):1543-4.
29. Ghazavi A, Ganji A, Keshavarzian N, Rabiemajd S, Mosayebi G. Cytokine profile and disease severity in patients with COVID-19. *Cytokine*. enero de 2021;137:155323.

30. Schirmer M, Smeekens SP, Vlamakis H, Jaeger M, Oosting M, Franzosa EA, et al. Linking the Human Gut Microbiome to Inflammatory Cytokine Production Capacity. *Cell*. noviembre de 2016;167(4):1125-1136.e8.
31. Burchill E, Lymberopoulos E, Menozzi E, Budhdeo S, McIlroy JR, Macnaughtan J, et al. The Unique Impact of COVID-19 on Human Gut Microbiome Research. *Front Med*. 16 de marzo de 2021;8:652464.
32. Zuo T, Zhang F, Lui GCY, Yeoh YK, Li AYL, Zhan H, et al. Alterations in Gut Microbiota of Patients With COVID-19 During Time of Hospitalization. *Gastroenterology*. septiembre de 2020;159(3):944-955.e8.
33. Geva-Zatorsky N, Sefik E, Kua L, Pasman L, Tan TG, Ortiz-Lopez A, et al. Mining the Human Gut Microbiota for Immunomodulatory Organisms. *Cell*. febrero de 2017;168(5):928-943.e11.
34. Tao W, Zhang G, Wang X, Guo M, Zeng W, Xu Z, et al. Analysis of the intestinal microbiota in COVID-19 patients and its correlation with the inflammatory factor IL-18. *Medicine in Microecology*. septiembre de 2020;5:100023.
35. Zuo T, Zhan H, Zhang F, Liu Q, Tso EYK, Lui GCY, et al. Alterations in Fecal Fungal Microbiome of Patients With COVID-19 During Time of Hospitalization until Discharge. *Gastroenterology*. octubre de 2020;159(4):1302-1310.e5.
36. Villapol S. Gastrointestinal symptoms associated with COVID-19: impact on the gut microbiome. *Translational Research*. diciembre de 2020;226:57-69.
37. Ye Q, Wang B, Zhang T, Xu J, Shang S. The mechanism and treatment of gastrointestinal symptoms in patients with COVID-19. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. 1 de agosto de 2020;319(2):G245-52.
38. Haridas A, Mukker P. Gastrointestinal Symptoms and Immune Response in COVID 19 - Review of a Cat and Mouse Game Theory. *AJMCR*. 27 de octubre de 2020;9(1):24-31.
39. Domínguez-Díaz C, García-Orozco A, Riera-Leal A, Padilla-Arellano JR, Fafutis-Morris M. Microbiota and Its Role on Viral Evasion: Is It With Us or Against Us? *Front Cell Infect Microbiol*. 18 de julio de 2019;9:256.
40. Wang J, Li F, Wei H, Lian Z-X, Sun R, Tian Z. Respiratory influenza virus infection induces intestinal immune injury via microbiota-mediated Th17 cell-dependent inflammation. *Journal of Experimental Medicine*. 17 de noviembre de 2014;211(12):2397-410.
41. Stenstad H, Ericsson A, Johansson-Lindbom B, Svensson M, Marsal J, Mack M, et al. Gut-associated lymphoid tissue-primed CD4+ T cells display CCR9-dependent and -independent homing to the small intestine. *Blood*. 1 de mayo de 2006;107(9):3447-54.