

Afectación digestiva por SARS-CoV-2

Luis Peña Quintana¹, Luis Peña Ferrera²

¹Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-Infantil. CIBER-OBN. Asociación Canaria de Investigación Pediátrica. Universidad de Las Palmas de Gran Canaria.

²Servicio de Aparato Digestivo. Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-Infantil, Las Palmas de Gran Canaria

Resumen

El ACE2 y la *TMPRSS2*, capitales para la penetración del SARS-CoV-2 en el organismo, se expresan en todas las células epiteliales del tracto digestivo (con mayor proporción en el ileon), en hepatocitos y en colangiocitos. La infección por SARS-CoV-2 se acompaña de sintomatología digestiva (anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal) en aproximadamente el 25% de los pacientes pediátricos y en más del 80% del Síndrome multisistémico inflamatorio en niños y adolescentes (MIS-C) asociado a la COVID-19. En general, los síntomas suelen aparecer en los prodromos de la enfermedad, son de corta duración, carácter leve y puede manifestarse como diarrea sin sintomatología respiratoria. En adultos el dolor abdominal se ha asociado con mayor gravedad. La afectación hepática en forma de hipertransaminasemia leve es autolimitada y más frecuente en los pacientes hospitalizados. El SARS-CoV-2 se elimina por heces, siendo su excreción más prolongada que por las secreciones respiratorias, no existiendo evidencia hasta la actualidad de su poder contagiante a través de esta vía.

Palabras clave: ACE2, COVID-19, diarrea, dolor abdominal, enfermedad de Kawasaki atípica, intestino, SARS-CoV-2, Síndrome multisistémico inflamatorio, *TMPRSS2*

Digestive involvement by SARS-CoV-2

Abstract

ACE2 receptors and *TMPRSS2*, essential for the entrance of SARS-CoV-2 in the body, are expressed in all the epithelial cells of the digestive tract (more so in the ileum), in hepatocytes and in cholangiocytes. SARS-CoV-2 infection is accompanied by digestive symptoms (anorexia, nausea, vomiting, diarrhea, abdominal pain) in approximately 25% of pediatric patients and in more than 80% of multisystemic inflammatory Syndrome (MIS-C) in children and adolescents associated with COVID-19. In general, the symptoms usually appear in the prodromes of the disease, are short-lived and mild. Diarrhea can be the only manifestation of Covid-19, without accompanying respiratory symptoms. In adults, abdominal pain has been associated with greater severity of the disease. Liver involvement in the form of mild hypertransaminasemia is self-limited and more frequent in hospitalized patients. SARS-CoV-2 is eliminated by faeces, its presence detected for a longer time than in respiratory secretions. To date, there is no evidence of its contagious capacity through this route.

Key words: ACE2, abdominal pain, atypical Kawasaki disease, COVID-19, diarrhea, multi-system inflammatory Syndrome, SARS-CoV-2, small intestine, *TMPRSS2*

Tras la alerta de la Comisión Municipal de Salud y Sanidad de la ciudad china de Wuhan en la provincia de Hubei el 31 de diciembre de 2019 de la aparición de una nueva enfermedad denominada posteriormente COVID-19, caracterizada principalmente por síntomas respiratorios y en determinados pacientes asociada a una reacción inflamatoria sistémica que podía conducirles a la muerte, el conocimiento de la COVID-19 ha experimentado un crecimiento exponencial fruto de la ingente cantidad de publicaciones realizadas sobre la misma.

En la actualidad conocemos su agente causal, el nuevo coronavirus SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*), que ha provocado una pandemia declarada por la OMS el 11 de marzo de 2020.

Características del virus

El SARS-CoV-2 pertenece a la familia *Coronaviridae*, como el SARS-CoV-1 (agente causal de la epidemia del Síndrome Respiratorio Agudo Grave en 2002) con el que presenta una homología genética del 79 % y el MERS-CoV (agente causal del Síndrome Respiratorio de Oriente Medio en 2012), con una homología genética del 50%¹.

El SARS-CoV-2 es el séptimo coronavirus aislado y caracterizado que provoca infec-

ciones en humanos. Es un virus esférico de 90-120 nm de diámetro, con un genoma RNA monocatenario (ssRNA) de polaridad positiva, 29.000 nucleótidos², con membrana lipídica (figura 1) y, que se clasifica dentro del género *Betacoronavirus* y del subgénero *Sarbecovirus*.

Su RNA codifica varias proteínas estructurales: la proteína N (nucleocápside), la proteína S (*spike protein*), la proteína E (*envelope*) y la proteína M (*membrane*) Hemaglutinina-esterasa (HE)². La proteína N se localiza en el interior del virión asociada al RNA viral. Las otras proteínas se localizan en una envuelta viral que no está codificada por el RNA viral y que la adquiere a partir de las células del huésped que infecta (figura 1).

La proteína S o espiga se ensambla en homotrímeros y forma estructuras que sobresalen de la envuelta del virus. Esta proteína S es fundamental en la infección por el SARS-CoV-2, ya que posee un dominio de unión al receptor celular, que reconoce un dominio proteasa del receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2), a partir del cual penetra en el organismo^{3,4}. Sin embargo, para que esta penetración se produzca precisa de la activación o cebado por otra proteína, que es una proteasa de serina denominada *TMPRSS2* (*plasma membrane-associated type II transmem-*

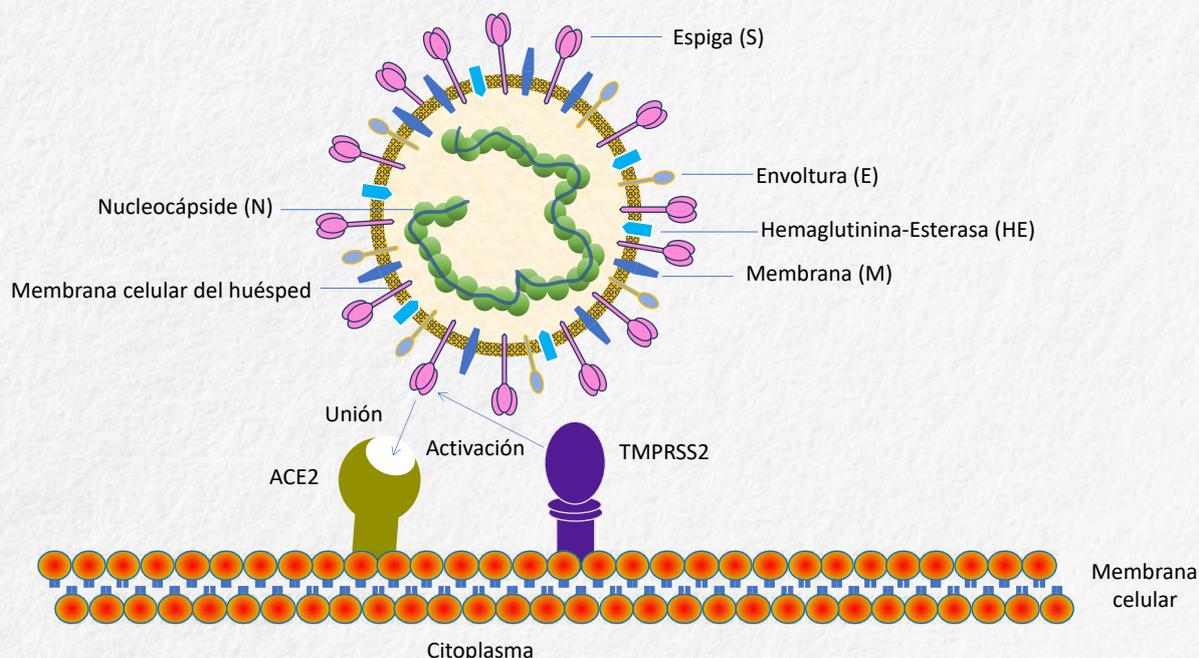


Figura 1. Estructura y capacidad infectiva del SARS-CoV-2

brane serina protease) localizada en la membrana citoplasmática de las células del huésped (figura 1).

Una vez el SARS-CoV-2 penetra en la célula, se libera el RNA produciéndose copias que generan las proteínas estructurales, las cuales se cubren de envueltas a partir del retículo endoplasmático y del aparato de Golgi, para posteriormente ser expulsadas por exocitosis.

El receptor de la ECA2 se expresa en muchas células del organismo como pulmón, corazón, riñones, testículos, intestino, y en menor grado en otros órganos.

Los estudios filogenéticos apuntan a un origen zoonótico del SARS-CoV-2, siendo probablemente su origen ancestral un virus del murciélago, que sería su reservorio natural (al igual que el SARS-CoV-1 y el MERS-CoV), el cual haya podido evolucionar por medio de mutaciones o recombinaciones hacia el SARS-CoV-2 a través de hospedadores intermedios (probablemente algún animal vivo del mercado húmedo de Wuhan), de los que se han considerado varios candidatos sin conocerse el mismo en la actualidad¹.

Impacto en niños y adolescentes

Todas las observaciones y los estudios epidemiológicos realizados hasta la actualidad, demuestran que el impacto de la infección por SARS-CoV-2 en niños y adolescentes es diferente al compararlos con adultos.

La incidencia, la gravedad y el número de muertes son muy bajos en menores de 18 años.

SARS-CoV-2 y afectación intestinal

Tanto el receptor de la ECA2 como la *TM-PRSS2* se expresan principalmente en las células epiteliales del tracto gastrointestinal, incluyendo esófago y páncreas (ambos en pequeña cantidad), estómago y colon (con mayor concentración), siendo muy abundantes en el intestino delgado, especialmente en el ileon⁵.

En el intestino ACE2 funciona como una chaperona y regula la homeostasis micro-

biana. Actualmente se hipotetiza que otra proteasa (*TM-PRSS4*) pudiera también promover la entrada del SARS-CoV-2 en el enterocito⁵.

El SARS-CoV-2 puede infectar directamente a las células intestinales y desencadenar la fusión de las células epiteliales^{5,6}.

Posible transmisión oral-fecal

En las personas infectadas se detecta el genoma y el virus en sus heces, que puede ser incluso más prolongada (hasta más de 27 días) que en las secreciones respiratorias (aproximadamente 14 días), especialmente en la infancia.

Se ha especulado, por este motivo, en una posible transmisión oral-fecal, no existiendo evidencia en la actualidad del poder contagiante de las heces.

De otra parte, los corticoides incrementan el mayor tiempo de excreción del SARS-CoV-2.

SARS-CoV-2 y afectación hepática

El ECA2 y la *TM-PRSS2* también se expresan, aunque en baja concentración, a nivel hepático principalmente en la vesícula biliar y en menor medida en el hígado y conductos biliares intrahepáticos, siendo mayor en los colangiocitos que en los hepatocitos.

No se conoce con exactitud el mecanismo de la lesión hepática, especulándose con citotoxicidad directa viral, toxicidad farmacológica (muchos medicamentos que se usan en la COVID-19 son hepatotóxicos), daño inmunomediado, por anoxia debida al compromiso pulmonar o reactivación de enfermedad previa⁷.

Según las series se ha constatado elevación de las cifras de ALT y AST que oscilan entre el 14.8% y el 53.1 % y del 54% para la GGT, con leve elevación de la bilirrubina. Estas elevaciones son más frecuentes en los pacientes graves y suelen ser transitorias y leves, no habiéndose reportado fallo hepático agudo.

En los pacientes con histología del tejido hepático se ha constatado esteatosis mi-

crovesicular moderada con actividad portal y lobular leve⁸.

Síntomas digestivos en SARS-CoV-2

Los síntomas más frecuentes de la COVID-19 son respiratorios en forma de tos, fiebre, dificultad respiratoria..., así como astenia, artromialgias, cefaleas, anosmia, hipogeusia..., con una proporción importante de pacientes asintomáticos, preferentemente en la edad pediátrica.

Sin embargo, muchos individuos manifiestan síntomas digestivos, especialmente en la edad pediátrica⁹. Cheung KS et al.⁹ realizaron una revisión sistemática con meta-análisis de 4.243 pacientes COVID-19, en la que se incluían niños, especificándose sus resultados en la tabla 1. Parri N et al.¹⁰ en su estudio de una amplia muestra de pacientes pediátricos (0-17 años) COVID-19, observaron datos similares con aproximadamente un 25% de sintomatología digestiva (10.6% náuseas o vómitos; 12.7 % diarrea; 5.8% dolor abdominal).

En general, la mayoría de estos síntomas son leves, de duración menor que los síntomas respiratorios y pueden aparecer antes que éstos.

La diarrea se suele constatar entre uno a ocho días después del inicio de la sintomatología, con una media de 3.3 días. Sin embargo, algunos pacientes pueden manifestar como primer síntoma diarreas acuosas, que posteriormente se asocian a síntomas respiratorios; pero hasta en un 3% no se constata sintomatología respiratoria^{11,12}.

En adultos los síntomas digestivos son más frecuentes en pacientes graves, especial-

mente la hiporexia-anorexia y se ha relacionado la presencia de dolor abdominal con la posibilidad de una peor evolución de la COVID-19⁸, aunque no ha sido confirmado. Wan Y et al.¹³ comparan una serie de pacientes adultos con diarrea y sin diarrea observando mayor gravedad, mayor necesidad de oxígeno, de soporte ventilatorio, de cuidados intensivos y muerte en el grupo de pacientes con diarrea.

Por otra parte, algunos fármacos utilizados en el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2 pueden inducir efectos adversos gastrointestinales. De esta forma, la azitromizina puede provocar náuseas, vómitos, diarrea o dolor abdominal, el lopinavir/ritonavir diarreas y, la hidroxicloroquina, náuseas y vómitos.

Destacar, asimismo, la alta presencia de sintomatología digestiva (vómitos, diarrea, dolor abdominal) en los pacientes afectos del Síndrome multisistémico inflamatorio en niños y adolescentes (MIS-C), que desarrollaremos posteriormente. Algunos de estos pacientes han requerido laparatomía exploradora por dolor abdominal intenso y sospecha de apendicitis, no confirmada en el acto operatorio en el que se observaba adenitis mesentérica¹⁴.

A pesar de la expresión del ECA2 en el páncreas, no se han notificado casos de pancreatitis.

SARS-CoV-2 y Enfermedad inflamatoria intestinal

Tras la experiencia acumulada durante la actual pandemia por SARS-CoV-2 se ha constatado que la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) no parece ser un factor de riesgo para contraer la infección, aún con los tratamientos de base, ni de evolu-

Tabla 1. Síntomas digestivos por SARS-CoV-2 ⁹

Síntoma	Prevalencia (%)	IC 95%
Anorexia	26.8	16.2-40.8
Náuseas- Vómitos	10.2	6,6-15.3
Diarrea	12.5	9.6-16.0
Dolor abdominal	9.2	5.7-14.5
Todos los síntomas	17.6	12.3-24.5
Todos los síntomas (adultos)	16.7	11.4-23.9
Todos los síntomas (pediátricos)	24.8	9.6-50.4

cionar de forma más grave¹⁵.

El grupo Porto de la EII Pediátrica de ESPGHAN¹⁵ ha realizado recientemente una serie de recomendaciones en las que se incluye:

- Mantener las mismas medidas preventivas que la población general.
- La enfermedad activa debe tratarse como en la situación previa.
- Los niños no infectados deben permanecer con su tratamiento, incluidos los inmunosupresores y las terapias biológicas.
- Se pueden usar esteroides para tratar brotes de la enfermedad.
- No hay indicación clara de suspender el tratamiento durante la infección COVID-19. Sin embargo, se recomienda suspender los inmunosupresores durante el proceso agudo febril, hasta que la fiebre remita y el paciente recobre un estado general adecuado. Nunca deben suspenderse los salicilatos.
- Se deben posponer la cirugía y endoscopias no urgentes.

SARS-CoV-2 y endoscopia digestiva

Varias Sociedades científicas pediátricas (ESPGHAN, LASPGHAN, SEGHNP) y de adultos (ESGE, SEPD, AEG, SEED) se han manifestado sobre las medidas a tomar para la realización de endoscopias digestivas durante la circulación del SARS-CoV-2, al ser un procedimiento de riesgo¹⁶ por la generación de aerosoles.

Estos protocolos recomiendan realizar a los pacientes, previo a la endoscopia y en la medida de lo posible, un test PCR del SARS-CoV-2.

Durante el período álgido de la pandemia sólo se recomendaban las indicaciones urgentes¹⁶, ampliándose de forma progresiva con la desescalada y la vuelta a la normalidad.

En todo caso hay que evitar la generación de aerosoles contaminados.

Todo el personal de la sala de endoscopia debe estar apropiadamente informado sobre las estrategias de prevención y control de la infección. Asimismo, debe estar equipado con las medidas necesarias de protección en las que se incluyen mascarilla (quirúrgica si bajo riesgo) o (N95, N99, FP2, FP3, o PAPR si alto riesgo), doble guante, gorro, visera protectora/gafas, bata impermeable desechable y calzas. Se aconseja minimizar el número de sanitarios dentro de la sala, con la presencia del personal esencial para el procedimiento.

Se debe insistir en las medidas higiénicas como el lavado de manos, protocolos más exhaustivos de desinfección de los endoscopios y de las superficies potencialmente expuestas, así como en la renovación del 99% del aire circulante entre las endoscopias.

Síndrome multisistémico inflamatorio

En abril de 2020 Jones et al.¹⁷ publicaron el primer caso típico de Enfermedad de Kawasaki en una lactante de 6 meses de edad de USA, en la que se detectó concomitantemente la presencia del SARS-CoV-2. La paciente mejoró sin secuelas, especulándose si el SARS-CoV-2 estaba implicado en su patogenia o era simplemente una asociación.

Posteriormente, varios países de la Unión Europea (incluyendo España), del Reino Unido y de Norteamérica han notificado durante la pandemia de la COVID-19 varios casos graves de un síndrome inflamatorio sistémico, con características del síndrome de Kawasaki y del síndrome del shock tóxico, que requirieron su admisión en unidades de cuidados intensivos. Este cuadro ha sido denominado como Síndrome multisistémico inflamatorio en niños y adolescentes (MIS-C) temporalmente relacionado con la COVID-19.

Riphagen et al.¹⁸ publicaron el 6 de mayo de 2020 una serie de ocho pacientes pediátricos (4-14 años de edad) ingresados en Londres, seis de ascendencia afro-caribeña, con un cuadro consistente en fiebre alta, y en mayor o menor proporción cefaleas, exantema, conjuntivitis, dolor de extremidades y síntomas digestivos signifi-

cativos (siete de los ocho niños presentaron vómitos, diarrea y/o dolor abdominal), con muy poca o nula afectación respiratoria, que en muy poco tiempo progresaron a shock caliente vasopléjico refractario a perfusión de líquidos endovenosos y que requirieron drogas vasoactivas y, en siete, ventilación mecánica. El cuadro se acompañaba del desarrollo de efusiones pleurales, pericárdicas y ascitis sugestivo de un proceso inflamatorio difuso. En su analítica se constataba datos de hiperinflamación con elevación muy importante de PCR (303.75 mg/dl), ferritina (1086.6 µg/L), dímero-D (10.4 mg/L) y troponina (252.5 ng/L), asociado a albúmina baja (22 g/L). En ninguna de las muestras de lavado broncoalveolar o nasofaríngeo realizadas a los pacientes se detectó SARS-CoV-2 y en un caso se constató adenovirus y enterovirus. Sin embargo, cuatro niños habían tenido exposición familiar a la COVID-19 y en 2 se constató SARS-CoV-2 *a posteriori*, uno de los cuales falleció.

El 17 de mayo de 2020 Belhadjer et al.¹⁴ publicaron una serie francesa de 35 niños, con una media de edad de 10 años (2-16 años), de los cuales el 88% eran positivos a SARS-CoV-2. En el 28% constataban comorbilidades (asma y sobrepeso). El espectro clínico consistía en fiebre superior a 4 días y astenia (100%), disfunción ventricular izquierda (100%, con fracción de eyección ventricular izquierda inferior al 30% en un tercio) (shock 68%; requirieron soporte inotrópico 80% y ECMO VA 28.6%; dilatación coronaria 17%; pericarditis 8%), conjuntivitis bulbar (89%), afectación digestiva (80%) (náuseas y diarrea 83%; con 2 pacientes que precisaron laparoscopia exploratoria -5.7%- por sospecha de apendicitis, no confirmándose y observándose adenitis mesentérica en el acto quirúrgico), linfadenopatía cervical y mesentérica (60%), exantema cutáneo (57%), labios rojos y agrietados (54%), signos respiratorios (34%) y signos neurológicos (31%). Destacar que solo el 34% manifestaban signos respiratorios con una alta presencia de síntomas digestivos (80%) y en todos los casos compromiso cardiaco. Los marcadores inflamatorios eran sugestivos de una "tormenta" de citocinas (valores altos de Interleucina 6 con una media de 135 pg/mL) y de activación de macrófagos (elevación del dímero-D con una media de 5284 ng/mL). Todos los pacientes recibieron

gammaglobulinas endovenosas y, un tercio, corticoides. Ninguno falleció. El 71% recobró la función ventricular izquierda.

Estos cuadros son de muy rara presentación y en la gran mayoría han respondido positivamente a las medidas terapéuticas, con fallecimientos aislados.

De otra parte, Verdonil et al.¹⁹ refirieron que en la provincia de Bergamo de Italia, intensamente afectada por la COVID-19, se constató durante la pandemia una incidencia de 10 casos al mes de enfermedad de Kawasaki en comparación a la cifra de 0,3 casos al mes de los últimos cinco años, por lo que se vió multiplicada la misma por 30. Estos pacientes durante la pandemia tenían mayor edad, mayor proporción de afectación cardiaca y del síndrome de activación macrofágica, con una mayor incidencia de formas graves.

La OMS ha propuesto unos criterios diagnósticos para este cuadro que se exponen en la tabla 2²⁰.

Agradecimientos

Expresar nuestro agradecimiento a la Dra. Concepción Gago García por la elaboración de la figura 1.

Bibliografía

1. Ministerio de Sanidad. Enfermedad por coronavirus, COVID-19. Actualización, 2 de junio 2020. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/en/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos.htm>
2. Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W et al. Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of COVID-19. *Viruses* 2020; 12: 372
3. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh C-L, Abiona O et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science* 2020; 367:1260-1263
4. Yan R, Zhang Y, Li Y, Xia L, Guo Y, Zhou Q. Structural Basis for the Recognition of SARS-CoV-2 by Full-Length Human ACE2. *Science* 2020; 367:1444-1448

Tabla 2. Síndrome multisistémico inflamatorio en niños y adolescentes (MIS-C) temporalmente relacionados con la COVID-19. Criterios de la OMS²⁰

Niños o adolescentes entre 0-19 años de edad con fiebre \geq 3 días

Y dos de los siguientes:

1. Rash o conjuntivitis no purulenta bilateral o signos de inflamación muco-cutánea (oral, manos o pies)
2. Hipotensión o shock
3. Presencia de disfunción miocárdica, pericarditis, valvulitis o anomalías miocárdicas (incluyendo hallazgos ecocardiográficos o elevación del ratio Troponina / NT-proBNP)
4. Evidencia de coagulopatía (por TP, TPT, elevación del dímero-D)
5. Problemas gastrointestinales agudos (diarrea, vómitos o dolor abdominal).

Y

Elevación de marcadores de inflamación como VSG, PCR o procalcitonina

Y

Ausencia de otras causas microbianas de inflamación, incluyendo sepsis bacteriana y síndrome de shock estreptocócico o estafilocócico

Y

Evidencia de COVID-19 (PCR, test antigénico o serología positiva) o contacto con pacientes afectados de COVID-19



5. Zang R, Gomez Castro MF, McCune BT, Zeng Q, Rothlauf PW, Sonnek NM. TM-PRSS2 and TMPRSS4 Promote SARS-CoV-2 infection of human small intestinal enterocytes. *Sci Immunol* 2020; 5:eabc3582
6. Zhang H, Li HB, Lyu JR, Lei XM, Li W, Wu G et al. Specific ACE2 expression in small intestinal enterocytes may cause gastrointestinal symptoms and injury after 2019-nCoV infection. *Int J Infect Dis* 2020; 96:19-24
7. Matthai J, Shanmugam N, Sobhan P. Coronavirus Disease (COVID-19) and the gastrointestinal system in children. *Indian Pediatr* 2020; 57:533-535
8. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang Ch et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress Syndrome. *Lancet Respir Med* 2020; 8:420-422
9. Cheung KS, Hung IFN, Chan PPY, Lung KC, Tso E, Liu R et al. Gastrointestinal manifestations of SARS-CoV-2 infection and virus load in fecal samples from a Hong Kong cohort: Systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2020; S0016-5085(20)30448-0
10. Parri N, Lenge M, Buonsenso D. Coronavirus Infection in Pediatric Emergency Departments (CONFIDENCE) Research Group. Children with Covid-19 in Pediatric Emergency Departments in Italy. *N Engl J Med* 2020; NEJMc2007617
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* 2020; 395:497-506
12. Pan L, Mu M, Yang P, Sun Y, Wang R, Yan J et al. Clinical characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: A descriptive, cross-Sectional, multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2020; 115:766-773
13. Wan Y, Li J, Shen L, Zou Y, Hou L, Zhu L et al. Enteric involvement in hospitalised patients with COVID-19 outside Wuhan. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5:534-535.
14. Belhadjer Z, Méot M, Bajolle F, Khraiche D, Legendre A, Abakka S et al. Acute heart failure in multisystem inflammatory Syndrome in children (MIS-C) in the context of global SARS-CoV-2 pandemic. *Circulation* 2020 May 17. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048360
15. Turner D, Huang Y, Martín-de-Carpi J, Aloï M, Focht G, Kang B et al. Corona Virus Disease 2019 and Paediatric Inflammatory Bowel Diseases: Global Experience and Provisional Guidance (March 2020) from the Paediatric IBD Porto Group of European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2020; 70:727-733
16. Murray KF, Gold BD, Shamir R, Agostoni C, Pierre-Alvarez R, Kolacek S et al. Coronavirus disease 2019 and the pediatric gastroenterologist. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2020; 70:720-726
17. Jones VG, Mills M, Suarez D, Hogan CA, Yeh D, Segal JB et al. COVID-19 and Kawasaki disease: Novel virus and novel case. *Hosp Pediatr* 2020; 10:537-540
18. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyper-inflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet* 2020; 395:1607-1608
19. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: An observational cohort study. *Lancet* 2020; 395:1771-1778
20. WHO. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents temporally related to COVID-19. 15 de mayo 2020. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>