

# Síntomas gastrointestinales en la enfermedad por COVID-19 y sus implicaciones en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal

## Gastrointestinal symptoms in COVID-19 and its implications in Inflammatory Bowel Disease

Viviana Parra-Izquierdo, MD,<sup>1\*</sup> Cristian Flórez-Sarmiento, MD,<sup>2</sup> Fernando García del Risco, MD,<sup>3</sup> Consuelo Romero-Sánchez, PhD.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Médica internista, reumatología, gastroenterología y endoscopia digestiva, Clínica Palermo - Gastroadvanced IPS, Universidad El Bosque. Bogotá, Colombia.

<sup>2</sup> Médico internista, gastroenterología y endoscopia digestiva, Clínica Palermo - Gastroadvanced IPS, Fundación Valle del Lili, Universidad El Bosque. Bogotá, Colombia.

<sup>3</sup> Gastroenterólogo endoscopista, profesor titular de Gastroenterología, Universidad de Cartagena, presidente de la Asociación Colombiana de Gastroenterología. Cartagena, Colombia.

<sup>4</sup> Grupo de inmunología celular y molecular (InmuBo), Universidad El Bosque. Hospital Militar Central, Universidad Militar Nueva Granada, Grupo de Inmunología Clínica Aplicada. Bogotá, Colombia.

\*Correspondencia: Viviana Parra-Izquierdo, [dravianaparra@gmail.com](mailto:dravianaparra@gmail.com)

Fecha recibido: 02/04/20  
Fecha aceptado: 17/04/20

### Resumen

La pandemia por SARS-Cov-2, ha tomado gran relevancia por su impacto en los diversos sistemas de salud en el mundo. Inicialmente solo se contemplaba la importancia de los síntomas respiratorios y la fiebre; sin embargo, a diario tenemos más reportes y publicaciones sobre la relevancia que está teniendo en el sistema digestivo, ya que algunos pacientes informan síntomas gastrointestinales como diarrea, vómito y dolor abdominal. Los estudios han identificado el ARN del SARS-CoV-2 en muestras de heces de pacientes infectados, en las que se encontró que su receptor que es el de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) se expresaba altamente en las células epiteliales gastrointestinales. Esto sugiere que el SARS-CoV-2 puede infectar activamente y replicarse en el tracto gastrointestinal. Esto tiene implicaciones importantes para el tratamiento de la enfermedad, la transmisión y el control de infecciones. En pacientes con patologías crónicas como la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), se han generado gran cantidad de preguntas e incertidumbres ante la presencia de COVID-19 junto con las implicaciones que pueden tener tanto en la severidad de los síntomas, como en la descompensación de la patología de base y en la continuidad del tratamiento inmunosupresor.

### Palabras clave

Virus SARS, enfermedad inflamatoria intestinal, COVID-19, inmunosupresión, heces, tracto gastrointestinal.

### Abstract

The SARS-Cov-2 pandemic has taken great relevance due to its diverse impact in the worldwide health systems. Initially, only the importance or respiratory symptoms and fever was considered, however daily we have more reports and publications about the relevance that gastrointestinal symptoms, like diarrhea, vomit, and abdominal pain, are having in COVID-19. Several studies have identified SARS-CoV-2 RNA in stool samples of infected patients, and it was also found that the viral receptor, the angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) receptor is highly express in the gastrointestinal cells. These findings suggest that SARS-Cov-2 can actively infect and replicate in the gastrointestinal tract. All the above have relevant implications in the disease treatment, transmission, and infection control. In patients with chronic pathologies, such as inflammatory bowel disease (IBD), many questions and uncertainties, about symptoms severity, disease decompensation and use of immunosuppressive drugs, have been generated in the presence of COVID-19.

### Keywords

SARS Virus, inflammatory bowel disease, COVID-19, immunosuppression, feces, Gastrointestinal Tract.

## INTRODUCCIÓN

La reciente emergencia mundial por el COVID-19 causada por el SARS-CoV-2 fue declarada como una pandemia por la Organización Mundial de la Salud (OMS) el 11 de marzo de 2020 (1). Al 1 de abril del 2020 se han reportado 935 817 casos y más de 47 208 muertes (2). El COVID-19 es un síndrome respiratorio agudo severo causado por un nuevo *Coronavirus* identificado en la ciudad de Wuhan, capital de la provincia de Hubei en China, en diciembre de 2019 (3). Las manifestaciones clínicas del COVID-19 varían desde una enfermedad asintomática, hasta una afección severa con falla respiratoria, disfunción multiorgánica, choque séptico y muerte. Los síntomas más comunes son fiebre, tos seca y fatiga. Sin embargo, algunos pacientes con COVID-19 desarrollan vómito, diarrea y dolor abdominal durante el curso de su enfermedad (4). La diarrea en los pacientes con COVID-19 varía del 2 % al 33 %, y fue el síntoma predominante en el primer paciente diagnosticado en Estados Unidos con COVID-19 (5). La evidencia de estudios previos sobre el síndrome respiratorio agudo severo (SARS, por sus siglas en inglés) indica que el *Coronavirus* puede tener un tropismo por el tracto gastrointestinal (4). Este hallazgo tiene implicaciones importantes en el tratamiento de la enfermedad, la transmisión y el control de la infección. En este artículo revisamos algunos interrogantes con respecto a los síntomas y las manifestaciones gastrointestinales y las implicaciones en el paciente con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) según la evidencia disponible hasta la fecha de la infección por SARS-CoV-2.

## ¿EXISTE EXCRECIÓN FECAL Y TRANSMISIÓN FECAL-ORAL?

El SARS-CoV-2 tiene afinidad por el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2), y se une a ese receptor mediante la proteína S. Los receptores ECA2 se encuentran expresados en la superficie de las células alveolares tipo 2 (AT2) y en las células de la mucosa oral, esófago, íleon, colon y vías biliares (4). La afinidad por estas células del aparato digestivo podría explicar su transmisión por las heces (4). El SARS-CoV-2 penetra en el citoplasma de las células del aparato digestivo, allí sintetiza proteínas y ARN viral. Este proceso permite ensamblar nuevos virus que son liberados al lumen intestinal y excretados en las heces. Este tropismo gastrointestinal puede explicar los síntomas gastrointestinales, especialmente diarrea y dolor abdominal en los pacientes con infección por SARS-CoV-2 (6). La excreción del SARS-CoV-2 en las heces puede conducir a su transmisión por fómites, especialmente cuando se generan aerosoles infecciosos en el inodoro (7).

## ¿QUÉ PRUEBAS DETECTAN EL SARS-COV-2 EN LAS HECES?

La prueba del ácido nucleico es el método más recomendado para diagnosticar la infección por SARS-CoV-2 en las heces mediante la técnica cuantitativa de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real (qPCR). La muestra se toma con un hisopo a nivel de la mucosa rectal; pero también puede aislarse a partir de las heces, y el virus es lisado para extraer su ácido nucleico-ARN (8). Los tres genes específicos del SARS-CoV-2 son: 1) Genes del marco de lectura abierta 1a/b (ORF1a/b-RdRp), 2) Genes de la proteína nucleocápside (N) y 3) Genes de la proteína de la envoltura (E), que son amplificados mediante qPCR cuantitativa en tiempo real. Los genes amplificados se detectan por la intensidad de la fluorescencia.

Los criterios de resultados positivos para los ácidos nucleicos del COVID-19 son: si el gen ORF1a/b es positivo y/o si el gen N/E es positivo (9, 10). La detección combinada de ácidos nucleicos de múltiples tipos de muestras permite mejorar la precisión del diagnóstico. De los pacientes con ARN positivo confirmado en el tracto respiratorio, entre el 30 % al 40 % han sido diagnosticados con ARN viral en la sangre y entre el 50 % al 60 % con ácido nucleico viral en las heces. Las pruebas combinadas con muestras de las vías respiratorias, saliva, heces, sangre, y otros tipos de muestras son útiles para mejorar la precisión del diagnóstico en los casos sospechosos (10-12). El SARS-CoV-2 también podría detectarse en la saliva autorrecolectada de la mayoría de los pacientes infectados, e incluso no en aspirado nasofaríngeo, pudiendo estar presente en etapas más tempranas con una disminución de la carga viral salival después de la hospitalización (4).

Hay estudios que han identificado el ARN del SARS-CoV-2 en hisopados anorrectales y muestras de heces de pacientes con COVID-19 después del aclaramiento del virus en el tracto respiratorio superior. Esto sugiere que el SARS-CoV-2 puede infectar y replicarse activamente en el tracto gastrointestinal (5). Se necesitan más estudios para demostrar la tasa de replicación, su abundancia en las heces y la estabilidad en el medio ambiente; esto podría preparar el SARS-CoV-2 de manera favorable para extenderse entre portadores humanos. Lo importante es considerar que esta fuente fecal puede también conducir a la transmisión viral, especialmente cuando los aerosoles se generan por el vapor del inodoro como ocurrió con la epidemia del SARS en Hong Kong (13). Por lo tanto es necesario considerar varias políticas clínicas, como la posible incorporación de hisopado rectal antes de dar de alta a los pacientes, así como la disponibilidad de equipo de protección para el personal en el entorno de endoscopia (14). Estas conside-

raciones serán muy importantes en nuestra batalla contra el COVID-19.

## **¿CUÁLES SON LOS SÍNTOMAS GASTROINTESTINALES QUE SE PUEDEN PRESENTAR EN LA INFECCIÓN POR SARS-COV-2?**

Los estudios actuales revelan que los síntomas respiratorios de COVID-19 como fiebre, tos seca, e incluso disnea representan las manifestaciones más comunes en la consulta, similares al SARS ocurrido en 2003 y el síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS, por sus siglas en inglés) en 2012. La diarrea fue un síntoma común de SARS durante el brote en 2003. Entre los pacientes con SARS en Hong Kong, aproximadamente el 20 % tenía diarrea (15). La duración media de la presencia de diarrea fue de 3,7 días y la mayoría fue autolimitada, presentándose durante todo el curso de la enfermedad (16). Los síntomas gastrointestinales también fueron frecuentes en el MERS, con cohortes que informaron diarrea, náuseas, vómitos y dolor abdominal entre el 11,5 % al 32 % de los pacientes (17). En comparación con estas cifras, los síntomas gastrointestinales en el COVID-19 parecen ser menos comunes. Esto puede estar correlacionado con las diferencias en el tropismo viral en comparación con SARS-CoV y MERS-CoV (18). Los síntomas como diarrea, náuseas, vómitos y molestias abdominales varían significativamente entre las diferentes poblaciones de estudio, junto con un inicio temprano y leve seguido frecuentemente por síntomas respiratorios típicos (19). La evidencia de estudios anteriores de SARS-CoV-2 indicaron que el tropismo del tracto gastrointestinal se verificó mediante la detección viral en muestras de biopsia y heces, incluso en pacientes dados de alta, lo que puede proporcionar parcialmente explicaciones para los síntomas gastrointestinales, la recurrencia potencial y la transmisión del SARS (19).

En el primer caso de COVID-19 en Estados Unidos (20), el paciente (un hombre de 35 años) presentó un historial de dos días de náuseas y vómito al ingreso hospitalario, seguido de diarrea y molestias abdominales en el segundo día de hospitalización. El ARN del SARS-CoV-2 se detectó en las heces del paciente por la reacción de la transcriptasa inversa en cadena de la polimerasa (RT-PCR) al día 7 de la enfermedad (20). De manera similar, en el grupo familiar de casos de COVID-19 durante la epidemia temprana (21), la diarrea se describió en dos adultos jóvenes (de 36 y 37 años) de los seis pacientes, con deposiciones de hasta ocho veces al día. En un gran estudio que recolectó datos de 1099 pacientes de 552 hospitales en China, se informó la presencia de náuseas o vómito en 55 (5,0 %) y diarrea en 42 (3,8 %) pacientes (3). En la cohorte de 140 pacientes en Wuhan, los síntomas gastrointestinales se describieron

en hasta el 39,6 % de los pacientes, incluyendo náuseas en 24 (17,3 %), diarrea en 18 (12,9 %) y vómito en el 5,0 %. Del mismo modo, la tasa de diarrea fue de hasta el 35,6 % en una cohorte de 73 pacientes (5). Similar a los adultos, se observaron síntomas gastrointestinales en una cohorte de 171 pacientes pediátricos con COVID-19 (22): diarrea y vómito en 15 (8,8 %) y 11 (6,4 %), respectivamente. Las características clínicas pueden ser muy diferentes, sin embargo, un curso de enfermedad más leve y menos síntomas respiratorios se han propuesto en niños con COVID-19 (23). En muchos pacientes la diarrea puede ser un síntoma inicial e incluso puede ocurrir antes de la fiebre o de los síntomas respiratorios en algunos casos (22, 24-26).

## **COMPROMISO HEPÁTICO EN PACIENTES CON COVID-19**

Los pacientes con COVID-19 pueden tener compromiso hepático con enzimas elevadas en los análisis de sangre. Los datos actuales indican que entre 14,8 % al 53,1 % de los pacientes tenían niveles anormales de aminotransferasas (alanina aminotransferasa, ALT) y (aspartato aminotransferasa, AST) durante el curso de la enfermedad, así como una disminución de albúmina y una elevación leve de bilirrubinas (11). También se encontró una elevación de la fosfatasa alcalina en 1,8 % de 56 pacientes con COVID-19 durante la hospitalización. En un estudio que describió una cohorte de 56 pacientes con COVID-19, la gamma-glutamil transferasa (GGT) se elevó en el 54 % de los pacientes (27). La mayoría de las lesiones hepáticas fueron leves y transitorias, aunque pueden producirse daños hepáticos graves. La proporción de daño hepático también fue mayor en pacientes con COVID-19 en estado grave (28). En la cohorte que describió 99 pacientes en Wuhan, 43 pacientes presentaron una elevación de ALT o AST; un paciente crítico con COVID-19 tuvo hepatitis severa con ALT sérica aumentada hasta 7590U/L (29, 30). El daño hepático en pacientes con infecciones por *Coronavirus* podría ser directamente causado por la infección viral a las células hepáticas, aunque pueden tenerse en cuenta múltiples factores asociados a la hipoxemia de tejidos, hepatotoxicidad por medicamentos y factores atribuibles al choque séptico. Estudios histológicos en pacientes con SARS confirmaron la presencia del virus en el tejido hepático, aunque el título viral fue relativamente bajo porque no se observaron inclusiones virales (31).

Un estudio preliminar sugirió que la expresión del receptor ECA2 se enriquece en los colangiocitos, indicando que el SARS-CoV-2 podría unirse directamente a estas células ECA2 positivos para desregular la función hepática; sin embargo, el análisis patológico del tejido hepático de un paciente fallecido por COVID-19 mostró que las inclusiones virales no estaban

presentes en el hígado (29). La interacción entre la enfermedad hepática existente y el SARS-CoV-2 no ha sido estudiada completamente. La disfunción inmune, que incluye linfopenia, disminución de los niveles de células T CD4<sup>+</sup> y niveles anormales de citocinas (incluida la denominada *tormenta de citoquinas*), es una característica común en casos de COVID-19 y podría ser un factor crítico asociado con la gravedad de la enfermedad y la mortalidad (29). Para pacientes con hepatitis B crónica en fases inmunotolerantes o con supresión viral bajo tratamiento a largo plazo con análogos de nucleósidos, la evidencia de lesión hepática persistente y replicación viral después de la coinfección con SARS-CoV-2 necesita ser investigada más a fondo. En pacientes con COVID-19 con hepatitis autoinmune y colangitis biliar primaria, los efectos de la administración de los glucocorticoides en el pronóstico de la enfermedad no están claros. Teniendo en cuenta la expresión del receptor ECA2 en los colangiocitos, la infección con SARS-CoV-2 agrava la colestasis, incrementando los niveles de fosfatasa alcalina y GGT, por lo que necesitan ser monitorizados. Los pacientes con cirrosis o cáncer de hígado pueden ser más susceptibles a la infección por SARS-CoV-2 por su estado de inmunocompromiso sistémico. La gravedad, la mortalidad y la incidencia de complicaciones en estos pacientes, incluidas la infección secundaria, la encefalopatía, la hemorragia digestiva alta y la insuficiencia hepática, necesitan ser examinadas en una cohorte clínica grande de otros estudios. Es necesaria una vigilancia más intensiva o individualizada, con enfoques terapéuticos para pacientes graves con condiciones preexistentes, teniendo en cuenta las posibles interacciones medicamentosas y efectos de estos que pueden agravar la lesión hepatocelular (27).

## COMPROMISO PANCREÁTICO EN EL COVID-19

Aunque puede existir un compromiso multiorgánico en casos severos y críticos en pacientes con COVID-19, no encontramos en nuestra búsqueda una asociación directa de daño de los islotes pancreáticos por partículas virales, tampoco se han encontrado reportes en autopsias realizadas (32).

## ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL (EII) Y COVID-19

La EII hace referencia a un grupo de enfermedades inflamatorias crónicas denominadas colitis ulcerativa (CU) y enfermedad de Crohn (EC), ambas de etiología desconocida, en las que los factores genéticos y medioambientales se han relacionado con la patogénesis de la enfermedad (33). Estas entidades tienen una amplia variedad de manifestaciones sistémicas tanto gastrointestinales como extraintestinales (34). No es desconocido que la EII está aumentando cada vez más su prevalencia en nuestro país, con varios estudios

de cohortes descritos (35-37), e incluso con estudios de prevalencia. El primero de ellos con prevalencias que discriminan la EC con 5,85/100 000 (intervalo de confianza [IC] de 95 %, 5,52-6,20) y la CU con 51,77/100 000 (IC de 95 %, 50,77-52,78) (38); otro estudio más reciente también por medio de la herramienta SISPRO (Sistema Integral de Información de la Protección Social) documentó 42 647 individuos con diagnóstico de EII, con una prevalencia de EC de 17/100 000 y de CU de 113/100 000, lo que nos llevó a realizar registros nacionales de estos pacientes. Actualmente, estos datos se consignaron en el registro epidemiológico de Latinoamérica y del Caribe con 1813 pacientes con CU y 456 de enfermedad de Crohn (39).

Teniendo en cuenta lo anterior, existe una creciente preocupación por las implicaciones que pueda tener la infección por SARS-CoV-2 en los pacientes con EII, incluso después de los casos iniciales diagnosticados en Wuhan, China, en diciembre de 2019. La enfermedad por COVID-19 se ha extendido rápidamente a países donde la EII es más frecuente, y ahora está claro que las comorbilidades están asociadas con un peor resultado clínico en pacientes con COVID-19 (40).

## ¿LOS PACIENTES CON EII TIENEN MAYOR RIESGO DE INFECCIONES CAUSADAS POR EL SARS-COV-2?

Como se mencionó previamente, los *Coronavirus* en general utilizan diferentes tipos de receptores para llegar a sus células receptoras; en este caso, se ha documentado que se unen a los receptores ECA2, siendo expresados constitutivamente por las células epiteliales del pulmón, intestino, riñón y vasos sanguíneos (41). Específicamente, a nivel del tracto digestivo, se ha evidenciado que están en mayores concentraciones en el íleon terminal y el colon (42). En el caso de los pacientes con EII en los que hay una inflamación crónica a nivel ileal y colónico, donde los receptores ECA2 se documentan en altas concentraciones, estos aumentan aún más su expresión durante la inflamación. Esto se evidenció en un análisis proteómico de muestras de tejido de pacientes con EII que reveló una expresión significativamente mayor de ECA2 en EC que en CU (43, 44).

Por otro lado, además del requerimiento de la unión a los receptores ECA2, el proceso de fusión de la envoltura del SARS-CoV-2 con las membranas de las células intestinales requiere una gran cantidad de proteínas, dentro de las cuales se ha descrito la proteína de fusión o proteína *spike* (45, 46) que se debe activar al ser procesada por diferentes tipos de proteasas similares a la tripsina en las células intestinales. Estas proteasas están reguladas positivamente tanto en la EC como en la CU (47), lo que sugiere que el intestino inflamado de los pacientes con EII representa una puerta óptima para que el virus ingrese a los tejidos humanos; sin

embargo, es paradójico que no existan reportes poblacionales de pacientes infectados que sugieran una mayor severidad en esta patología.

Lo anterior podría ser explicado porque hay dos tipos de ECA2: un receptor soluble y un receptor transmembrana. Este último sería el que permitiría el paso del virus al interior de la célula intestinal; sin embargo, estudios *in vitro* demuestran que el receptor soluble puede unirse al SARS-CoV-2 de manera competitiva, evitando así la unión al receptor ECA2 transmembrana y contribuyendo a limitar la infección por SARS-CoV-2 en pacientes con un intestino inflamado, como en la EII. Se requieren más estudios para dilucidar que otros factores adicionales pueden desempeñar un papel en la unión del virus a las células intestinales inflamadas.

### ¿CUÁL ES LA PARADOJA DE LA INMUNOSUPRESIÓN Y LA INFECCIÓN POR SARS-COV-2?

En el actual brote del SARS-Cov2 aún no está totalmente dilucidada la desregulación del sistema inmune tanto innato como adaptativo en el huésped (48, 49), lo que representa una gran preocupación para los pacientes con inmunosupresión sistémica ya sea por malignidad o por terapias inmunosupresoras, como en la EII. A medida que el brote de SARS-CoV-2 se convirtió en una pandemia, muchos centros de EII han expresado su preocupación por los pacientes que se encuentran con terapias inmunosupresoras ya que conllevan un mayor riesgo de contagio y de desarrollar una enfermedad grave.

En pacientes hospitalizados por SARS-CoV-2 se documentó que existía una alteración linfocitaria principalmente sobre los linfocitos T, incluidas las células T ayudadoras (CD3<sup>+</sup>/CD4<sup>+</sup>), células T supresoras (CD3<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>) y células T reguladoras (Treg), y que la disminución de las células T ayudadoras fue más pronunciada en los casos severos (50). Adicionalmente, la infección por SARS-CoV-2 puede generar una *tormenta de citocinas* con una alteración potencialmente mortal similar al síndrome de activación macrofágica, caracterizado por la hiperactivación de células T y la producción masiva de interleucina (IL), como IL-2, IL-6, factor de necrosis tumoral (FNT) e interferón- $\gamma$  (51-53), dentro de las cuales muchas de estas citocinas también se han encontrado elevadas en la fisiopatología de la EII (33).

En este contexto, los medicamentos comúnmente usados en la EII pueden inhibir la proliferación de células T, tienen efectos sobre la inmunidad humoral, la inmunidad mediada por células, la función de neutrófilos, y algunos bloquean las señales intracelulares necesarias para que el huésped combata los patógenos (54), lo que aumenta el riesgo de infecciones graves causadas por agentes virales como adenovirus, rinovirus, norovirus, influenza y virus sincitial respiratorio (1); sin embargo, es intrigante que también pueden ejercer

algún efecto paradójico protector en el caso específico de los *Coronavirus*, los cuales no han demostrado causar una enfermedad más grave en pacientes inmunosuprimidos.

Para esta familia de virus, la respuesta inmune innata del huésped parece ser el principal desencadenante del daño al tejido pulmonar durante la infección, lo que implica que esta respuesta es uno de los factores importantes contribuyentes al proceso de la enfermedad; si esta respuesta del huésped no es la esperada, se sugiere que el daño tisular sería menor. Se ha postulado que la razón por la cual los murciélagos, que son el reservorio natural y saludable de estos virus, pueden sobrevivir sin ningún problema es debido a la tolerancia inmunológica que tienen ante este tipo de virus (3, 4). Estos aspectos pueden ser relevantes cuando se trata de la infección de un huésped inmunocomprometido potencialmente protegido por un sistema inmune más débil para responder contra la infección. Lo anterior ha sido demostrado con los otros brotes de *Coronavirus*, como SARS-CoV y MERS-CoV, y actualmente con el SARS-CoV-2, en el que vale aclarar que la literatura publicada es limitada; sin embargo, no se reporta mayor predisposición a la muerte en los pacientes sometidos a trasplante, quimioterapia u otros tratamientos inmunosupresores en cualquier edad (28, 55). Al realizar una búsqueda en un centro de trasplante de hígado en el norte de Italia para pacientes con enfermedad autoinmune hepática o inmunosuprimidos por quimioterapia, se encontró que ninguno desarrolló una clínica de enfermedad pulmonar, a pesar de que algunos dieron positivo para SARS-CoV-2 (56).

La experiencia de un hospital de Wuhan, China, describe a 318 pacientes con EII de su centro (204 con CU y 114 con EC); el personal refiere que 20 días antes del cierre de Wuhan iniciaron alertas educativas y comunicación en línea y por vía telefónica con sus pacientes con cuestionarios para detectar signos tempranos de COVID-19, y decidieron suspender la terapia biológica e inmunosupresora desde el 2 de enero 2020. Al momento de la publicación, ninguno de estos pacientes había padecido COVID-19. Dentro de su cohorte se resalta que 33 sujetos (10,4 %) tenían más de 60 años de edad, 49 (15,4 %) tenían otras enfermedades crónicas, 35 (11,0 %) recibían agentes inmunosupresores y 20 (6,3 %) recibían terapia biológica (influximab) (57). Actualmente se está realizando un registro internacional para monitorizar e informar sobre los resultados de COVID-19 en pacientes con EII, llamado SECURE-IBD. Hasta el 1 de abril de 2020 se habían notificado 239 casos con infección confirmada por COVID-19 (137 con EC, 94 con CU y 5 de con EII inespecífica); el 73 % se encontraban en terapia biológica o con inhibidores de JAK cinasas. Las hospitalizaciones fueron: 23 % para pacientes con EC, 34 % para pacientes con CU y 20 % para pacientes con EII indeterminada. El 2 % con EC y el 4 % con CU requirieron ingreso a la unidad de

cuidado intensivo (UCI). 11 pacientes fallecieron (4,6 %), y, de estos, el 72,7 % tenían más de 60 años (58).

Teniendo en cuenta estos hallazgos inmunológicos del COVID-19, al realizar la extrapolación a nuestros pacientes con EII, si encontramos que estos expresan una gran cantidad de interleucinas similares a las de la denominada *tormenta de citoquinas* producida por el COVID-19 y si están en tratamiento actual con terapias inmunosupresoras, se puede considerar la hipótesis de que la modulación del sistema inmune por la terapia inmunosupresora crónica puede mitigar la dramática respuesta inflamatoria en la infección por el SARS-CoV-2. Por esta razón, al suspender la inmunosupresión puede empeorar la inflamación intestinal e inducir a un deterioro sistémico que puede representar un factor de riesgo complementario para una mayor susceptibilidad a la infección viral. Los pacientes con EII mayores de 60 años con comorbilidades, las cuales según se ha informado tienen un mayor riesgo de neumonía inducida por SARS-CoV-2 (enfermedad coronaria, hipertensión, diabetes *mellitus*, enfermedad pulmonar, enfermedades cerebrovasculares), deben controlarse más cuidadosamente para detectar síntomas y signos sugestivos de COVID-19 (59). En este contexto es muy importante revisar periódicamente nueva información que nos permita ajustar nuestros protocolos de tratamiento en estas patologías crónicas.

### ¿DEBEMOS MANTENER O REALIZAR AJUSTES EN EL TRATAMIENTO EN LOS PACIENTES CON EII?

Por el momento, la respuesta a esta pregunta no tiene evidencia que la soporte, ni recomendaciones formales basadas en evidencia científica por parte de asociaciones o gobiernos para pacientes en inmunosupresión, como aquellos con EII. Sin embargo, un estudio en una población de cuidados terciarios de 2600 pacientes con EII con más de 15 000 pacientes/año describió todas las infecciones virales graves (todo lo que requirió hospitalización), incluyendo el virus de la varicela zóster (VZV), el virus del herpes simple (VHS), el citomegalovirus (CMV) y el virus de Epstein-Barr (VEB), pero no el SARS-CoV-2. Se realizó seguimiento a más de 3800 pacientes-año con exposición a agentes anti-FNT, más de 4800 pacientes-años de exposición a inmunosupresores y más de 1200 años-paciente de seguimiento en aquellos mayores de 65 años. Los investigadores identificaron 31 casos de infecciones virales graves relacionadas con VEB, infección por CMV, VZV y VHS, con lo cual se encontró que los factores de riesgo independientes fueron la exposición a tiopurinas y, por supuesto, la EII activa (60).

Por lo tanto, se sugiere que la evidencia actual es que “no hay evidencia”; en este sentido, no parece apropiado recomendar la pausa de inmunosupresores en pacientes con EII (61), como se indica por *The International Organization*

*for the Study of Inflammatory Bowel Diseases (IOIBD), Crohn's & Colitis UK y Crohn's & Colitis Foundation* en su orientación para pacientes (62-64), así como la Asociación Colombiana de Infectología (65). Además, aunque las tiopurinas se han asociado con riesgo de infección viral grave en EII, se recomienda que se continúe con su administración ya que estos agentes tardan meses en abandonar el cuerpo, así que suspenderlos no ayudará en el corto plazo.

A pesar de que con la información disponible se plantea que el riesgo de infección no es mayor en pacientes con EII, la *Crohn's & Colitis UK* sugiere estratificar los pacientes en diferentes categorías de riesgo.

### PACIENTES CON RIESGO MAYOR DE ENFERMEDAD GRAVE POR COVID-19

Si cumple con alguna de las siguientes características:

- Dosis de esteroides orales o intravenosos de más de 20 mg/día.
- Si ha comenzado un nuevo medicamento biológico en las últimas 6 semanas, en combinación con otro inmunosupresor.
- Si hay una enfermedad moderada a gravemente activa a pesar de tomar medicamentos inmunosupresores y/o biológicos.
- Si está actualmente en un brote tanto de CU como de EC y no ha sido controlado en el último mes.
- Presencia de síndrome de intestino corto con requerimiento de soporte nutricional.
- Si actualmente se encuentra en nutrición parenteral.
- Si tiene EII y es mayor de 70 años y/o tiene otra comorbilidad como diabetes, hipertensión arterial (HTA), y enfermedad pulmonar o cardíaca de base.

### PACIENTES CON RIESGO MODERADO DE ENFERMEDAD GRAVE POR COVID-19

Si ha tomado alguno de los siguientes medicamentos durante al menos 6 semanas:

- Terapia biológica con: ustekinumab, vedolizumab, infliximab, adalimumab, o golimumab.
- Inmunosupresores: azatioprina, 6-mercaptopurina (6-MP), metotrexato, tacrolimus, o ciclosporina.
- Inhibidores de JAK cinasas.
- Otro: cualquier medicamento inmunosupresor en algún estudio clínico.

### PACIENTES CON RIESGO MÁS BAJO DE ENFERMEDAD MÁS GRAVE POR COVID-19

Si no cumple ningún criterio de los anteriores y si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

- 5-aminosalicilato (5-ASA) como la mesalazina.
- Terapias tópicas como los supositorios, espuma o enema de mesalazina o budesónida.
- Medicamentos como colestiramina, loperamida y antibióticos para la enfermedad perianal o el sobrecrecimiento bacteriano.
- Pacientes embarazadas no tienen mayor riesgo por tener EII.

## ¿QUÉ RECOMENDACIONES SE DEBEN TENER EN PACIENTES CON EII Y LA INFECCIÓN POR SARS-COV-2?

Aunque no hay publicaciones que sugieran mayor gravedad en la infección por SARS-CoV-2, esta ha generado preocupación en todos los centros de referencias mundiales y locales. En China, donde se inició la pandemia, se implementaron estrategias para minimizar el riesgo de infección:

en la mayoría de sus centros se recomendó no suspender la administración de inmunosupresores ni terapia biológica y aplazar cirugías electivas y procedimientos endoscópicos; adicionalmente, la Fundación *China Crohn's & Colitis* instauró la teleconsulta desde el 29 de enero 2020 (66). Por su parte, la *The International Organization for the Study of Inflammatory Bowel Diseases (IOIBD)* publicó recomendaciones con respecto al tratamiento, mientras que en nuestro país la Asociación Colombiana de Infectología también hace referencia a recomendaciones sobre el uso de terapia inmunosupresora (62, 65) (**Tabla 1**).

Se necesitan más datos analizados a partir de la cohorte COVID-19 establecida por la Comisión Nacional de Salud de la República Popular de China, lo cual ayudará a obtener información más precisa que facilite la atención integral de estos pacientes a nivel mundial, además de la que se está publicando diariamente por la SECURE-IBD (67). En nues-

**Tabla 1.** Recomendaciones para pacientes con EII con respecto a la infección por COVID-19 (62, 65).

Recomendaciones generales con respecto a la infección por COVID-19
<ul style="list-style-type: none"> <li>- El riesgo de infección por SARS-CoV-2 al parecer es el mismo si un paciente tiene EII o no tiene EII, independientemente del tratamiento.</li> <li>- No está claro si la inflamación activa de la EII aumenta el riesgo de contraer SARS-CoV-2.</li> <li>- Los pacientes con una ostomía o bolsa ileal no tienen mayor riesgo de COVID-19.</li> <li>- Las cirugías electivas y las endoscopias no urgentes deben posponerse en este momento.</li> </ul> <p>Se debe reforzar en los pacientes con EII:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Lavar las manos frecuentemente.</li> <li>- Limpiar las superficies donde puedan depositarse gotas infectadas con un desinfectante a base de alcohol.</li> <li>- Mantener al menos 1 metro de distancia de cualquier persona que esté tosiendo o estornudando.</li> <li>- Evitar tocarse los ojos, la nariz y la boca, y cubrirse la boca y la nariz cuando tosa o estornude.</li> <li>- Si tiene fiebre, tos o dificultad para respirar, buscar atención médica temprana.</li> <li>- Los pacientes con EII que toman medicamentos inmunosupresores deben interrumpir cualquier viaje no esencial.</li> <li>- Idealmente, permanecer en casa para minimizar el contacto social; si debe salir, usar una máscara para evitar infectar a otras personas incluso en caso de síntomas leves y, en cualquier caso, cuando no se pueda mantener la distancia de seguridad.</li> <li>- Evitar usar baños públicos tanto como sea posible (la taza del inodoro, el lavamanos y la manija de la puerta pueden estar contaminados).</li> <li>- Recibir la vacuna contra la influenza.</li> <li>- Idealmente, utilizar la consulta virtual; si asiste a centros de infusión, ir sin acompañante, verificar la información sobre el contacto con personas con fiebre o tos o con individuos afectados por COVID-19 confirmado, respetar la distancia de 1 o 2 m entre sillas de infusión, y verificar el uso de mascarillas quirúrgicas por parte del personal clínico y de los demás pacientes.</li> </ul>
Uso de medicamentos
<p>5-aminosalicilatos</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 5-ASA no aumenta el riesgo de infección por SARS-CoV-2, por lo que su dosis no debe reducirse ni suspenderse para prevenir la infección.</li> <li>- Los pacientes que toman terapia con 5-ASA no deben suspender la terapia si dan positivo para SARS-CoV-2 o desarrollan COVID-19.</li> </ul> <p>Esteroides</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- La budesónida no aumenta el riesgo de infección por SARS-CoV-2, por lo que no debe reducirse o suspenderse para prevenir la infección.</li> <li>- No está claro si los pacientes que reciben terapia con budesónida deberían suspenderla si dan positivo para COVID-19.</li> <li>- La prednisolona (<math>\geq 20</math> mg/día) aumenta el riesgo de infección con SARS-CoV-2.*</li> <li>- Idealmente y según el estado de la EII, los pacientes que reciben terapia con prednisolona (<math>\geq 20</math> mg/día) deben reducir la dosis de la terapia y suspenderla progresivamente para prevenir la infección por SARS-CoV-2.*</li> <li>- Los pacientes que reciben terapia con prednisolona (<math>\geq 20</math> mg/día) deben suspenderla (disminuir según sea apropiado) si dan positivo para COVID-19.</li> </ul>

**Tabla 1.** Recomendaciones para pacientes con EII con respecto a la infección por COVID-19 (62, 65). (Continuación)

Uso de medicamentos
<b>Inmunosupresores</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>- No está claro si la azatioprina/6-MP aumenta el riesgo de infección con SARS-CoV-2.</li><li>- Los pacientes que toman azatioprina/6-MP o metotrexato no deben reducir la dosis ni suspender la terapia para prevenir la infección por SARS-CoV-2.</li><li>- Los pacientes que toman azatioprina/6-MP o metotrexato deben suspender la terapia si dan positivo para COVID-19.</li></ul>
<b>Terapia biológica</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>- Es seguro continuar las infusiones en un centro de infusión, suponiendo que el centro de infusión tenga un protocolo de detección para COVID-19.</li><li>- No está claro si la terapia anti-FNT aumenta el riesgo de infección por SARS-CoV-2.</li><li>- Los pacientes que están bajo terapia anti-FNT, vedolizumab, ustekinumab y tofacitinib no deben reducir la dosis de la terapia ni suspenderla para prevenir la infección por SARS-CoV-2.</li><li>- Los pacientes que toman terapia anti-FNT deben suspender la terapia si dan positivo para COVID-19.</li><li>- No está claro si los pacientes que toman vedolizumab deben suspender la terapia si dan positivo para COVID-19.</li><li>- Los pacientes que usan ustekinumab deben interrumpir la terapia si dan positivo para COVID-19.</li><li>- No está claro si el tofacitinib aumenta el riesgo de infección por SARS-CoV-2.</li><li>- Los pacientes que toman tofacitinib deben suspender la terapia si dan positivo para COVID-19.</li><li>- No está claro si los pacientes que reciben terapia combinada con un anti-TNF y tiopurina/metotrexato deben reducir la dosis de tiopurina/metotrexato para prevenir la infección por SARS-CoV-2.</li><li>- Los pacientes que toman medicamentos de ensayos clínicos no deben interrumpir la terapia para prevenir la infección por SARS-CoV-2, pero sí deben suspenderla si dan positivo para COVID-19.</li><li>- Un paciente con EII activa debe ser tratado con las mismas terapias que se elegirían en el período anterior al COVID-19.*</li><li>- En un paciente con EII que dan positivo para COVID-19 y cuyos medicamentos para la EII se han suspendido, los medicamentos para la EII pueden reiniciarse después de que se resuelven los síntomas por COVID-19 y después de que 2 pruebas de PCR nasofaríngea sean negativas. Este período puede oscilar entre 30 y 45 días después de adquirir la infección por SARS-CoV-2.</li><li>- Se recomienda postergar por 14 días la aplicación de la siguiente dosis de medicación en pacientes que reciben terapia biológica y se encuentran asintomáticos, pero que hayan tenido contacto estrecho con un paciente con infección demostrada con SARS-CoV-2.</li></ul>

\*Estas son declaraciones que tuvieron un mayor grado de desacuerdo entre los panelistas de las publicaciones. COVID-19: es el desarrollo de la enfermedad por SARS-CoV-2.

tra opinión, el mejor consejo para pacientes con EII es tratar de minimizar el riesgo de infección realizando una buena higiene de manos (lavado frecuente con jabón y agua), cubriendo la boca y la nariz con un pañuelo o con su manga (no las manos) al toser o estornudar, evitando el contacto cercano con cualquier persona con influenza y/o síntomas de las vías respiratorias superiores, y quedándose en casa o aislado si es posible (61). Además de estas medidas, publicaciones recientes indican que los pacientes pueden tener el ARN viral presente en sus heces ya que virus vivos han sido aislado de muestras fecales (20, 68-70), por lo tanto, se debe tener precaución al utilizar baños públicos dadas las implicaciones para la posible ruta de transmisión fecal-oral.

Se debe fortalecer la realización de una adecuada gestión de riesgo a todos los pacientes con EII antes de iniciar tratamiento inmunosupresor, como el tamizaje para la tuberculosis (71) y el viral completo (72, 73).

Estos son solo algunos interrogantes que merecen ser abordados ante este problema actual de la infección por SARS-Cov-2 en nuestra práctica en gastroenterología y con el paciente con EII. En estos momentos se necesitan promover nuevas ideas en pro de combatir este virus, ya

que nunca como en estos tiempos nosotros los médicos les hemos pedido tanto a nuestros pacientes y a la comunidad en general que cooperen para ganar esta batalla tan difícil que también representa para el médico en gastroenterología un reto para nuestro futuro cercano.

## CONCLUSIONES

Los síntomas gastrointestinales son comunes en pacientes con COVID-19 y tuvieron una mayor prevalencia en la etapa posterior de la epidemia reciente en China. El SARS-CoV-2 ingresa a las células epiteliales gastrointestinales, por lo que las heces de los pacientes con COVID-19 son potencialmente infecciosas. Se necesita una mayor evidencia para tener guías de tratamiento en los pacientes con EII; sin embargo, hasta el momento, el consenso es no suspender el tratamiento inmunosupresor si no hay confirmación de infección.

## REFERENCIAS

1. WHO [Internet]. WHO; 2020. [acceso 31 de marzo de 2020]. Director-General's opening remarks at the media

- briefing on COVID-19 - 11 March 2020. Disponible en: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
2. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center [Internet]. [citado 1 de abril de 2020]. COVID-19 Map. Disponible en: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
  3. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, Liang W-H, Ou C-Q, He J-X, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. [28 de febrero de 2020; actualizado 6 de marzo de 2020]. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
  4. Gu J, Han B, Wang J. COVID-19: Gastrointestinal Manifestations and Potential Fecal-Oral Transmission. *Gastroenterology*. 2020. pii: S0016-5085(20)30281-X. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.02.054>
  5. Xiao F, Tang M, Zheng X, Liu Y, Li X, Shan H. Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology*. 2020. pii: S0016-5085(20)30282-1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.02.055>
  6. Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med*. 2020. <https://doi.org/10.1007/s11684-020-0754-0>
  7. Hindson J. COVID-19: faecal-oral transmission? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020. <https://doi.org/10.1038/s41575-020-0295-7>
  8. Xu K, Cai H, Shen Y, Ni Q, Chen Y, Hu S, et al. [Management of corona virus disease-19 (COVID-19): the Zhejiang experience]. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2020;49(1):0.
  9. Lippi G, Simundic A-M, Plebani M. Potential preanalytical and analytical vulnerabilities in the laboratory diagnosis of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Clin Chem Lab Med*. 2020. <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0285>
  10. LIANG PT. [Internet]. 2020 [citado 31 de marzo de 2020]. Manual de Prevención y Tratamiento de COVID-19 (traducción). Disponible en: [https://figshare.com/articles/Manual\\_de\\_Prevenci\\_n\\_y\\_Tratamiento\\_de\\_COVID-19\\_Traducci\\_n\\_/12032154](https://figshare.com/articles/Manual_de_Prevenci_n_y_Tratamiento_de_COVID-19_Traducci_n_/12032154)
  11. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet Lond Engl*. 2020;395(10223):497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
  12. Kotfis K, Skonieczna-Żydecka K. COVID-19: gastrointestinal symptoms and potential sources of 2019-nCoV transmission. *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2020. <https://doi.org/10.5114/ait.2020.93867>
  13. Yu ITS, Li Y, Wong TW, Tam W, Chan AT, Lee JHW, et al. Evidence of airborne transmission of the severe acute respiratory syndrome virus. *N Engl J Med*. 2004;350(17):1731-9. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa032867>
  14. Repici A, Maselli R, Colombo M, Gabbiadini R, Spadaccini M, Anderloni A, et al. Coronavirus (COVID-19) outbreak: what the department of endoscopy should know. *Gastrointest Endosc*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2020.03.019>
  15. Leung WK, To K-F, Chan PKS, Chan HLY, Wu AKL, Lee N, et al. Enteric involvement of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus infection. *Gastroenterology*. 2003;125(4):1011-7. [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(03\)01215-0](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(03)01215-0)
  16. Liu C-L, Lu Y-T, Peng M-J, Chen P-J, Lin R-L, Wu C-L, et al. Clinical and laboratory features of severe acute respiratory syndrome vis-a-vis onset of fever. *Chest*. 2004;126(2):509-17. <https://doi.org/10.1378/chest.126.2.509>
  17. Chan JFW, Lau SKP, To KKW, Cheng VCC, Woo PCY, Yuen K-Y. Middle East respiratory syndrome coronavirus: another zoonotic betacoronavirus causing SARS-like disease. *Clin Microbiol Rev*. 2015;28(2):465-522. <https://doi.org/10.1128/CMR.00102-14>
  18. Wong SH, Lui RN, Sung JJ. Covid-19 and the Digestive System. *J Gastroenterol Hepatol*. 2020. <https://doi.org/10.1111/jgh.15047>
  19. 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. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-320926>
  20. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, Lofy KH, Wiesman J, Bruce H, et al. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *N Engl J Med*. 2020;382(10):929-36. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001191>
  21. Chan JF-W, Yuan S, Kok K-H, To KK-W, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet Lond Engl*. 2020;395(10223):514-23. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30154-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30154-9)
  22. Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li YY, Qu J, et al. SARS-CoV-2 Infection in Children. *N Engl J Med*. 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2005073>
  23. Zheng F, Liao C, Fan Q-H, Chen H-B, Zhao X-G, Xie Z-G, et al. Clinical Characteristics of Children with Coronavirus Disease 2019 in Hubei, China. *Curr Med Sci*. 2020. <https://doi.org/10.1007/s11596-020-2172-6>
  24. Deng Y, Liu W, Liu K, Fang Y-Y, Shang J, Zhou L, et al. Clinical characteristics of fatal and recovered cases of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China: a retrospective study. *Chin Med J (Engl)*. 2020. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000824>
  25. Song Y, Liu P, Shi XL, Chu YL, Zhang J, Xia J, et al. SARS-CoV-2 induced diarrhoea as onset symptom in patient with COVID-19. *Gut*. 2020. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-320891>
  26. PracticeUpdate [Internet]. [citado 1 de abril de 2020]. Clinical Characteristics of COVID-19 Patients With Digestive Symptoms in Hubei, China. Disponible en: <https://www.practiceupdate.com/content/clinical-characteristics-of-covid-19-patients-with-digestive-symptoms-in-hubei-china/98000>

27. Zhang C, Shi L, Wang F-S. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30057-1](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30057-1)
28. 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. *Lancet Lond Engl*. 2020. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
29. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X)
30. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Lond Engl*. 2020;395(10223):507-13. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
31. Chau T-N, Lee K-C, Yao H, Tsang T-Y, Chow T-C, Yeung Y-C, et al. SARS-associated viral hepatitis caused by a novel coronavirus: report of three cases. *HepatoL Baltim Md*. 2004;39(2):302-10. <https://doi.org/10.1002/hep.20111>
32. Yao XH, Li TY, He ZC, Ping YF, Liu HW, Yu SC, et al. [A pathological report of three COVID-19 cases by minimally invasive autopsies]. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*. 2020;49(0):E009. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112151-20200312-00193>
33. Abraham C, Cho JH. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med*. 2009;361(21):2066-78. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0804647>
34. Baumgart DC, Sandborn WJ. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet Lond Engl*. 2007;369(9573):1641-57. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60751-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60751-X)
35. Juliao Baños F, Ruiz Vélez MH, Flórez Arango JF, Donado Gómez JH, Marín Zuluaga JI, Monsalve Arango C, et al. Phenotypes and natural history of Inflammatory Bowel Disease (IBD) in a referral population in Medellín, Colombia. *Rev Colomb Gastroenterol*. 2010;25(3):240-51.
36. Yepes Barreto I de J, Carmona R, Díaz F, Marín-Jiménez I. Prevalencia y características demográficas de la enfermedad inflamatoria intestinal en Cartagena, Colombia. *Rev Colomb Gastroenterol*. 2010;25(2):107-11.
37. Reyes M GA, Gil P FL, Carvajal P GD, Sánchez L CB, Aponte M DM, González S CA, et al. Enfermedad inflamatoria intestinal: características de fenotipo y tratamiento en un hospital universitario de Bogotá, Colombia. *Rev Colomb Gastroenterol*. 2018;33(2):117-26. <https://doi.org/10.22516/25007440.196>
38. Fabian J, Omar C. Prevalence of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis in Colombia: Analysis of the Integral Information System of Social Protection (Sispro): P-034. *Am J Gastroenterol*. 2018;113:S9. <https://doi.org/10.14309/0000434-201802001-00034>
39. Yamamoto-Furusho J-K, Parra-Holguín N, Grupo-Colombiano E, Bosques Padilla FJ, Veitia-Velásquez G, Torres E, et al. P749 Epidemiological and clinical characterisation of inflammatory bowel disease (IBD) in Latin America and the Caribbean: The EPI-LATAM IBD study from the Pan American Crohn's colitis organisation. *J Crohns Colitis*. 2020;14:S599-600. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjz203.877>
40. Guan W-J, Zhong N-S. Clinical Characteristics of Covid-19 in China. Reply. *N Engl J Med*. 2020;382. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2005203>
41. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
42. Harmer D, Gilbert M, Borman R, Clark KL. Quantitative mRNA expression profiling of ACE 2, a novel homologue of angiotensin converting enzyme. *FEBS Lett*. 2002;532(1-2):107-10. [https://doi.org/10.1016/S0014-5793\(02\)03640-2](https://doi.org/10.1016/S0014-5793(02)03640-2)
43. Garg M, Royce SG, Tikellis C, Shallue C, Batu D, Velkoska E, et al. Imbalance of the renin-angiotensin system may contribute to inflammation and fibrosis in IBD: a novel therapeutic target? *Gut*. 2019. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318512>
44. Ning L, Shan G, Sun Z, Zhang F, Xu C, Lou X, et al. Quantitative Proteomic Analysis Reveals the Deregulation of Nicotinamide Adenine Dinucleotide Metabolism and CD38 in Inflammatory Bowel Disease. *BioMed Res Int*. 2019;2019:3950628. <https://doi.org/10.1155/2019/3950628>
45. Ibrahim IM, Abdelmalek DH, Elshahat ME, Elfiky AA. COVID-19 spike-host cell receptor GRP78 binding site prediction. *J Infect*. 2020;80(5):554-562. <https://doi.org/10.21203/rs.2.24599/v1>
46. Zhang H, Kang Z, Gong H, Xu D, Wang J, Li Z, et al. The digestive system is a potential route of 2019-nCov infection: a bioinformatics analysis based on single-cell transcriptomes. *bioRxiv*. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.01.30.927806>
47. Vergnolle N. Protease inhibition as new therapeutic strategy for GI diseases. *Gut*. 2016;65(7):1215-24. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309147>
48. Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P, et al. Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol*. 2020;92(4):424-32. <https://doi.org/10.1002/jmv.25685>
49. Sarzi-Puttini P, Giorgi V, Sirotti S, Marotto D, Ardizzone S, Rizzardini G, et al. COVID-19, cytokines and immunosuppression: what can we learn from severe acute respiratory syndrome? *Clin Exp Rheumatol*. 2020;38(2):337-42.
50. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2020. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa248>
51. Maude SL, Barrett D, Teachey DT, Grupp SA. Managing cytokine release syndrome associated with novel T cell-engaging therapies. *Cancer J Sudbury Mass*. 2014;20(2):119-22. <https://doi.org/10.1097/PPO.000000000000035>

52. Chen C, Zhang XR, Ju ZY, He WF. [Advances in the research of cytokine storm mechanism induced by Corona Virus Disease 2019 and the corresponding immunotherapies]. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi Zhonghua Shaoshang Zazhi Chin J Burns*. 2020;36(0):E005. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn501120-20200224-00088>
53. Monteleone G, Pallone F, MacDonald TT. Emerging immunological targets in inflammatory bowel disease. *Curr Opin Pharmacol*. 2011;11(6):640-5. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2011.09.013>
54. Govani SM, Higgins PDR. Combination of thiopurines and allopurinol: adverse events and clinical benefit in IBD. *J Crohns Colitis*. 2010;4(4):444-9. <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2010.02.009>
55. Lai C-C, Liu YH, Wang C-Y, Wang Y-H, Hsueh S-C, Yen M-Y, et al. Asymptomatic carrier state, acute respiratory disease, and pneumonia due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Facts and myths. *J Microbiol Immunol Infect Wei Mian Yu Gan Ran Za Zhi*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.02.012>
56. D'Antiga L. Coronaviruses and immunosuppressed patients. The facts during the third epidemic. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc*. 2020. <https://doi.org/10.1002/lt.25756>
57. An P, Ji M, Ren H, Su J, Kang J, Yin A, et al. Protection of 318 Inflammatory Bowel Disease Patients from the Outbreak and Rapid Spread of COVID-19 Infection in Wuhan, China. *Social Science Research Network*. 2020. <https://doi.org/10.2139/ssrn.3543590>
58. Secure-IBD Database [Internet]. [citado 1 de abril de 2020]. Coronavirus and IBD Reporting Database. Disponible en: <https://covidibd.org/>
59. Monteleone G, Ardizzone S. Are patients with inflammatory bowel disease at increased risk for Covid-19 infection? *J Crohns Colitis*. 2020. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjaa061>
60. Wisniewski A, Kirchgessner J, Seksik P, Landman C, Bourrier A, Nion-Larmurier I, et al. Increased incidence of systemic serious viral infections in patients with inflammatory bowel disease associates with active disease and use of thiopurines. *SAGE journal*. 2020;8(3):303-313. <https://doi.org/10.1177/2050640619889763>
61. Danese S, Cecconi M, Spinelli A. Management of IBD during the COVID-19 outbreak: resetting clinical priorities. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020. <https://doi.org/10.1038/s41575-020-0294-8>
62. IOIBD [Internet]. IOIBD; 2020 [citado 31 de marzo de 2020]. IOIBD Update on COVID19 for Patients with Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. Disponible en: <https://www.ioibd.org/ioibd-update-on-covid19-for-patients-with-crohns-disease-and-ulcerative-colitis/>
63. Crohn's & Colitis Foundation [Internet]. [citado 31 de marzo de 2020]. What IBD patients should know about the 2019 novel coronavirus (COVID-19). Disponible en: <https://www.crohnscolitisfoundation.org/what-ibd-patients-should-know-about-2019-novel-coronavirus-covid-19>
64. Crohn's & Colitis UK [Internet]. [citado 31 de marzo de 2020]. Coronavirus (COVID-19): FAQs for people with Crohn's and Colitis. Disponible en: <https://www.crohnsandcolitis.org.uk/news/coronavirus-covid-19-advice>
65. Humberto C, Trujillo S, Gutiérrez A, Rodríguez-Morales A, Javier A, Mejía N, et al. Consenso colombiano de atención, diagnóstico y manejo de la infección por SARS-COV-2/ COVID-19 en establecimientos de atención de la salud - Recomendaciones basadas en consenso de expertos e informadas en la evidencia. *Infectio*. 2020;24:1-102. <https://doi.org/10.22354/in.v24i3.851>
66. Mao R, Liang J, Shen J, Ghosh S, Zhu L-R, Yang H, et al. Implications of COVID-19 for patients with pre-existing digestive diseases. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30076-5](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30076-5)
67. European Crohn's and Colitis Organisation [Internet]. ECCO; 2020. [citado 31 de marzo de 2020]. ECCO Information on COVID-19. Disponible en: <https://www.ecco-ibd.eu/publications/covid-19.html>
68. Nature Medicine [Internet]. [citado 31 de marzo de 2020]. Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41591-020-0817-4>
69. Ling Y, Xu S-B, Lin Y-X, Tian D, Zhu Z-Q, Dai F-H, et al. Persistence and clearance of viral RNA in 2019 novel coronavirus disease rehabilitation patients. *Chin Med J (Engl)*. 2020. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000774>
70. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA*. 2020. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.3786>
71. Xie X, Li F, Chen J-W, Wang J. Risk of tuberculosis infection in anti-TNF- $\alpha$  biological therapy: from bench to bedside. *J Microbiol Immunol Infect Wei Mian Yu Gan Ran Za Zhi*. 2014;47(4):268-74. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2013.03.005>
72. Zingone F, Savarino EV. Viral screening before initiation of biologics in patients with inflammatory bowel disease during the COVID-19 outbreak. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30085-6](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30085-6)
73. Regino WO, Zuleta MAG, Arango LAA, Morales OFR, Fernández HM, Riveros J, et al. Procedimientos endoscópicos y pandemia COVID19. Consideraciones básicas. *Rev Colomb Gastroenterol*. 2020;35(1):65-75. <https://doi.org/10.22516/25007440.526>