

Morbimortalidad en pacientes con covid-19 con y sin síntomas gastrointestinales

Morbidity and Mortality in COVID-19 Patients With and Without Gastrointestinal Symptoms

Margarita Rey-R.,¹  Gustavo Reyes,¹  Belén Mendoza-de Molano,¹  Cathalina Vergara-Cabra,²  Erika D. Pérez-Riveros,³ 
Juan Carlos Robayo,¹  Mariana Vásquez-Roldán,^{4*}  Fernando Sierra-Arango.⁵ 

ACCESO ABIERTO

Citación:

Rey-R. M, Reyes G, Mendoza-de Molano B, Vergara C, Pérez-Riveros E, Robayo JC, Vásquez-Roldán M, Sierra-Arango F. Morbimortalidad en pacientes con covid-19 con y sin síntomas gastrointestinales. *Revista. colomb. Gastroenterol.* 2024;39(3):281-286. <https://doi.org/10.22516/25007440.1051>

¹ Internista, gastroenteróloga, Departamento de Gastroenterología y Endoscopia Digestiva, Fundación Santa Fe de Bogotá. Bogotá, Colombia.

² Departamento de Gastroenterología y Endoscopia Digestiva, Fundación Santa Fe de Bogotá. Bogotá, Colombia.

³ Médica. Asistente de investigación, Fundación Santa Fe de Bogotá. Bogotá, Colombia.

⁴ Rural en investigación, Subdirección de Estudios Clínicos y Epidemiología Clínica, Departamento de Gastroenterología y Endoscopia Digestiva, Fundación Santa Fe de Bogotá. Bogotá, Colombia.

⁵ Internista, gastroenterólogo, MSc. Epidemiología, Departamento de Gastroenterología y Endoscopia Digestiva, Fundación Santa Fe de Bogotá. Bogotá, Colombia.

*Correspondencia: Mariana Vásquez-Roldán. marivasquezr@gmail.com

Fecha recibido: 13/06/2023

Fecha aceptado: 07/06/2024



Resumen

Objetivo: el coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave de tipo 2 (SARS-CoV-2) causa un gran espectro de síntomas, dentro de los que se incluyen manifestaciones gastrointestinales como náuseas, vómito, diarrea y dolor abdominal. El objetivo del presente estudio fue evaluar si la presencia o no de dichos síntomas gastrointestinales podía estar relacionada con una progresión más grave de la enfermedad, entendida como muerte, necesidad de manejo en unidad de cuidados intensivos, ventilación mecánica o coinfección bacteriana. **Pacientes y métodos:** se realizó un estudio observacional analítico de tipo cohorte con pacientes con covid-19 confirmado con síntomas gastrointestinales y un grupo comparador sin síntomas gastrointestinales. Los pacientes incluidos debían ser mayores de 18 años, que acudieran por sintomatología sugestiva de covid-19 y que se les confirmara el diagnóstico mediante una prueba de reacción en cadena de la polimerasa. **Resultados:** se analizó a un total de 414 pacientes que cumplieron con los criterios de selección y se encontró que la mortalidad solo está influenciada por la edad, mientras que la ventilación mecánica y la necesidad de manejo en la unidad de cuidados intensivos están relacionadas con el perfil de función hepática. Sin embargo, no se encontró ninguna diferencia en cuanto a la gravedad con respecto a los pacientes que sí presentaron síntomas gastrointestinales frente a los que no tenían síntomas. **Conclusiones:** los síntomas gastrointestinales de manera individual no representan un riesgo de progresión de la enfermedad por SARS-CoV-2; sin embargo, sí se debería incluir dentro de la valoración inicial de estos pacientes los niveles de alanina-aminotransferasa (ALT), aspartato-aminotransferasa (AST) y bilirrubina directa (BD), pues aportan un valor en cuanto al pronóstico según los resultados de nuestro estudio.

Palabras clave

Covid-19, síntomas clínicos, unidad de cuidados intensivos, ventilación mecánica, mortalidad, infecciones bacterianas.

Abstract

Objective: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) causes a wide range of symptoms, including gastrointestinal manifestations such as nausea, vomiting, diarrhea, and abdominal pain. This study aimed to evaluate whether the presence or absence of these gastrointestinal symptoms could be associated with more severe disease progression, defined as death, the need for intensive care unit (ICU) management, mechanical ventilation, or bacterial coinfection. **Patients and Methods:** An analytical observational cohort study was conducted with confirmed COVID-19 patients with gastrointestinal symptoms and a comparison group without gastrointestinal symptoms. Patients included were over 18 years old, presented with symptoms suggestive of COVID-19, and had the diagnosis confirmed by a polymerase chain reaction test. **Results:** A total of 414 patients who met the selection criteria were analyzed, and it was found that mortality was influenced only by age, while mechanical ventilation and the need for ICU management were related to liver function profile. However, no difference in severity was found between patients with gastrointestinal symptoms and those without. **Conclusions:** Gastrointestinal symptoms alone do not represent a risk for the progression of SARS-CoV-2 disease, however, levels of alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), and direct bilirubin (DB) should be included in the initial assessment of these patients, as they provide prognostic value according to the results of our study.

Keywords

COVID-19, Clinical Symptoms, Intensive Care Unit, Mechanical Ventilation, Mortality, Bacterial Infections.

INTRODUCCIÓN

Los casos de síndrome respiratorio agudo grave de tipo 2 (SARS-CoV-2), en la pandemia del coronavirus, han aumentado exponencialmente a más de 260.522.651 confirmados en todo el mundo y a 5.187.665 muertes notificadas según la Organización Mundial de Salud (OMS)^(1,2). Esta infección usualmente causa un gran espectro de síntomas, desde pacientes asintomáticos hasta formas graves que comprometen principalmente el sistema respiratorio y otros como el sistema gastrointestinal⁽³⁾, que causa diarrea (3%-34%), náuseas (1%-17%), vómito (1%-4%), dolor abdominal (2%-5%), hemorragias digestivas (0%-13%) e incluso falla hepática⁽⁴⁻⁶⁾.

Múltiples estudios proponen una relación entre la presencia de los receptores para la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA-2) y la presencia de síntomas gastrointestinales debido a que estos están presentes en todo el epitelio gastrointestinal y son usados por el SARS-CoV-2 como receptor de entrada a la célula, e influyen en la expresión de transportadores de aminoácidos neutros al intestino, de modo que cambia la composición de la microbiota y lleva a la inflamación de toda la mucosa^(7,8). Aunque este receptor está altamente expresando en las células alveolares tipo II en los pulmones, lo que explica las manifestaciones clínicas principales, también lo está en altas concentraciones en el tracto gastrointestinal (queratinocitos del esófago, células epiteliales del estómago, células intestinales y colonocitos) y estudios recientes han demostrado que tiene la capacidad de unirse directamente a los colangiocitos con este receptor y causar daño hepático, lo que explica la contribución de la infección por el SARS-CoV-2 a la disfunción de las pruebas hepáticas^(9,10).

Algunos estudios sugieren que los pacientes con síntomas digestivos podrían tener un peor resultado clínico, incluso se propone que los pacientes con covid-19 con síntomas gastrointestinales progresan hasta 7 veces más a síndrome de dificultad respiratoria aguda y falla hepática; además, hasta el 50% de quienes consultan pueden presentar un aumento de las enzimas hepáticas (alanina-aminotransferasa [ALT], aspartato-aminotransferasa [AST], γ -glutamyltransferasa [GGT]) y elevación leve de las bilirrubinas durante el curso de la enfermedad⁽¹¹⁾. Esto es importante debido a que el verdadero impacto de los síntomas gastrointestinales en la historia natural de la enfermedad aún no es completamente claro y se ha descrito que la presencia de estos está relacionada directamente con un peor pronóstico^(9,10,12).

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional analítico de tipo cohorte en un grupo de estudio de pacientes con covid-19 positivo (con síntomas gastrointestinales) y un grupo

comparador (sin síntomas gastrointestinales) aprobado por el Comité Corporativo de Ética en Investigación de la Fundación Santa Fe de Bogotá. Este estudio está regido por la Declaración de Helsinki⁽¹³⁾ y la Resolución n.º 008430 de 1993 de la República de Colombia, Ministerio de Salud, como estudio observacional⁽¹⁴⁾.

Población de estudio

Se analizó a pacientes mayores de 18 años que acudieron por sintomatología sugestiva de covid-19 a urgencias y se les confirmó el diagnóstico mediante una prueba de reacción de cadena de la polimerasa (PCR), ya fuese que se diera manejo de manera ambulatoria u hospitalaria y que tuviesen o no síntomas gastrointestinales en el momento del ingreso (dolor abdominal, náuseas, vómito, diarrea, elevación de pruebas hepáticas); así mismo, se tuvieron en cuenta las mediciones de función hepática iniciales en aquellos pacientes que requirieron hospitalización, por lo cual en su mayoría son mediciones previas al ingreso a la unidad de cuidados intensivos (UCI).

Aquellos pacientes que no tuvieran una prueba confirmatoria del virus o simplemente este hubiese sido diagnosticado por medio de otra prueba diferente a PCR no fueron incluidos, así como tampoco a quienes consultaron inicialmente por telemedicina o atención domiciliaria.

Sistematización y análisis de los datos

Estudio de cohortes ambispectivo en el cual una parte de la recolección de la información se realizó de manera histórica desde el ingreso del primer paciente positivo reportado en la Fundación Santa Fe de Bogotá el 6 de marzo de 2020 y de manera prospectiva durante todo el año hasta el mes de septiembre de 2021. Esta información fue extraída a partir de las historias clínicas de aquellos que fueron admitidos por el servicio de urgencias y fueron confirmados con covid-19 mediante una prueba de PCR independientemente de su grado de gravedad y si hubo necesidad o no de manejo hospitalario. Durante la recolección de la información se tuvieron en cuenta datos sociodemográficos, antecedentes personales de importancia (incluido el antecedente de enfermedad hepática), noxa de contagio o exposición, presencia de náuseas/vómito, diarrea, dolor abdominal y, finalmente, el desenlace del cuadro teniendo en cuenta la mortalidad, estancia en la UCI, confección bacteriana y necesidad de ventilación mecánica.

Análisis estadístico

El cálculo del tamaño de muestra se realizó con los programas de OpenEpi⁽¹⁵⁾, y se estimó que el porcentaje de

pacientes con covid-19 sin presencia de síntomas gastrointestinales (no expuestos) debía ser de 8,14% y con presencia de síntomas gastrointestinales (expuestos) de 22,97%, con una desviación estándar de 0,5, un nivel de significancia de 5% y una potencia de la muestra del 80%. Se calculó un porcentaje de pérdida del 10%, por lo que se debían incluir inicialmente 65 pacientes expuestos y 194 no expuestos, pero debido al volumen de pacientes se logró alcanzar un tamaño de muestra total de 414 pacientes, 105 de ellos con síntomas gastrointestinales.

En cuanto al análisis estadístico, las variables categóricas se describieron mediante frecuencia y porcentajes, y las variables continuas con frecuencia, media, mediana, rango intercuartílico y prueba de Shapiro-Wilk para determinar si presentaron o no una distribución normal. El análisis bivariado se realizó con la finalidad de identificar si la aparición de los síntomas gastrointestinales fue un factor de riesgo para un peor desenlace mediante chi cuadrado y prueba exacta de Fisher. Los desenlaces (con valor $p < 0,2$) se incluyeron en el análisis multivariado con un modelo de regresión logística multivariante para identificar predictores independientes. El análisis multivariado se realizó mediante un modelo de regresión logística múltiple. Los factores que explican de forma significativa el desenlace presentan $p < 0,05$ y adicionalmente expresan su *odds ratio* (OR) e intervalo de confianza (IC) del 95%. Los análisis se realizaron utilizando el *software* Real Statistics versión 7,9 de agosto de 2021.

RESULTADOS

Se analizó a un total de 414 pacientes que cumplieron con los criterios de selección (178 mujeres y 236 hombres) entre los 18 y los 94 años de edad, de los cuales 105 presentaron algún síntoma gastrointestinal en el momento del ingreso a la institución como diarrea, náuseas, vómito o dolor abdominal, y algún desenlace como coinfección bacteriana (12/402), requerimiento de ventilación mecánica (102/312), ingreso a la UCI (157/257) o fallecimiento (19/395) (**Tabla 1**).

Entre aquellos pacientes que presentaron covid-19 y necesidad de ventilación mecánica como parte de su manejo se encontró que aquellos factores relacionados con dicho desenlace fueron la edad (media: 63,56 [33-87 años]; $p = 0,025$), el IMC (27,80 [18,50-44,30 kg/m²]; $p = 0,001$), la ALT (252,09 [14,00-171,13 U/L]; $p = 0,007$) la fosfatasa alcalina (FA) (71,37 [0,0- 372,0]; $p = 0,000$) y la bilirrubina directa (BD) (0,23 [0,003-1,08]; $p = 0,003$). En cuanto a las variables que pudieran explicar que los pacientes requirieran manejo hospitalario dentro de la UCI, se encontró que el IMC (27,62 [18,40-46,7]; $p = 0,015$), los valores de ALT (186,66 [0,00-17,113]; $p = 0,001$), FA

Tabla 1. Descripción demográfica de la población de estudio (n = 414)

Variable		%	n
Sexo	Femenino	42,99	178
	Masculino	57,24	236
Ventilación mecánica		24,63	102
UCI		37,92	157
Mortalidad		4,58	19
Coinfección bacteriana		2,89	12
Síntomas gastrointestinales	Diarrea	11,83	49
	Vómito	2,65	11
	Náuseas	6,28	26
	Dolor abdominal	8,21	34
		Promedio	DE
Edad	n = 414	54,51	17,97282532
IMC (kg/m ²)	n = 414	26,72	4,605037009
ALT (U/L)	n = 298	123,44	846,6107765
AST (U/L)	n = 298	82,19	343,6445574
Bilirrubina directa (mg/dL)	n = 263	0,22	0,294993885
FA (U/L)	n = 104	117,21	78,326
GGT (U/mL)	n = 7	159	36,42043547

ALT: alanina-aminotransferasa; AST: aspartato-aminotransferasa; DE: desviación estándar; FA: fosfatasa alcalina; GGT: γ -glutamyltransferasa; IMC: índice de masa corporal; UCI: unidad de cuidados intensivos. Tabla elaborada por los autores.

(54,33 [372-0]; $p = 0,000$) y la BD (0,23 [0,00-1,39]; $p = 0,028$) estuvieron relacionadas con dicho desenlace. Con respecto al riesgo de presentar coinfección bacteriana de manera concomitante con la infección por SARS-CoV-2 se encontró que la FA (25,08 [0,00-156,00]; $p = 0,048$) y la BD (0,30 [0,00-1,08]; $p = 0,006$) pueden explicar dicho desenlace. Por su parte, en cuanto al riesgo de muerte por covid-19, el único factor que se encontró que tiene alguna relación es la edad (74,84 [60-94]; $p = 0,002$) (**Tabla 2**).

En cuanto a los síntomas gastrointestinales puntuales tales como náuseas/vómito, diarrea y dolor abdominal, no se encontró que su presencia o no estuviera relacionada con un desenlace específico de enfermedad grave como necesidad de UCI ($p = 0,823$), ventilación mecánica ($p = 0,239$), coinfección bacteriana ($p = 0,813$) o muerte ($p = 0,284$);

Tabla 2. Regresión logística multivariable que evalúa la relación de los síntomas gastrointestinales y la función hepática con los desenlaces presentados

	<i>Coeff b</i>	Valor <i>p</i>	exp(<i>b</i>)	Inferior	Superior
Regresión logística de la ventilación mecánica					
- Intercepto	-5,69	0,000	0,00		
- Edad	0,04	0,000	1,04	1,02	1,06
- IMC (kg/m ²)	0,06	0,039	1,06	1,00	1,12
- ALT (U/L)	0,01	0,007	1,01	1,00	1,02
- FA (U/L)	0,01	0,000	1,01	1,01	1,02
- Bilirrubina directa (mg/dL)	-2,49	0,003	0,08	0,02	0,43
- Bilirrubina indirecta (mg/dL)	0,49	0,366	1,64	0,56	4,75
- AST (U/L)	0,00	0,317	1,00	0,99	1,00
- GGT (U/mL)	-0,01	0,142	0,99	0,98	1,00
- Síntomas gastrointestinales	-0,37	0,239	0,69	0,37	1,28
Regresión logística de la UCI					
- Intercepto	-6,22	0,000	0,00		
- Edad	0,05	0,000	1,06	1,04	1,07
- IMC (kg/m ²)	0,07	0,015	1,07	1,01	1,13
- ALT (U/L)	0,02	0,001	1,02	1,01	1,03
- FA (U/L)	0,01	0,000	1,01	1,00	1,01
- Bilirrubina directa (mg/dL)	-1,70	0,028	0,18	0,04	0,83
- Bilirrubina indirecta (mg/dL)	0,41	0,444	1,51	0,53	4,30
- AST (U/L)	0,00	0,799	1,00	0,99	1,01
- GGT (U/mL)	0,00	0,569	1,00	0,98	1,01
- Síntomas gastrointestinales	-0,06	0,823	0,94	0,55	1,62
Regresión logística de coinfección					
- Intercepto	-6,72	0,002	0,00		
- FA (U/L)	-0,01	0,048	0,99	0,98	1,00
- Bilirrubina directa (mg/dL)	4,67	0,006	106,35	3,83	2951,62
- Síntomas gastrointestinales	0,16	0,813	1,18	0,30	4,59
- IMC (kg/m ²)	0,07	0,278	1,07	0,94	1,22
- Edad	0,03	0,168	1,03	0,99	1,07
- ALT (U/L)	0,00	0,988	1,00	0,99	1,01
- AST (U/L)	0,00	0,929	1,00	0,98	1,02
- GGT (U/mL)	-0,55	0,997	0,58	0,00	1,05
- Bilirrubina indirecta (mg/dL)	-2,48	0,092	0,08	0,00	1,49
Regresión logística de la mortalidad					
- Intercepto	-11,03	0,000	0,00		
- Edad	0,10	0,000	1,10	1,05	1,16
- Bilirrubina directa (mg/dL)	1,48	0,292	4,38	0,28	68,37
- Bilirrubina indirecta (mg/dL)	1,33	0,140	3,78	0,65	22,04
- IMC (kg/m ²)	0,05	0,452	1,05	0,93	1,19
- AST (U/L)	0,01	0,172	1,01	1,00	1,02
- GGT (U/mL)	0,01	0,373	1,01	0,99	1,03
- FA (U/L)	-0,01	0,227	0,99	0,98	1,00
- ALT (U/L)	-0,02	0,085	0,98	0,96	1,00
- Síntomas gastrointestinales	-0,81	0,284	0,44	0,10	1,96

ALT: alanina-aminotransferasa; AST: aspartato-aminotransferasa; *coeff b*: coeficiente b; exp(*b*): razón de cambio; FA: fosfatasa alcalina; GGT: γ -glutamilttransferasa; IMC: índice de masa corporal; UCI: unidad de cuidados intensivos. Tabla elaborada por los autores.

es decir que individualmente no hay factores que expliquen los desenlaces propuestos. Así mismo, otras variables medidas, como los valores de GGT, tampoco tuvieron una relación correspondiente con los desenlaces.

Por su parte, comparando los pacientes con síntomas gastrointestinales con aquellos que no los tuvieron no hubo diferencia con la gravedad, como necesidad de UCI ($p = 0,823$), ventilación mecánica ($p = 0,239$), confección bacteriana ($p = 0,813$) o muerte ($p = 0,284$); es decir que individualmente no hay factores que expliquen los desenlaces propuestos (Tabla 2). Así mismo, otras variables medidas, como los valores de GGT, tampoco tuvieron una relación con los desenlaces.

DISCUSIÓN

El compromiso multisistémico causado por la covid-19 es un punto fundamental dentro del diagnóstico, el tratamiento y, en general, el abordaje clínico de los pacientes. Incluso la literatura se ha enfocado, entre otras cosas, en demostrar si los síntomas gastrointestinales tienen relación o no con el riesgo de desarrollar enfermedad grave o crítica y falla ventilatoria aguda⁽¹⁶⁾.

Aunque los resultados de las publicaciones no son concluyentes al respecto, algunos autores indican que no hay una diferencia estadísticamente significativa en los casos graves que presentaron síntomas gastrointestinales frente a los que no, mientras que otros como Wang y colaboradores demostraron que la proporción de síntomas sí fue significativamente mayor en los pacientes que ingresaron a la UCI por causa del coronavirus⁽¹⁷⁾. Otros sí encontraron una relación entre la presencia de hemorragias gastrointestinales y dolor abdominal con pacientes más gravemente enfermos⁽¹⁸⁾ y Cai y colaboradores demostraron que la lesión hepática se producía con más frecuencia en pacientes con enfermedad grave que en pacientes con enfermedad no grave, e incluso que la incidencia de esta es de hasta el 78% en pacientes que murieron a causa de este virus⁽¹⁹⁾. Sin embargo, ninguno de estos estudios consideró la presencia de signos y síntomas gastrointestinales como posibles factores pronósticos de resultados desfavorables como la mortalidad y el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) al comparar a los pacientes posi-

vos para SARS-CoV-2⁽²⁰⁾. Otro análisis no encontró diferencias significativas en la mortalidad entre los dos grupos, pero sí que los pacientes con síntomas gastrointestinales tenían un riesgo significativo de desarrollar SDRA⁽²¹⁾.

En este estudio ningún síntoma gastrointestinal como diarrea, náuseas, vómito o dolor abdominal estuvo relacionado con un desenlace específico de manera significativa, mientras que la función hepática sí se relacionó con algunos desenlaces. Se encontró que la ALT está relacionada con el riesgo de presentar falla ventilatoria aguda por el requerimiento de ventilación mecánica, además de la necesidad de ingreso a la UCI, con la ventaja de no tener ningún factor distractor relacionado con los medicamentos y el cuidado en la unidad, pues estas mediciones se tuvieron en cuenta en su gran mayoría antes de que los pacientes fuesen ingresados a la UCI. Así mismo, se encontró una relación significativa entre la FA y la coinfección bacteriana, la ventilación mecánica y el requerimiento de soporte en UCI. Por su parte, la mortalidad fue el único desenlace que no demostró relación con algún síntoma gastrointestinal ni indicadores de función hepática. Esto coincide con la literatura internacional en la que el daño hepático se asoció con la progresión de la enfermedad, pero no con un aumento en la mortalidad^(9,12,19). Por tanto, y teniendo en cuenta este estudio, se propone incluir dentro de la valoración inicial de estos pacientes los niveles de ALT, AST y BD, pues aportan un valor en cuanto a pronóstico.

CONCLUSIÓN

Es importante destacar que, en comparación con los pacientes que no presentaron síntomas gastrointestinales, tampoco se encontró una relación estadísticamente significativa en cuanto a un desenlace grave; sin embargo, como posible sesgo a tener en cuenta en esta investigación, se encontró que se incluyeron todos los pacientes que consultaron con o sin síntomas gastrointestinales, como se describió, y no en todos ellos se hizo medición de la función hepática. Esto puede representar una limitante en cuanto al total de la muestra a pesar de que aquellos que tienen niveles de ALT y AST son una cantidad representativa de pacientes.

REFERENCIAS

1. World Health Organization. COVID-19 cases | WHO COVID-19 dashboard [Internet]. Datadot [consultado el 30 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://covid19.who.int/>
2. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. COVID-19 Map - Johns Hopkins Coronavirus Resource Center [Internet]. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center [consultado el 30 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>

3. Sierra-Arango F, Vergara-Cabra C, Vásquez-Roldan M, Pérez-Riveros ED. Acute surgical-like abdomen as a gastrointestinal manifestation of COVID-19 infection: a case report in Colombia. *BMC Gastroenterol.* 2021;21(1):187. <https://doi.org/10.1186/s12876-021-01762-0>
4. 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.* 2020;382(8):727-33. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>
5. Ministerio de Salud y Protección Social. Así va el aplanamiento de la curva epidemiológica en el país [Internet]. Ministerio de Salud y Protección Social [consultado el 30 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/Paginas/Asi-va-el-aplanamiento-de-la-curva-epidemiologica-en-el-pais.aspx>
6. Instituto Nacional de Salud. Coronavirus Colombia [Internet]. Instituto Nacional de Salud [consultado el 30 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://www.ins.gov.co/Noticias/paginas/coronavirus.aspx>
7. Azwar MK, Kirana F, Kurniawan A, Handayani S, Setiati S. Gastrointestinal Presentation in COVID-19 in Indonesia: A Case Report. *Acta Medica Indones.* 2020;52(1):63-7.
8. Nobel YR, Phipps M, Zucker J, Lebowitz B, Wang TC, Sobieszczyk ME, et al. Gastrointestinal Symptoms and Coronavirus Disease 2019: A Case-Control Study From the United States. *Gastroenterology.* 2020;159(1):373-375.e2. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.04.017>
9. Suresh Kumar VC, Mukherjee S, Harne PS, Subedi A, Ganapathy MK, Patthipati VS, et al. Novelty in the gut: a systematic review and meta-analysis of the gastrointestinal manifestations of COVID-19. *BMJ Open Gastroenterol.* 2020;7(1):e000417. <https://doi.org/10.1136/bmjgast-2020-000417>
10. Dong Z, Xiang B-J, Jiang M, Sun M, Dai C. The Prevalence of Gastrointestinal Symptoms, Abnormal Liver Function, Digestive System Disease and Liver Disease in COVID-19 Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Gastroenterol.* 2021;55(1):67-76. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000001424>
11. Wong SH, Lui RN, Sung JJ. Covid-19 and the digestive system. *J Gastroenterol Hepatol.* 2020;35(5):744-8. <https://doi.org/10.1111/jgh.15047>
12. Mao R, Qiu Y, He JS, Tan JY, Li XH, Liang J, et al. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(7):667-678. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30126-6](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30126-6)
13. World Medical Association. Declaración de Helsinki de la AMM – Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos [Internet]. The World Medical Association [consultado el 30 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://www.wma.net/es/policies-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>
14. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 8430 de 1993, por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud [Internet]. Ministerio de Salud y Protección Social [consultado el 30 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/RESOLUCION-8430-DE-1993.PDF>
15. Jin X, Lian J-S, Hu J-H, Gao J, Zheng L, Zhang Y-M, et al. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. *Gut.* 2020;69(6):1002-1009. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-320926>
16. Tariq R, Saha S, Furqan F, Hassett L, Pardi D, Khanna S. Prevalence and Mortality of COVID-19 Patients With Gastrointestinal Symptoms: A Systematic Review and Meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 2020;95(8):1632-1648. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.06.003>
17. 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.* 2020;323(11):1061-1069. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
18. 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;51(9):843-51. <https://doi.org/10.1111/apt.15731>
19. Cai Q, Huang D, Yu H, Zhu Z, Xia Z, Su Y, et al. COVID-19: Abnormal liver function tests. *J Hepatol.* 2020;73(3):566-74. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.04.006>
20. Gul F, Lo KB, Peterson J, McCullough PA, Goyal A, Rangaswami J. Meta-analysis of outcomes of patients with COVID-19 infection with versus without gastrointestinal symptoms. *Bayl Univ Med Cent Proc.* 2020;33(3):366-9. <https://doi.org/10.1080/08998280.2020.1771164>
21. Wang H, Qiu P, Liu J, Wang F, Zhao Q. The liver injury and gastrointestinal symptoms in patients with Coronavirus Disease 19: A systematic review and meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2020;44(5):653-661. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2020.04.012>