

Inmunidad de la mucosa gastrointestinal y COVID-19

[Tsvetelina Velikova](#) , [Violeta Snegarova](#) , [Alexander Kukov](#) , [Hristiana Batselova](#) , [Antoaneta Mihova](#) y [Radislav Nakov](#)

[Información del autor](#) [Notas del artículo](#) [Información sobre derechos de autor y licencia](#) [Descarga de responsabilidad](#)

[Ir:](#)

Abstracto

Dado que el tracto gastrointestinal también puede ser un sitio crucial de entrada o interacción del síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2), el papel del sistema inmunitario de la mucosa intestinal como defensa física e inmunológica de primera línea es fundamental. Además, la afectación y los síntomas gastrointestinales en pacientes con enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) se han relacionado con peores resultados clínicos. Esta revisión analiza datos recientes sobre las interacciones entre el virus y las células y moléculas inmunitarias en la mucosa durante la infección. Al realizar las investigaciones adecuadas, se puede establecer el papel del sistema inmunitario de las mucosas en la infección por SARS-CoV-2 en la terapia y la prevención. En línea con esto, las vacunas COVID-19 que estimulan la inmunidad de las mucosas contra el virus pueden tener más ventajas que las demás.

Palabras clave: Mucosa, Mucosa intestinal, Tejido linfóide asociado a mucosa, SARS-CoV-2, COVID-19, Inmunoglobulina A secretora, Microbiota intestinal

Consejo principal: El tracto gastrointestinal es una ruta frecuente de infección con el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2. Dadas las complejas interacciones entre el virus y el sistema inmunitario de la mucosa después de la exposición, se necesita investigación adicional para dilucidar los mecanismos y procesos inmunitarios en la mucosa intestinal. El sello distintivo de todas las respuestas inmunitarias es el reclutamiento de varias células inmunitarias, como neutrófilos, células dendríticas, macrófagos y células T en la mucosa intestinal. Sin embargo, la respuesta inflamatoria de la mucosa podría cambiar el espacio intercelular entre los enterocitos, lo que lleva a un aumento en la permeabilidad intestinal que permite que varios antígenos bacterianos y toxinas ingresen al torrente sanguíneo, lo que complica aún más el estado de enfermedad de los pacientes con enfermedad por coronavirus 2019.

[Ir:](#)

INTRODUCCIÓN

Está bien establecido que el tejido linfóide asociado a la nasofaringe (NALT) y el tejido linfóide asociado a la mucosa (MALT) son defensas de primera línea. Por lo tanto, las infecciones transmitidas por el aire comienzan penetrando en la mucosa de las vías respiratorias superiores, donde se encuentra una carga viral más alta, en comparación con la garganta. NALT participa en la inducción de la respuesta inmunitaria hacia los microorganismos al promover la diferenciación y activación de células inmunitarias como las células Th1 y Th2, células dendríticas, macrófagos, células M microplásticas residentes, células linfoides innatas, inmunoglobulina (Ig)A- células B conmutadas, así como mediadores y moléculas inmunitarios (*es decir* , beta-defensinas, galectinas, colectinas y citocinas)[[1](#)]. Lo mismo ocurre con el sistema inmunitario de la mucosa intestinal.

Por lo tanto, no sorprende que NALT ejerza un "control de puerta" en muchas infecciones que penetran en la mucosa, incluido el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2) [2]. El SARS-CoV-2 actúa de forma citopática a nivel de la mucosa al inducir lesión y muerte de las células infectadas. Eso se puede lograr mediante la piroptosis como consecuencia de la activación de los patrones moleculares asociados al daño liberado por la célula huésped (DAMP) y asociados a patógenos virales (PAMP) y la inmunidad innata junto con la secreción de muchas citocinas [interleucina (IL)-6, interferón (IFN)-gamma, MCP1 e IP-10][1]. Por otro lado, los receptores de reconocimiento de patrones y sus formas solubles están principalmente involucrados en la infección por SARS-CoV-2 [3 , 4].

Entre las moléculas inmunitarias, las colectinas tienen un papel importante en el reconocimiento de las estructuras de glucósidos del virus. Por ejemplo, la deficiencia de lectina de unión a manosa (MBL) se ha asociado con una mayor susceptibilidad a infecciones virales, incluido el SARS-CoV [5]. Además, la MBL puede inhibir la proteína S al unirse a ella e inhibir los reordenamientos estructurales de S necesarios para una infección óptima, lo que reduce la virulencia del SARS-CoV-2. Además, a medida que la expresión de MBL disminuye con el envejecimiento, los adultos mayores pueden ser más propensos a la infección debido a la falta de una respuesta innata efectiva [5].

Además, la presencia de anticuerpos IgM e IgA preexistentes naturales producidos en ausencia de cualquier antígeno proporciona la defensa de primera línea[6]. Además, algunos de los subconjuntos de anticuerpos naturales pueden reconocer antígenos del grupo sanguíneo ABO, que se expresan en muchas células epiteliales, incluido el pulmón [7]. Como los virus envueltos como el SARS-CoV-2 están altamente glicosilados, se cree que cuando los viriones se reproducen en las células epiteliales alveolares en personas con sangre del grupo A o B, esos antígenos pueden expresarse en su envoltura. Por lo tanto, se puede sugerir que los anticuerpos naturales contra los antígenos A y B pueden ser protectores[8]. Hasta ahora, los estudios han revelado que los anticuerpos anti-A pueden inhibir la unión de la proteína S a los receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) cuando las células huésped expresan el antígeno A. Las personas con sangre del grupo O tienen un riesgo reducido de infección en comparación con aquellas que tienen grupos sanguíneos que no son O, y las personas con sangre del grupo A son propensas a la enfermedad grave por coronavirus 2019 (COVID-19)[8].

[Ir:](#)

SIGNIFICADO EPIDEMIOLÓGICO DE LA PENETRACIÓN Y LA REPLICACIÓN DE LA MUCOSA PARA LA PROPAGACIÓN DEL SARS-COV-2

El COVID-19 es una enfermedad infecciosa en la que el principal modo de transmisión de su agente causal, el SARS-CoV-2, es la transferencia de microgotas de saliva entre personas en contacto cercano. Las microgotas se producen al toser, estornudar o hablar. La infección por contacto con superficies contaminadas seguido de tocarse la cara es menos común. La mayoría de las microgotas caen al suelo oa las superficies y no son efectivas a largas distancias. Los primeros 3 d después del inicio de los síntomas es cuando el paciente es más contagioso. La transmisión puede ocurrir antes de que aparezcan los síntomas. Por lo tanto, las personas asintomáticas también pueden ser contagiosas [9].

COVID-19 es una enfermedad viral transmitida por el aire. Se demostró que la penetración del SARS-CoV-2 en las vías respiratorias superiores es el primer paso de la infección, ya que se encontraron cargas virales más altas en los hisopos nasales que en los hisopos faríngeos [10 , 11]. La misma distribución que en pacientes sintomáticos se observó en

pacientes asintomáticos, lo que implica que el epitelio nasal es un portal para la infección inicial y la transmisión [12]. La nariz es un componente crítico de la inmunidad de la mucosa, ya que brinda protección en las vías respiratorias superiores. Está involucrado tanto en la protección del huésped como en la homeostasis inmune entre la microbiota comensal y los patógenos invasores. El sistema inmunitario de las mucosas es la primera línea de defensa física e inmunológica contra los patógenos invasores[13]. La evidencia actual indica que el SARS-CoV-2 ingresa al cuerpo humano principalmente a través del miembro 2 de la subfamilia de serina/proteasa transmembrana ACE2 + (TMPRSS2) + células epiteliales nasales. La respuesta inicial del huésped a este patógeno comienza en el sistema NALT[1].

[Ir:](#)

FACTORES VIRALES DEL SARS-COV-2 E IMPACTO EN LA MUCOSA

Los coronavirus son virus de ARN monocatenario de sentido positivo envueltos que son miembros de las familias *Coronaviridae*, orden Nidovirales. Hay cuatro géneros conocidos, *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus* y *Deltacoronavirus*. El SARS-CoV-2 pertenece a la familia *Coronaviridae* y al género *Betacoronavirus* [14 , 15]. Las enfermedades causadas por coronavirus comprenden síntomas que van desde enfermedades respiratorias leves como el resfriado común hasta infecciones graves que causan la muerte. Estos virus pueden infectar a humanos, mamíferos y especies de aves, incluidos animales de granja y de compañía (mascotas). Por lo tanto, representan no solo un desafío para la salud pública, sino también una preocupación veterinaria y económica. Desde principios del siglo ^{XXI}, la epidemia de SARS en 2002-2003, el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS) en 2012 y la aparición del nuevo SARS-CoV-2, son ejemplos de infecciones humanas causadas por coronavirus[16 , 17].

Los coronavirus son virus de ARN esféricos y envueltos que contienen un genoma de ARN de sentido positivo, monocatenario, no segmentado, impresionantemente grande (de 25 kb a 32 kb), que tiene el mismo sentido que el ARN mensajero (ARNm) que se encuentra en las células. El genoma codifica cuatro proteínas estructurales principales, proteínas no estructurales (NSP) y proteínas accesorias. Las proteínas estructurales, que incluyen las proteínas de espiga (S), nucleocápside (N), membrana (M) y envoltura (E), desempeñan funciones esenciales en la disposición de las partículas virales y otros aspectos del ciclo de vida viral[18]. Entre las proteínas estructurales, la más importante es la proteína S, que es necesaria para la entrada del virus, ya que se une a los receptores de las células diana e inicia la fusión con la membrana celular[19].

La proteína de punta (S) del SARS-CoV-2 es una proteína homotrimérica transmembrana glicosilada grande. Cada monómero tiene una masa molecular de alrededor de 150-200 kDa[18]. Cada subunidad de la proteína consta de dos dominios funcionalmente distintos, S1 y S2. S1 forma la parte del bulbo de la proteína espiga en la superficie del virión. S2 une las proteínas S a la membrana viral. El dominio de unión al receptor se encuentra en S1; S2 es necesario para la fusión de la membrana para permitir la entrada de células virales [20]. La ACE2 transmembrana es el receptor funcional del huésped para el SARS-CoV-2[21]. ACE2 se expresa ampliamente en las células alveolares tipo 2 ciliadas, caliciformes y productoras de surfactante de los pulmones, el endotelio intestinal, cardíaco y vascular, el riñón y el hígado [22].

Otros receptores, como DC-SIGN, L-SIGN, neuropilina-1, furina y cathepsina B y L, pueden servir como puertas de entrada del virus a la célula. En conjunto, los hallazgos brindan una

posible explicación de la aparición de complicaciones de COVID-19 en órganos que expresan esos receptores. La unión de la proteína S al receptor ACE2 del huésped por sí sola no es suficiente para la fusión viral. La proteína espiga debe ser escindida por las serina proteasas de la superficie celular en sitios específicos (límite S1/S2 y S2'), liberando el dominio S1, que posteriormente activa el dominio S2, lo que lleva a la fusión de las membranas celulares virales [23]. Las serina proteasas de la superficie de la célula huésped que se ha demostrado que escinden las proteínas S incluyen, entre otras, TMPRSS2, furina y tripsina. Tanto ACE2 como TMPRSS2 (también furina) se expresan en gran medida en el tracto gastrointestinal (GI), en particular en las células epiteliales intestinales [24]. El sitio de entrada principal del SARS-CoV-2 son las células pulmonares del huésped. Sin embargo, la IG también puede ser un sitio crucial de entrada o interacción. Las partículas virales de SARS-CoV-2 se liberan preferentemente de forma apical y no en la base de las células de las vías respiratorias. Por lo tanto, el virus del SARS liberado puede eliminarse mediante depuración mucociliar con acceso al GI a través de la exposición luminal. Además, la aparición temprana de síntomas gastrointestinales como náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea en casi el 30 % de los pacientes con COVID-19 respalda esta hipótesis.

Factores virales del SARS-CoV-2 y respuesta inmune innata del huésped

Después de la fusión con la membrana celular, el genoma viral se libera en el citoplasma de la célula huésped y se produce el proceso altamente controlado de replicación y transcripción del ARN viral [23]. El virus interactúa con los compartimentos celulares y las proteínas para producir sus ARN y proteínas. Se ha demostrado que algunas proteínas virales influyen en procesos críticos de la célula huésped, como la apoptosis, la necrosis, la inmunidad innata y otros. Se demostró que una de las proteínas estructurales, la proteína de la nucleocápside (N), a pesar de su papel central en la unión al genoma del ARN viral, inhibe la producción y la señalización de IFN tipo I. Estudios recientes proporcionan evidencia de que NSP1 (participa en la degradación del ARNm de la célula huésped y en la inhibición de la traducción [25]. Por lo tanto, la traducción de proteínas celulares vitales, incluido el IFN tipo I, se detiene, lo que permite que el ARN viral se traduzca de manera efectiva [26]. Esa puede ser la razón por la que NSP1 se escinde y activa inmediatamente después de la producción del polipéptido pp1a.

Las proteasas virales PLpro y Mpro (3CLpro) son necesarias para la escisión proteolítica de las poliproteínas (pp1a y pp1ab) [20]. Además, se ha demostrado que las proteasas juegan un papel en la inhibición de la señalización de IFN tipo I. PLpro es responsable de solo unos pocos eventos de escisión en pp1a, pero también puede actuar como deubiquitinasa y deISGylating (eliminación del gen 15 estimulado por IFN de las proteínas), que son actividades enzimáticas que conducen a la evasión y los pasos iniciales de la respuesta antiviral. [27 , 28].

Durante la replicación y transcripción del ARN viral, se producen varios PAMP en forma de intermediarios de ARN de doble cadena. Se ha sugerido que algunas de las proteínas virales (*es decir* , E, N, NSP) están involucradas en la formación de membranas contorneadas y vesículas de doble membrana para crear un microambiente protector para la replicación del ARN genómico y la transcripción de los ARNm subgenómicos [23]. Además, los PAMP son reconocidos por receptores tipo Toll endosómicos (TLR 3, 7, 8) o PRR de ARN citoplasmático, como el gen I inducible por ácido retinoico (RIG-I) y la proteína 5 asociada a la diferenciación de melanoma (MDA5). La función adecuada de los TLR, RIG-I y MDA-5 es crucial para la supervivencia de la célula huésped, ya que los receptores proporcionan una defensa de primera línea contra las infecciones [29 -31]. La

unión del genoma viral a los receptores, especialmente a los TLR, da lugar a vías de señalización de la respuesta inmunitaria innata. En los leucocitos (p. ej., células dendríticas, macrófagos, células asesinas naturales, células T del sistema inmunitario adaptativo y células B), la interacción con el ARN viral desencadena respuestas inmunitarias innatas y el desarrollo de inmunidad específica de antígeno adquirida[31]. El sistema inmunitario innato detecta los materiales virales extraños que posiblemente sean patógenos, lo que inicia la señalización posterior al núcleo y, a su vez, promueve la expresión de IFN de tipo I y III y otras citoquinas proinflamatorias. Una vez activados, los IFN inducen una cascada de eventos celulares y moleculares que conducen a la supresión de la replicación viral y la reducción del número de células infectadas. Muchas proteínas virales influyen en la vía de señalización de IFN, lo que proporciona un entorno favorable para el desarrollo del virus. PLpro, NSP1, ORF3b (una proteína accesoria viral) y N inhiben dos proteínas (IRF3 e IRF7) requeridas para la transcripción de INF, inhibiendo así los primeros pasos en la respuesta inmune innata contra el virus[29 - 31]. ORF3a y ORF3b son proteínas virales que inducen la muerte celular necrótica independiente de caspasa e inician una cascada inflamatoria a través de la activación del inflamasoma NLRP3 [32].

Cabe señalar que la necroptosis y la piroptosis son mecanismos altamente inflamatorios de muerte celular que conducen a una mayor secreción de citocinas y quimiocinas proinflamatorias, lo que contribuye a un mayor daño tisular. Varios estudios han encontrado que la expresión de proteínas N, E, M, ORF3a, ORF3b, ORF7a, ORF8a u ORF9b en varias líneas celulares desencadenó la apoptosis a través de la liberación de citocromo C y vías dependientes de caspasa. La apoptosis es una forma de muerte celular no inflamatoria que a menudo sirve como respuesta del huésped durante la infección viral. Por el momento, aún no está claro cuál es el papel exacto de la muerte celular inducida por el SARS-CoV-2. Puede ser una estrategia de salida para aumentar la propagación viral, una forma de evasión inmune o simplemente un efecto indirecto de la replicación viral en el ciclo de la célula huésped [23].

El análisis del proteoma del SARS-CoV-2 ha demostrado que las proteínas virales interactúan con más de 300 proteínas de la célula huésped, lo que lleva a la degradación del ARNm celular, inhibición de la traducción, inhibición de la producción y señalización de IFN, inducción de apoptosis y necrosis, y otras actividades. El sello distintivo de todas estas funciones es una evasión de las respuestas inmunitarias innatas del huésped que podrían facilitar la propagación viral a las células cercanas. Los cambios en los enterocitos infectados podrían resultar en el reclutamiento de neutrófilos, células dendríticas, macrófagos y células T en la mucosa intestinal. La respuesta inflamatoria de la mucosa podría cambiar el espacio intercelular entre los enterocitos, lo que lleva a un aumento de la permeabilidad intestinal que brinda una oportunidad para que los antígenos bacterianos y las toxinas ingresen al torrente sanguíneo y compliquen aún más el estado de la enfermedad de los pacientes con COVID-19.

[Ir:](#)

SARS-COV-2 E INMUNIDAD MUCOSA DEL GI

Una respuesta inmunitaria adaptativa eficaz y poderosa sigue a la respuesta innata antiviral temprana en la mucosa. La expansión de las células T auxiliares CD4+, las células T citotóxicas CD8+ y las células plasmáticas simultáneamente con la respuesta inmunitaria innata en curso es fundamental para la eliminación del virus[33]. Sin embargo, muchos factores pueden alterar la respuesta inmune y el control del ciclo de replicación viral. Factores externos como el tabaquismo, los contaminantes, la temperatura, la

humedad y factores internos como la edad y la genética afectan negativamente la respuesta efectiva al SARS-CoV-2. Además, los defectos en la respuesta inmunitaria frente al virus, como niveles reducidos de MBL y anticuerpos naturales, autoanticuerpos anti-IFN y células CD8+ citotóxicas dañadas, pueden provocar una infección grave debido a la falta de un control eficaz de la replicación viral y la propagación de la enfermedad. Propagación de la vía aérea superior a la inferior. Simultáneamente, una gran liberación de citoquinas proinflamatorias y el reclutamiento de neutrófilos, macrófagos y otros tipos de células contribuyen a la inflamación sistémica descontrolada y la tormenta de citoquinas [33].

Debemos mencionar la gruesa capa de moco en las superficies de las mucosas respiratorias, gastrointestinales y reproductivas en la mayoría de los mamíferos que contribuye a la defensa de primera línea contra diversas infecciones. Muchos estudios han informado sobre el papel esencial que desempeñan las mucinas en las enfermedades infecciosas, incluida la COVID-19 [34 , 35]. Además, los glicanos son moléculas complejas de glicanos que desempeñan un papel fundamental en la comunicación entre las células, incluida la adhesión. El dominio N-terminal extracelular y el dominio C-terminal intracelular experimentan cambios bioquímicos durante las infecciones bacterianas, virales y parasitarias al influir directamente en las respuestas proinflamatorias y antiinflamatorias [36]. Las mucinas detectan ligandos de origen patógeno y transmiten la información aguas abajo activando vías inmunomoduladoras. Actualmente, se han documentado 22 genes para mucinas unidas a la membrana y secretoras en humanos. Datos recientes sugieren que pueden ser una entrada y/o salida para el SARS-CoV-2 [36]. Además, se demostró que los niveles de mucina en el líquido de lavado broncoalveolar se correlacionan con los niveles de citocinas, lo que predice la magnitud de la inflamación (*es decir* , tormenta de citocinas), el sello distintivo de la COVID-19 grave y el síndrome de enfermedad respiratoria aguda (SDRA). El pronóstico y la respuesta a la terapia también fueron influenciados por los niveles de mucina [34].

Como el virus puede ingresar a través de la mucosa de la boca o la superficie conjuntival del ojo, una excelente respuesta del sistema inmunitario comenzaría con células y moléculas inmunitarias preparadas y activadas, incluidas la IgA secretora y la SIgA, y luego se propagaría a través de toda la mucosa. Además, el tejido linfóide asociado a los bronquios podría contribuir a una mayor resistencia a la COVID-19 en niños, adolescentes y jóvenes en comparación con los adultos mayores [37]. Se debe prestar especial atención a SIgA, que desempeña un papel eficaz en la protección contra diversos patógenos mediante la neutralización, la inhibición de la adherencia y la aglutinación. Como la SIgA no activa la vía clásica de la cascada del complemento, es más antiinflamatoria que proinflamatoria [38]. Además, la IgA puede inhibir el complemento activado por anticuerpos IgM o IgG. Se ha demostrado que la respuesta inmune de la mucosa con participación de SIgA comienza alrededor de 6-10 días después de la infección por SARS-CoV-2, con la expresión de los receptores de alojamiento de la mucosa de la integrina $\alpha 4\beta 7$ y la diferenciación terminal de las células B en células plasmáticas secretoras de pIgA en NALT [39]. También se han informado anticuerpos IgA séricos y salivales contra la proteína espiga del SARS-Cov-2 [40]. Además, se ha demostrado que la IgA salival persiste durante al menos 3 meses. De hecho, se encontró que los anticuerpos IgA contra el SARS-CoV-2 eran más altos en los fluidos de la mucosa nasal, las lágrimas y la saliva de los sujetos infectados [41 , 42], los plasmablastos con cambio de IgA que portan el receptor CCR10 de quimiocinas en la mucosa aumentaron en la sangre periférica de sujetos infectados con SARS-CoV-2 [42]. Por lo tanto, ahora tenemos más datos sobre la producción de anticuerpos IgA en respuesta a la infección por SARS-CoV-2.

Además de MALT, también se describieron células T invariantes asociadas a la mucosa. Comprenden células T de tipo innato (*por ejemplo* , células T asesinas naturales invariantes, células linfoides innatas y células T $\gamma\delta$) involucradas en la inmunidad antiviral de la mucosa pulmonar y la protección y reparación de tejidos después de resolver la infección [43]. Pearson *et al* [44] se centraron en las respuestas locales de la mucosa durante la infección viral, particularmente con el SARS-CoV-2 tanto en los pulmones como en el intestino. Descubrieron que la IL-33 y la IL-8 aumentaron en muestras fecales de pacientes con COVID-19 debido a la afectación intestinal[44 , 45]. Simultáneamente, se encontró que las citocinas como IL-1b, factor de necrosis tumoral alfa e IL-6 disminuyeron. La IL-7, una citocina fundamental para el desarrollo y la supervivencia de las células T, también aumentó durante la infección gastrointestinal [46]. Además de las otras células T en la mucosa intestinal durante la infección por COVID-19, también se ha observado una función efectora mejorada de las células Th17[47]. Al secretar muchas citocinas, contribuyen en gran medida a la lesión pulmonar aguda que se observa en los casos graves de COVID-19. Sin embargo, es necesario dilucidar su papel en la infección por SARS-CoV-2 de las mucosas.

Teniendo en cuenta la ruta de infección y la relativa independencia de las respuestas inmunitarias sistémicas y de la mucosa, se puede sugerir que las investigaciones apropiadas pueden establecer el papel del sistema inmunitario de la mucosa en la infección por SARS-CoV-2 para la terapia y la prevención. En línea con esto, las vacunas intranasales contra el COVID-19 son una esperanza adicional para promover la inmunidad de las mucosas contra el virus, una ventaja aparente de otras vacunas nasales (*es decir* , contra la influenza)[48]. Además, las ventajas de tales vacunas, incluida la generación de anticuerpos mucosos (SIgA) y circulantes (IgG e IgA) y las respuestas de células T efectoras y de memoria específicas del SARS, no se han visto en las vacunas convencionales [49].

Se especula que los anticuerpos anti-SIgA pueden neutralizar y eliminar el SARS-CoV-2 en la mucosa sin consecuencias inflamatorias. Además, la prueba de anticuerpos IgA en muestras nasales y de saliva podría indicar la presencia de respuestas inmunitarias en las mucosas contra el SARS-CoV-2. Además, la IgA sérica es distinta de los dímeros IgA + secretados localmente en las células plasmáticas de la lámina propia de los tejidos mucosos [50]. La interacción entre el virus y el sistema inmunológico de la mucosa se muestra en la Figura [Figura 11](#).

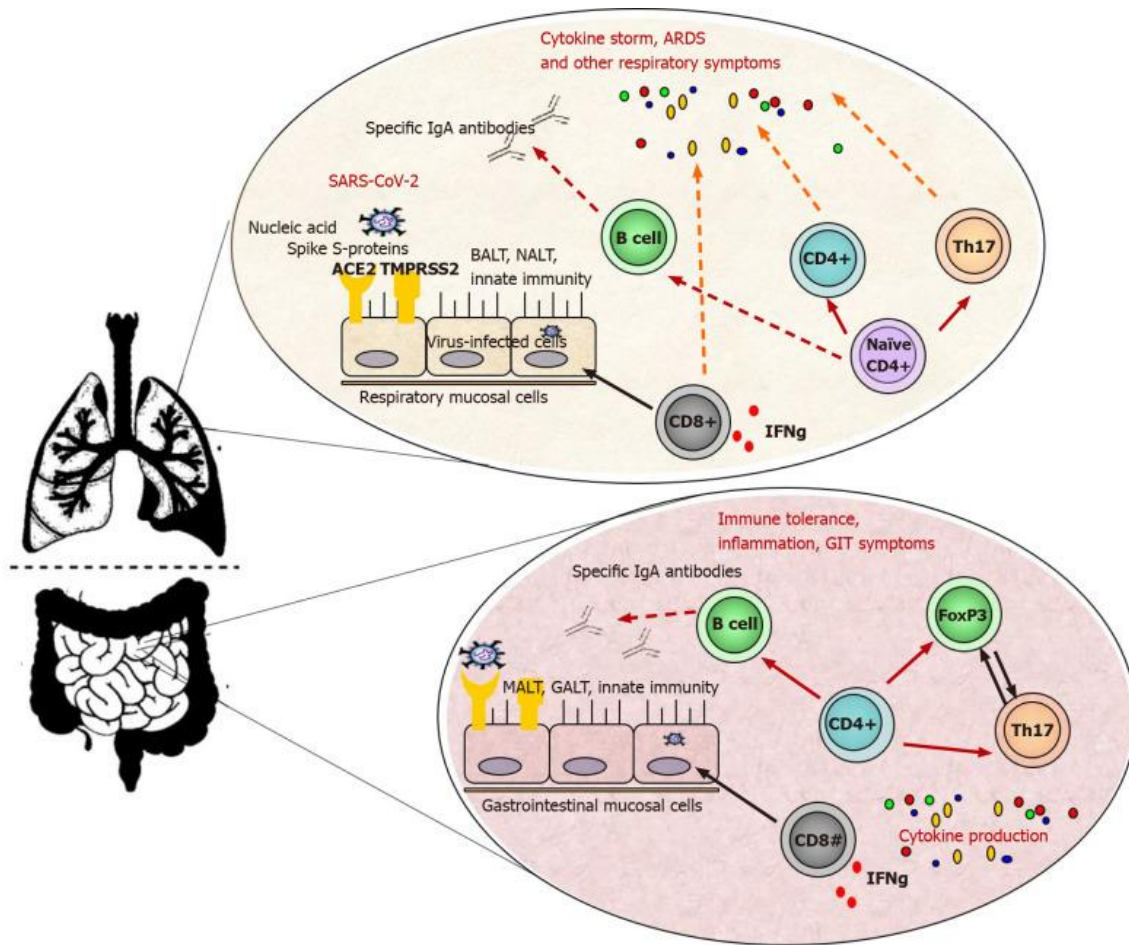


Figura 1

El tejido linfoide asociado a mucosas, bronquios y nasales es la primera línea de defensa. Las infecciones transmitidas por el aire suelen penetrar en la mucosa de las vías respiratorias superiores, donde se encuentra una mayor carga viral. El tejido linfoide asociado a la nasofaringe participa en la inducción de la respuesta inmunitaria contra los microorganismos mediante la promoción de la diferenciación y activación de células inmunitarias como las células Th1 y Th2, células dendríticas, macrófagos, células M residentes en micropliegues, células linfoides innatas, inmunoglobulina (Células B con cambio de Ig)A, así como moléculas y mediadores inmunitarios (*es decir*, beta-defensinas, galectinas, colectinas, citoquinas). También se observan procesos inmunológicos similares en la mucosa intestinal. Sin embargo, la expansión de las células T auxiliares CD4+, las células T citotóxicas CD8+ y las células plasmáticas simultáneamente con la respuesta inmunitaria innata en curso es fundamental para la eliminación del virus. Además, la IgA secretora específica (SIgA) desempeña un papel eficaz en la protección contra el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo mediante la neutralización, la inhibición de la adherencia y la aglutinación. Además, SIgA no activa la vía clásica de la cascada del complemento y, por lo tanto, tiene una mayor actividad antiinflamatoria que proinflamatoria. El sistema inmunitario innato y algunos receptores innatos (PAMPS, DAMPS) no se muestran para simplificar la figura. ACE2: enzima convertidora de angiotensina 2; ARDS: Síndrome de dificultad respiratoria aguda; BALTO: Tejido linfoide asociado a bronquios; GALT: tejidos linfoides asociados al intestino; TGI: Tracto gastrointestinal. IFN: interferón; Ig: Inmunoglobulina; MALT: tejido linfoide asociado a mucosas; NALT: tejido linfoide asociado a la nasofaringe; SARS-CoV-2: síndrome

respiratorio agudo severo coronavirus 2; TMPRSS2: miembro 2 de la subfamilia de serina/proteasa transmembrana.

[Ir:](#)

COMPROMISO GASTROINTESTINAL DURANTE LA INFECCIÓN POR SARS-COV-2

Junto con sus otras funciones, ACE2 participa en la absorción de aminoácidos en las células epiteliales intestinales, la expresión de péptidos antimicrobianos y la ecología del microbioma intestinal [21 , 51]. Como se indicó anteriormente, ACE2 se expresa en casi todos los órganos humanos, pero en diversos grados. Se ha detectado replicación activa del virus SARS-CoV-2 en enterocitos del intestino delgado aislados de muestras fecales[52]. Otros estudios mostraron que la glicoproteína del pico del SARS-CoV-2 tenía una afinidad de unión a ACE2 de 10 a 20 veces mayor en comparación con el SARS-CoV[53]. ACE2 se expresa en gran medida en el GI[11] y, además del intestino delgado, ACE2 también se expresa en gran medida en el páncreas[54]. Estudios recientes de expresión de ARNm de una sola célula encontraron una expresión enriquecida de ACE2 y TMPRSS2 en enterocitos y células productoras de moco [11 , 55].

Las actividades fisiológicas de ACE2 incluyen la absorción de nutrientes de los alimentos digeridos. También mantiene el equilibrio osmótico y de electrolitos en el epitelio de revestimiento GI mediante la regulación de los transportadores de glucosa y aminoácidos dependientes de sodio en el borde en cepillo de los enterocitos [51]. La diarrea infecciosa y los trastornos de malabsorción que resultan de la infección por SARS-CoV-2 pueden explicarse desde un punto de vista fisiopatológico por la desregulación de los transportadores de iones intestinales [56]. Los estudios también sugieren que la desregulación de estos transportadores provoca inflamación y síntomas gastrointestinales [57]. Se sabe que ocurre un mecanismo similar de expresión mejorada de ACE2 en pacientes con enfermedad del intestino irritable que presentan síntomas similares a los de los pacientes con SARS-CoV-2[58]. Las células gastrointestinales son sitios potenciales para la replicación del virus SARS-CoV-2 debido a la expresión enriquecida de los receptores ACE2 en las glándulas mucosas y los enterocitos [53]. Un estudio que utilizó una cepa recombinante de SARS-CoV-2 confirmó in situ que el virus podría infectar y replicarse potencialmente en el tejido intestinal humano [52]. Una vez que el virus ingresa a las células gastrointestinales, puede replicarse allí, y la lesión celular mediada por la toxina viral puede causar síntomas similares a los de la gastroenteritis, que incluyen diarrea, náuseas, vómitos y dolor abdominal [59].

La infección causada por SARS-CoV-2 a menudo se asocia con una respuesta respiratoria típica y síntomas gastrointestinales prevalentes. Los receptores ACE2 en el GI juegan un papel vital en la génesis de los síntomas gastrointestinales. El mecanismo subyacente a los síntomas gastrointestinales puede involucrar daño a la barrera mucosa intestinal y promover la producción de factores inflamatorios [60]. Los estudios muestran que la incidencia de síntomas gastrointestinales en la infección por SARS-CoV-2 y MERS-CoV es superior al 20 %[61]. Los síntomas gastrointestinales pueden incluir vómitos, diarrea o dolor abdominal en las primeras fases de la enfermedad[62]. La causa de los síntomas es una alteración de la permeabilidad intestinal y disfunción de enterocitos[63]. Uno de los primeros estudios de COVID-19 incluyó a 204 pacientes de Wuhan, China, infectados con el virus con síntomas respiratorios típicos, muchos de los cuales también mostraron síntomas gastrointestinales, más comúnmente diarrea. Los pacientes con síntomas digestivos tienen una peor evolución clínica y una estancia hospitalaria más prolongada que los pacientes que no presentan estos síntomas[64].

Aunque la fisiopatología subyacente de la afectación gastrointestinal de la infección por SARS-CoV-2 no se comprende por completo, se observa cierta pérdida de la integridad de la barrera intestinal y de los microbios intestinales. Una interrupción de la integridad de la barrera intestinal activa las células inmunitarias innatas y adaptativas, que a su vez liberan citoquinas proinflamatorias en el sistema circulatorio, lo que lleva a una inflamación sistémica [65]. Una prueba de que el SARS-CoV-2 provoca una respuesta inflamatoria en el intestino son los niveles elevados de calprotectina fecal en pacientes infectados con el virus[66]. Los investigadores sugieren que la medición de las concentraciones de calprotectina puede desempeñar un papel en el seguimiento de pacientes infectados con SARS-CoV-2. En pacientes con diarrea como síntoma, las concentraciones de calprotectina están elevadas y se han informado niveles séricos más altos de IL-6. Es posible que la interrupción de la microbiota intestinal pueda ser causada por la entrada de células inflamatorias, incluidos neutrófilos y linfocitos, en la mucosa intestinal [67]. Los estudios muestran que el 34% de los pacientes con COVID-19 tienen síntomas digestivos, siendo la anorexia y la diarrea los síntomas más comunes en los adultos, mientras que los vómitos son más comunes en los niños[68]. Los pacientes con COVID-19 grave tienen una mayor incidencia de síntomas gastrointestinales, como diarrea y dolor abdominal, en comparación con los pacientes con una forma leve del virus[69]. Náuseas y/o vómitos, diarrea y pérdida de apetito son los tres síntomas más comunes del sistema digestivo. Su prevalencia general es de alrededor del 15% en las infecciones por SARS-CoV-2 según un estudio sistemático reciente y un metanálisis en el que participaron 6686 pacientes con manifestaciones gastrointestinales. El mismo estudio también informó una pérdida de apetito, que oscila entre el 1 % y el 79 %[69]. El análisis mostró que el síntoma más común fue la anorexia (26,8%), pero el mecanismo sigue sin estar claro. La presunción es que las disfunciones gustativas y olfativas ampliamente difundidas desempeñaron un papel[70.]. También se ha informado lesión hepática en algunos pacientes, con una incidencia de 39,6% a 43,4%. Las elevaciones que se encuentran con más frecuencia son la alanina aminotransferasa y la aspartato aminotransferasa, así como la hipoalbuminemia[71.].

[Ir:](#)

MICROBIOTA INTESTINAL Y COVID-19

La microbiota intestinal consta de 10^{14} microorganismos residentes, que incluyen bacterias, virus, arqueas y hongos [72]. Principalmente, las bacterias intestinales en personas sanas están dominadas por cuatro filos Actinobacteria , Proteobacteria , Firmicutes y Bacteroidetes[73]. La microbiota intestinal tiene un papel validado en la salud a través de sus acciones protectoras, tróficas y metabólicas[73]. La pérdida de bacterias comensales sanas y el crecimiento excesivo de microbios patógenos se describen como disbiosis y enfermedad crítica. La disbiosis está relacionada con una mayor susceptibilidad a la sepsis, falla multiorgánica e infecciones nosocomiales. 74]. El desarrollo de alteraciones de la microbiota intestinal en COVID-19 depende de la aparición de SARS-CoV-2, la farmacoterapia de COVID-19 y los síntomas gastrointestinales asociados a la enfermedad [75 , 76].

En un estudio reciente, Xu *et al* [76] describieron una disminución de géneros beneficiosos, como *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* , en algunos pacientes con COVID-19. En otro estudio, Zuo *et al* [77] investigaron la microbiota intestinal en 15 pacientes con SARS-CoV-2 tomando muestras fecales 2 o 3 veces durante su estadía en el hospital. Encontraron bacterias comensales reducidas (*Faecalibacterium prausnitzii* , *Eubacterium ventriosum* , *Roseburia* y taxones de *Rachnospiraceae*) y una

mayor cantidad de patógenos oportunistas (*Actinomyces viscosus* , *Clostridium hathewayi* y *Bacteroides nordii*). Además, la abundancia de *Clostridium ramosum* , *Coprobacillus* y *Clostridium hathewayi* se asoció con la gravedad de la COVID-19 [78]. Otro estudio interesante señaló que los pacientes con COVID-19 tenían una diversidad microbiana significativamente reducida, una mayor abundancia de bacterias oportunistas (*Streptococcus*, *Rothia*, *Veillonella* y *Actinomyces*) y una mayor abundancia de microbios beneficiosos. Además, mostró que la firma microbiana en los pacientes era diferente de aquellos con influenza A y en controles sanos [78]. En resumen, la microbiota intestinal en pacientes infectados con SARS-CoV-2 se modifica por la reducción de microbios comensales, la pérdida de diversidad bacteriana y el aumento de patógenos oportunistas.

Las terapias farmacológicas utilizadas para tratar la COVID-19 contribuyen a las alteraciones de la microbiota intestinal. Una variedad de medicamentos utilizados para tratar el COVID-19. Entre ellos se encuentran el fosfato de cloroquina, lopinavir, ritonavir y remdesivir. En casos de neumonía también se administran antibióticos de amplio espectro [79]. Los antibióticos son modificadores bien conocidos de la microbiota intestinal, e incluso si el uso a corto plazo puede reducir la diversidad microbiana y causar disbiosis [80]. Angelakis *et al* [81] demostraron que las alteraciones de la microbiota intestinal se asociaron con el uso prolongado de doxiciclina e hidroxicloroquina, lo que provocó una disminución significativa de las cantidades de Bacteroidetes, Firmicutes y *Lactobacillus*. Dichos cambios también pueden ocurrir en pacientes con COVID-19, causando disbiosis intestinal. Por lo tanto, pueden causar el desarrollo de enfermedades relacionadas con la disbiosis intestinal incluso después de la mejora de la infección por COVID-19. En consecuencia, se sugiere analizar muestras de heces tomadas de pacientes recuperados al menos 35 días después de la eliminación del virus de las vías respiratorias. Antes de los 35 días, el SARS-CoV-2 aún puede detectarse en las heces [82]. También se recomienda examinar la composición y la actividad de la microbiota intestinal para describir su equilibrio.

[Ir:](#)

CONCLUSIÓN

Como el virus puede entrar a través de la mucosa de la boca, se espera que la respuesta inmunitaria desencadenada que se produce en algún lugar de la mucosa se extienda por toda la mucosa. Esto es especialmente válido para el GI, que también puede ser un sitio crucial de entrada o interacción de la infección por SARS-CoV-2, lo que lleva a una activación inmunitaria compleja, síntomas digestivos, microbioma alterado, desarrollo de complicaciones y, finalmente, a una infección grave por COVID-19 y desenlace fatal. Sin embargo, el papel del sistema inmunitario de la mucosa intestinal como primera línea de defensa física e inmunológica es fundamental. Al realizar las investigaciones adecuadas, se puede establecer el papel del sistema inmunitario de las mucosas en la infección por SARS-CoV-2 para la terapia y la prevención. En línea con eso,

[Ir:](#)

notas al pie

Declaración de conflicto de intereses: Los autores declaran que no tienen intereses en conflicto.

Fuente del manuscrito: manuscrito invitado

Revisión por pares iniciada: 3 de marzo de 2021

Primera decisión: 17 de abril de 2021

Artículo en prensa: 12 de julio de 2021

Tipo de especialidad: Gastroenterología y hepatología

País/Territorio de origen: Bulgaria

Clasificación de la calidad científica del informe de revisión por pares

Calificación A (Excelente): 0

Calificación B (Muy buena): B

Calificación C (Bueno): 0

Grado D (Aceptable): 0

Calificación E (Mala): 0

P-Revisor: Lakshin G S-Editor: Gao CC L-Editor: Filipodia P-Editor: Liu JH

[Ir:](#)

Información del colaborador

Tsvetelina Velikova, Departamento de Inmunología Clínica, Hospital Universitario Lozenetz, Facultad de Medicina, Universidad de Sofía, St. Kliment Ohridski, Sofía 1407, Bulgaria. gb.aifos-um.cafdem@avokilevst.

Violeta Snegarova, Clínica de Enfermedades Internas, Hospital Naval – Varna, Academia Médica Militar, Facultad de Medicina, Universidad de Medicina, Varna 9000, Bulgaria.

Alexander Kukov, Departamento de Inmunología Clínica, Hospital Universitario Lozenetz, Facultad de Medicina, Universidad de Sofía, St. Kliment Ohridski, Sofía 1407, Bulgaria.

Hristiana Batselova, Departamento de Epidemiología y Medicina de Desastres, Universidad de Medicina, Plovdiv, Hospital Universitario "St George", Plovdiv 6000, Bulgaria.

Antoaneta Mihova, Departamento de Inmunología Clínica, Hospital Universitario Lozenetz, Facultad de Medicina, Universidad de Sofía, St. Kliment Ohridski, Sofía 1407, Bulgaria.

Radislav Nakov, Clínica de Gastroenterología, Hospital Universitario Tsaritsa Joanna, Universidad Médica de Sofía, Sofía 1527, Bulgaria.

[Ir:](#)

Referencias

1. Gallo O, Locatello LG, Mazzone A, Novelli L, Annunziato F. El papel central del microambiente nasal en la transmisión, modulación y progresión clínica de la infección por SARS-CoV-2. *inmunol. de mucosas*. 2021; **14** :305–316. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

2. Lehtinen MJ, Hibberd AA, Männikkö S, Yeung N, Kauko T, Forssten S, Lehtoranta L, Lahtinen SJ, Stahl B, Lyra A, Turner RB. Los grupos de microbiota nasal se asocian con la respuesta inflamatoria, la carga viral y la gravedad de los síntomas en el desafío

experimental con rinovirus. Representante científico 2018; **8** :11411. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

3. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, Liu S, Zhao P, Liu H, Zhu L, Tai Y, Bai C, Gao T, Song J, Xia P, Dong J, Zhao J, Wang FS. Hallazgos patológicos de COVID-19 asociados con síndrome de dificultad respiratoria aguda. *Lanceta Respir Med*. 2020; **8** :420–422. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

4. Matricardi PM, Dal Negro RW, Nisini R. El primer modelo inmunológico holístico de COVID-19: implicaciones para la prevención, el diagnóstico y las medidas de salud pública. *Pediatr Allergy Immunol*. 2020; **31** :454–470. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

5. Zhou Y, Lu K, Pfefferle S, Bertram S, Glowacka I, Drosten C, Pöhlmann S, Simmons G. Un solo sitio de glicosilación ligado a asparagina de la glicoproteína del pico del coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo facilita la inhibición por la lectina de unión a manosa a través de múltiples mecanismos. *J Virol*. 2010; **84** :8753–8764. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

6. Holodick NE, Rodríguez-Zhurbenko N, Hernández AM. Definición de anticuerpos naturales. *inmunol frontal*. 2017; **8** :872. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

7. Guillon P, Clément M, Sébille V, Rivain JG, Chou CF, Ruvoën-Clouet N, Le Pendu J. Inhibición de la interacción entre la proteína de punta del SARS-CoV y su receptor celular por anticuerpos anti-histo-grupo sanguíneo. *Glicobiología*. 2008; **18** :1085–1093. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

8. Cheng Y, Cheng G, Chui CH, Lau FY, Chan PK, Ng MH, Sung JJ, Wong RS. Grupo sanguíneo ABO y susceptibilidad al síndrome respiratorio agudo severo. *JAMA*. 2005; **293** :1450–1451. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]

9. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. Informe científico: Transmisión del SARS-CoV-2. [citado el 27 de marzo de 2021]. En: Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades [Internet]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/more/scientific-brief-sars-cov-2.html> .

10. Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong Z, Yu J, Kang M, Song Y, Xia J, Guo Q, Song T, He J, Yen HL, Peiris M, Wu J. Carga viral de SARS-CoV-2 en muestras de vías respiratorias superiores de pacientes infectados. *N Engl J Med*. 2020; **382** :1177–1179. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

11. Sungnak W, Huang N, Bécavin C, Berg M, Queen R, Litvinukova M, Talavera-López C, Maatz H, Reichart D, Sampaziotis F, Worlock KB, Yoshida M, Barnes JL HCA Lung Biological Network. Los factores de entrada del SARS-CoV-2 se expresan en gran medida en las células epiteliales nasales junto con los genes inmunitarios innatos. *Nat Med*. 2020; **26** :681–687. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

12. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, Si HR, Zhu Y, Li B, Huang CL, Chen HD, Chen J, Luo Y, Guo H, Jiang RD, Liu MQ, Chen Y, Shen XR, Wang X, Zheng XS, Zhao K, Chen QJ, Deng F, Liu LL, Yan B, Zhan FX, Wang YY, Xiao GF, Shi ZL. Anexo: Un brote de neumonía asociado con un nuevo coronavirus de probable origen murciélago. *Naturaleza*. 2020; **588** :E6. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]

13. Kiyono H, Fukuyama S. NALT- frente a la inmunidad de la mucosa mediada por el parche de Peyer. *Nat Rev Immunol.* 2004; **4** :699–710. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
14. Wong SH, Lui RN, Sung JJ. Covid-19 y el sistema digestivo. *J Gastroenterol Hepatol.* 2020; **35** :744–748. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
15. Grupo de Estudio Coronaviridae del Comité Internacional de Taxonomía de Virus. La especie coronavirus relacionado con el síndrome respiratorio agudo severo: clasificar 2019-nCoV y nombrarlo SARS-CoV-2. *Nat Microbiol.* 2020; **5** :536–544. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
16. Anindita PD, Sasaki M, Setiyono A, Handharyani E, Orba Y, Kobayashi S, Rahmadani I, Taha S, Adiani S, Subangkit M, Nakamura I, Sawa H, Kimura T. Detección de genomas de coronavirus en las Molucas con la espalda desnuda murciélagos frugívoros en Indonesia. *Arco Virol.* 2015; **160** :1113–1118. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
17. Guarner J. Tres coronavirus emergentes en dos décadas. *Soy J. Clin Pathol.* 2020; **153** :420–421. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
18. Artika IM, Dewantari AK, Wiyatno A. Biología molecular de los coronavirus: conocimiento actual. *Heliyon.* 2020; **6** :e04743. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
19. Li F. Estructura, función y evolución de las proteínas de pico de coronavirus. *Annu Rev Virol.* 2016; **3** :237–261. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
20. V'kovski P, Kratzel A, Steiner S, Stalder H, Thiel V. Biología y replicación del coronavirus: implicaciones para el SARS-CoV-2. *Nat Rev Microbiol.* 2021; **19** :155–170. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
21. Li W, Moore MJ, Vasileva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, Somasundaran M, Sullivan JL, Luzuriaga K, Greenough TC, Choe H, Farzan M. La enzima convertidora de angiotensina 2 es un receptor funcional para el SARS coronavirus. *Naturaleza.* 2003; **426** :450–454. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
22. Dahiya DS, Kichloo A, Albosta M, Pagad S, Wani F. Implicaciones gastrointestinales en COVID-19. *J Invest Med.* 2020; **68** :1397–1401. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
23. Hartenian E, Nandakumar D, Lari A, Ly M, Tucker JM, Glaunsinger BA. La virología molecular de los coronavirus. *J Biol Chem.* 2020; **295** :12910–12934. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
24. Zang R, Gomez Castro MF, McCune BT, Zeng Q, Rothlauf PW, Sonnek NM, Liu Z, Brulois KF, Wang X, Greenberg HB, Diamond MS, Ciorba MA, Whelan SPI, Ding S. TMPRSS2 y TMPRSS4 promueven el SARS -Infección por CoV-2 de enterocitos del intestino delgado humano. *Sci Immunol.* 2020; **5** [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
25. Kamitani W, Narayanan K, Huang C, Lokugamage K, Ikegami T, Ito N, Kubo H, Makino S. La proteína nsp1 del coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo suprime la expresión génica del huésped al promover la degradación del ARNm del huésped. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006; **103** :12885–12890. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

26. Narayanan K, Huang C, Lokugamage K, Kamitani W, Ikegami T, Tseng CT, Makino S. El síndrome respiratorio agudo severo coronavirus nsp1 suprime la expresión génica del huésped, incluida la del interferón tipo I, en las células infectadas. *J Virol.* 2008; **82** :4471–4479. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
27. Clementz MA, Chen Z, Banach BS, Wang Y, Sun L, Ratia K, Baez-Santos YM, Wang J, Takayama J, Ghosh AK, Li K, Mesecar AD, Baker SC. Actividades de desubiquitinación y antagonismo del interferón de las proteasas similares a la papaína del coronavirus. *J Virol.* 2010; **84** :4619–4629. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
28. Mielech AM, Kilianski A, Baez-Santos YM, Mesecar AD, Baker SC. La proteasa similar a la papaína MERS-CoV tiene actividades de desglación y desubiquitinación. *Virología.* 2014; **450-451** :64–70. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
29. Kikkert M. Evasión inmune innata por virus de ARN respiratorio humano. *J Inmunidad Innata.* 2020; **12** :4–20. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
30. Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P, Pan P, Wang W, Hu D, Liu X, Zhang Q, Wu J. Infecciones por coronavirus y respuestas inmunitarias. *JMed Virol.* 2020; **92** :424–432. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
31. Angelopoulou A, Alexandris N, Konstantinou E, Mesiakaris K, Zanidis C, Farsalinos K, Poulas K. Imiquimod - Un agonista del receptor 7 de peaje - Es una opción ideal para el manejo de COVID 19. *Environ Res.* 2020; **188** :109858. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
32. Yue Y, Nabar NR, Shi CS, Kamenyeva O, Xiao X, Hwang IY, Wang M, Kehrl JH. SARS-Coronavirus Open Reading Frame-3a impulsa la muerte celular necrótica multimodal. *Enfermedad de muerte celular.* 2018; **9** :904. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
33. Velikova TV, Miteva L, Stanilov N, Spassova Z, Stanilova SA. Interleucina-6 en comparación con otras citocinas relacionadas con Th17/Treg en la enfermedad inflamatoria intestinal y el cáncer colorrectal. *Mundial J Gastroenterol.* 2020; **26** :1912–1925. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
34. Bose M, Mitra B, Mukherjee P. Mucin signature como una herramienta potencial para predecir la susceptibilidad a COVID-19. *Physiol Rep.* 2021; **9** :e14701. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
35. Zhao Y, Sato Y, Isaji T, Fukuda T, Matsumoto A, Miyoshi E, Gu J, Taniguchi N. Los N-glicanos ramificados regulan las funciones biológicas de las integrinas y las cadherinas. *FEBRERO J.* 2008; **275** : 1939–1948. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
36. Bose M, Mukherjee P. Potencial de los anticuerpos anti-MUC1 como terapia dirigida para los cánceres gastrointestinales. *Vacunas (Basilea)* 2020; **8** [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
37. Russell MW, Moldoveanu Z, Ogra PL, Mestecky J. Mucosal Immunity in COVID-19: A Neglected but Critical Aspect of SARS-CoV-2 Infection. *inmunol frontal.* 2020; **11** :611337. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
38. Russell MW, Kilian M, Mantis NJ, Corthésy B. Actividades biológicas de las inmunoglobulinas mucosas. En: Mestecky J, Strober W, Russell MW, Kelsall BL, Cheroutre

H, Lambrecht BN. Inmunología de las mucosas. 4^a ed. . Ámsterdam: Academic Press/Elsevier, 2015: 429-454. [[Google académico](#)]

39. Quiding-Järbrink M, Nordström I, Granström G, Kilander A, Jertborn M, Butcher EC, Lazarovits AI, Holmgren J, Czerkinsky C. Expresión diferencial de moléculas de adhesión específicas de tejido en células formadoras de anticuerpos circulantes humanos después de sistémico, entérico y vacunas nasales. Una base molecular para la compartimentación de las respuestas de células B efectoras. J Clin Invest. 1997; **99** :1281–1286. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

40. Isho B, Abe KT, Zuo M, Jamal AJ, Rathod B, Wang JH, Li Z, Chao G, Rojas OL, Bang YM, Pu A, Christie-Holmes N, Gervais C, Ceccarelli D, Samavarchi-Tehrani P, Guvenc F, Budylowski P, Li A, Paterson A, Yue FY, Marin LM, Caldwell L, Wrana JL, Colwill K, Sicheri F, Mubareka S, Gray-Owen SD, Drews SJ, Siqueira WL, Barrios-Rodiles M, Ostrowski M, Rini JM, Durocher Y, McGeer AJ, Gommerman JL, Gingras AC. Persistencia de las respuestas de anticuerpos en suero y saliva a los antígenos de pico de SARS-CoV-2 en pacientes con COVID-19. Sci Immunol. 2020; **5** [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

41. Cervia C, Nilsson J, Zurbuchen Y, Valaperti A, Schreiner J, Wolfensberger A, Raeber ME, Adamo S, Weigang S, Emmenegger M, Hasler S, Bosshard PP, De Cecco E, Bächli E, Rudiger A, Stüssi-Helbling M, Huber LC, Zinkernagel AS, Schaer DJ, Aguzzi A, Kochs G, Held U, Probst-Müller E, Rampini SK, Boyman O. Respuestas de anticuerpos sistémicos y mucosos específicos para el SARS-CoV-2 durante la COVID-19 leve versus grave 19 J Allergy Clin Immunol. 2021; **147** :545–557.e9. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

42. Sterlin D, Mathian A, Miyara M, Mohr A, Anna F, Claër L, Quentric P, Fadlallah J, Devilliers H, Ghillani P, Gunn C, Hockett R, Mudumba S, Guihot A, Luyt CE, Mayaux J, Beurton A, Fourati S, Bruel T, Schwartz O, Lacorte JM, Yssel H, Parizot C, Dorgham K, Charneau P, Amoura Z, Gorochov G. IgA domina la respuesta temprana de anticuerpos neutralizantes al SARS-CoV-2. Sci Transl Med. 2021; **13** [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

43. Flament H, Rouland M, Beaudoin L, Toubal A, Bertrand L, Lebourgeois S, Rousseau C, Soulard P, Gouda Z, Cagninacci L, Monteiro AC, Hurtado-Nedelec M, Luce S, Bailly K, Andrieu M, Saintpierre B, Letourneur F, Jouan Y, Si-Tahar M, Baranek T, Paget C, Boitard C, Vallet-Pichard A, Gautier JF, Ajzenberg N, Terrier B, Pène F, Ghosn J, Lescure X, Yazdanpanah Y, Visseaux B, Descamps D, Timsit JF, Monteiro RC, Lehuen A. El resultado de la infección por SARS-CoV-2 está relacionado con la activación y la citotoxicidad de las células MAIT. Nat Immunol. 2021; **22** :322–335. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]

44. Pearson CF, Jeffery R Oxford-Cardiff COVID-19 Literature Consortium. Thornton EE. Respuestas inmunes de la mucosa en COVID19: una revisión viva. Oxf Open Immunol. 2021; **2** :iqab002. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

45. Britton GJ, Chen-Liaw A, Cossarini F, Livanos AE, Spindler MP, Plitt T, Eggers J, Mogno I, Gonzalez-Reiche AS, Siu S, Tankelevich M, Grinspan LT, Dixon RE, Jha D, Martinez-Delgado G, Amanat F, Hoagland DA, Oever BR, Dubinsky MC, Merad M, van Bakel H, Krammer F, Bongers G, Mehandru S, Faith JJ. La IgA específica del SARS-CoV-2 y las citoquinas inflamatorias limitadas están presentes en las heces de pacientes seleccionados con COVID-19 agudo. Preimpresión 2020. Disponible en: medRxiv:2020.09.03.20183947.

46. Barata JT, Durum SK, Seddon B. Tira la moneda: IL-7 e IL-7R en salud y enfermedad. *Nat Immunol.* 2019; **20** :1584–1593. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
47. Velikova TV, Kotsev SV, Georgiev DS, Batselova HM. El papel de las células Th17 en la infección por SARS-CoV-2: implementación para la terapia de casos graves de COVID-19. *CeldaR4.* 2021; **9** :e3058. [[Google académico](#)]
48. Russell MW, vacunas Mestecky J. Mucosal: descripción general. En: Mestecky J, Strober W, Russell MW, Kelsall BL, Cheroutre H, Lambrecht BN, editores. *Inmunología de las mucosas.* 4^a ed. Ámsterdam: Academic Press/Elsevier, 2015: 1039-1046. [[Google académico](#)]
49. Velikova T, Georgiev T. SARS-CoV-2 vacunas y enfermedades autoinmunes en medio de la crisis de COVID-19. *Reumatol Int.* 2021; **41** :509–518. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
50. Bidgood SR, Tam JC, McEwan WA, Mallery DL, James LC. La IgA translocalizada media la neutralización y estimula la inmunidad innata dentro de las células infectadas. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2014; **111** :13463–13468. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
51. Hashimoto T, Perlot T, Rehman A, Trichereau J, Ishiguro H, Paolino M, Sigl V, Hanada T, Hanada R, Lipinski S, Wild B, Camargo SM, Singer D, Richter A, Kuba K, Fukamizu A, Schreiber S, Clevers H, Verrey F, Rosenstiel P, Penninger JM. ACE2 Vincula la desnutrición de aminoácidos con la ecología microbiana y la inflamación intestinal. *Naturaleza.* 2012; **487** :477–481. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
52. Lamers MM, Beumer J, van der Vaart J, Knoops K, Puschhof J, Breugem TI, Ravelli RBG, Paul van Schayck J, Mykytyn AZ, Duimel HQ, van Donselaar E, Riesebosch S, Kuijpers HJH, Schipper D, van de Wetering WJ, de Graaf M, Koopmans M, Cuppen E, Peters PJ, Haagmans BL, Clevers H. SARS-CoV-2 infecta productivamente los enterocitos intestinales humanos. *Ciencias.* 2020; **369** :50–54. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
53. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh CL, Abiona O, Graham BS, McLellan JS. Estructura crio-EM del pico 2019-nCoV en la conformación de prefusión. *bioRxiv.* 2020 [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
54. Pal R, Banerjee M. COVID-19 y el sistema endocrino: explorando lo inexplorado. *J Endocrinol Invest.* 2020; **43** :1027–1031. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
55. Reichart D, Rosas I, Schupp J, Sinha R, Sit RV, Slowikowski K, Slyper M, Smith N, Sountoulidis A, Strunz M, Sun D, Talavera-López C, Tan P, Tantivit J, Travaglini KJ, Tucker NR, Vernon K, Wadsworth MH, Waldman J, Wang X, Yan W, Zhao W, Ziegler CGK Red biológica pulmonar del atlas de células humanas. El consorcio NHLBI LungMAP. Los análisis integrados de atlas unicelulares revelan asociaciones de edad, género y tabaquismo con la expresión específica del tipo de célula de mediadores de la entrada viral del SARS-CoV-2 y destacan los programas inflamatorios en células diana putativas. Preimpresión 2020. Disponible en: [bioRxiv:2020.04.19.04925](#). Ziegler CGK Red biológica pulmonar del atlas de células humanas. El consorcio NHLBI LungMAP. Los análisis integrados de atlas unicelulares revelan asociaciones de edad, género y tabaquismo con la expresión específica del tipo de célula de mediadores de la entrada viral

del SARS-CoV-2 y destacan los programas inflamatorios en células diana putativas. Preimpresión 2020. Disponible en: bioRxiv:2020.04.19.04925. Ziegler CGK Red biológica pulmonar del atlas de células humanas. El consorcio NHLBI LungMAP. Los análisis integrados de atlas unicelulares revelan asociaciones de edad, género y tabaquismo con la expresión específica del tipo de célula de mediadores de la entrada viral del SARS-CoV-2 y destacan los programas inflamatorios en células diana putativas. Preimpresión 2020. Disponible en: bioRxiv:2020.04.19.04925.

56. Das S, Jayaratne R, Barrett KE. El papel de los transportadores de iones en la fisiopatología de la diarrea infecciosa. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2018; **6** :33–45. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

57. Sueyoshi R, Ignatoski KM, Daignault S, Okawada M, Teitelbaum DH. El inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina reduce la gravedad de la colitis en un modelo de inactivación de IL-10. *Dig Dis Sci*. 2013; **58** :3165–3177. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

58. Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, Low JG, Tan SY, Loh J, Ng OT, Marimuthu K, Ang LW, Mak TM, Lau SK, Anderson DE, Chan KS, Tan TY, Ng TY, Cui L, Said Z, Kurupatham L, Chen MI, Chan M, Vasoo S, Wang LF, Tan BH, Lin RTP, Lee VJM, Leo YS, Lye DC Singapur 2019 Equipo de investigación del nuevo brote de coronavirus. Características epidemiológicas y curso clínico de pacientes infectados con SARS-CoV-2 en Singapur. *JAMA*. 2020; **323** :1488–1494. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

59. Haga S, Yamamoto N, Nakai-Murakami C, Osawa Y, Tokunaga K, Sata T, Sasazuki T, Ishizaka Y. Modulación de la enzima convertidora de TNF-alfa por la proteína espiga del SARS-CoV y ACE2 induce TNF-alfa producción y facilita la entrada viral. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008; **105** :7809–7814. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

60. Ye Q, Wang B, Zhang T, Xu J, Shang S. El mecanismo y tratamiento de los síntomas gastrointestinales en pacientes con COVID-19. *Am J Physiol Gastrointest Hígado Physiol*. 2020; **319** :G245–G252. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

61. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, Liu L, Shan H, Lei CL, Hui DSC, Du B, Li LJ, Zeng G, Yuen KY, Chen RC, Tang CL, Wang T, Chen PY, Xiang J, Li SY, Wang JL, Liang ZJ, Peng YX, Wei L, Liu Y, Hu YH, Peng P, Wang JM, Liu JY, Chen Z, Li G, Zheng ZJ, Qiu SQ, Luo J, Ye CJ, Zhu SY, Zhong NS Grupo de expertos en tratamiento médico de China para Covid-19. Características clínicas de la enfermedad por coronavirus 2019 en China. *N Engl J Med*. 2020; **382** :1708–1720. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

62. Villapol S. Síntomas gastrointestinales asociados a la COVID-19: impacto en el microbioma intestinal. *Transl Res*. 2020; **226** :57–69. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

63. Jin X, Lian JS, Hu JH, Gao J, Zheng L, Zhang YM, Hao SR, Jia HY, Cai H, Zhang XL, Yu GD, Xu KJ, Wang XY, Gu JQ, Zhang SY, Ye CY, Jin CL, Lu YF, Yu X, Yu XP, Huang JR, Xu KL, Ni Q, Yu CB, Zhu B, Li YT, Liu J, Zhao H, Zhang X, Yu L, Guo YZ, Su JW, Tao JJ, Lang GJ, Wu XX, Wu WR, Qv TT, Xiang DR, Yi P, Shi D, Chen Y, Ren Y, Qiu YQ, Li LJ, Sheng J, Yang Y. Características epidemiológicas, clínicas y virológicas de 74 casos de enfermedad infectada por coronavirus 2019 (COVID-19) con síntomas gastrointestinales. *Intestino*. 2020; **69** :1002–1009. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

64. Pan L, Mu M, Yang P, Sun Y, Wang R, Yan J, Li P, Hu B, Wang J, Hu C, Jin Y, Niu X, Ping R, Du Y, Li T, Xu G, Hu Q, Tu L. Características clínicas de pacientes con COVID-19 con síntomas digestivos en Hubei, China: un estudio descriptivo, transversal y multicéntrico. *Soy J Gastroenterol*. 2020; **115** :766–773. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
65. Golonka RM, Saha P, Yeoh BS, Chattopadhyay S, Gewirtz AT, Joe B, Vijay-Kumar M. Aprovechamiento de la inmunidad innata para eliminar el SARS-CoV-2 y mejorar la enfermedad de COVID-19. *Physiol Genómica*. 2020; **52** :217–221. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
66. Mazza S, Sorce A, Peyvandi F, Vecchi M, Caprioli F. Un caso fatal de neumonía por COVID-19 en un paciente con colitis ulcerosa aguda grave. *Intestino*. 2020; **69** :1148–1149. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
67. Xiao F, Sun J, Xu Y, Li F, Huang X, Li H, Zhao J, Huang J. SARS-CoV-2 infeccioso en heces de pacientes con COVID-19 grave. *Emergent Infect Dis*. 2020; **26** :1920–1922. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
68. Cheung KS, Hung IFN, Chan PPY, Lung KC, Tso E, Liu R, Ng YY, Chu MY, Chung TWH, Tam AR, Yip CCY, Leung KH, Fung AY, Zhang RR, Lin Y, Cheng HM, Zhang AJX, To KKW, Chan KH, Yuen KY, Leung WK. Manifestaciones gastrointestinales de la infección por SARS-CoV-2 y carga de virus en muestras fecales de una cohorte de Hong Kong: revisión sistemática y metanálisis. *Gastroenterología*. 2020; **159** :81–95. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
69. Mao R, Qiu Y, He JS, Tan JY, Li XH, Liang J, Shen J, Zhu LR, Chen Y, Iacucci M, Ng SC, Ghosh S, Chen MH. Manifestaciones y pronóstico de compromiso gastrointestinal y hepático en pacientes con COVID-19: una revisión sistemática y metanálisis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020; **5** :667–678. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
70. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodriguez A, Dequanter D, Bleic S, El Afia F, Distinguin L, Chekkoury-Idrissi Y, Hans S, Delgado IL, Calvo-Henriquez C, Lavigne P, Falanga C, Barillari MR, Cammaroto G, Khalife M, Leich P, Souchay C, Rossi C, Journe F, Hsieh J, Edjlali M, Carlier R, Ris L, Lovato A, De Filippis C, Coppee F, Fakhry N, Ayad T, Saussez S. Disfunciones olfativas y gustativas como presentación clínica de formas leves a moderadas de la enfermedad por coronavirus (COVID-19): un estudio europeo multicéntrico. *Eur Arch Otorrinolaringol*. 2020; **277** :2251–2261. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
71. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, Qiu Y, Wang J, Liu Y, Wei Y, Xia J, Yu T, Zhang X, Zhang L. Características epidemiológicas y clínicas de 99 casos de neumonía por el nuevo coronavirus de 2019 en Wuhan, China: un estudio descriptivo. *Lanceta*. 2020; **395** :507–513. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
72. Gill SR, Pop M, Deboy RT, Eckburg PB, Turnbaugh PJ, Samuel BS, Gordon JI, Relman DA, Fraser-Liggett CM, Nelson KE. Análisis metagenómico del microbioma del intestino distal del humano. *Ciencias*. 2006; **312** :1355–1359. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

73. Villanueva-Millán MJ, Pérez-Matute P, Oteo JA. Microbiota intestinal: un actor clave en la salud y la enfermedad. Una revisión centrada en la obesidad. *J. Physiol Biochem.* 2015; **71** :509–525. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
74. Nakov R, Segal JP, Settanni CR, Bibbò S, Gasbarrini A, Cammarota G, Ianiro G. Microbiome: what intensivists should know. *Minerva Anesthesiol.* 2020; **86** :777–785. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
75. Kaźmierczak-Siedlecka K, Vitale E, Makarewicz W. COVID-19: aspectos relacionados con la microbiota intestinal y gastrointestinal. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020; **24** :10853–10859. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
76. Xu K, Cai H, Shen Y, Ni Q, Chen Y, Hu S, Li J, Wang H, Yu L, Huang H, Qiu Y, Wei G, Fang Q, Zhou J, Sheng J, Liang T, Li L. [Manejo de la enfermedad por coronavirus-19 (COVID-19): la experiencia de Zhejiang] *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2020; **49** :147–157. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
77. Zuo T, Zhang F, Lui GCY, Yeoh YK, Li AYL, Zhan H, Wan Y, Chung ACK, Cheung CP, Chen N, Lai KKC, Chen Z, Tso EYK, Fung KSC, Chan V, Ling L, Joynt G, Hui DSC, Chan FKL, Chan PKS, Ng SC. Alteraciones en la microbiota intestinal de pacientes con COVID-19 durante el tiempo de hospitalización. *Gastroenterología.* 2020; **159** :944–955.e8. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
78. Gu S, Chen Y, Wu Z, Gao H, Lv L, Guo F, Zhang X, Luo R, Huang C, Lu H, Zheng B, Zhang J, Yan R, Zhang H, Jiang H, Xu Q, Guo J, Gong Y, Tang L, Li L. Alteraciones de la microbiota intestinal en pacientes con enfermedad por coronavirus 2019 o influenza H1N1. *Clin Infect Dis.* 2020; **71** :2669–2678. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
79. Kupferschmidt K, Cohen J. Race para encontrar tratamientos acelerados para COVID-19. *Ciencias.* 2020; **367** :1412–1413. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
80. Mu C, Zhu W. Efectos de los antibióticos en la microbiota intestinal, el metabolismo y más allá. *Aplicación Microbiol Biotechnol.* 2019; **103** :9277–9285. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
81. Angelakis E, Million M, Kankoe S, Lagier JC, Armougom F, Giorgi R, Raoult D. El aumento anormal de peso y las modificaciones de la microbiota intestinal son efectos secundarios del tratamiento a largo plazo con doxiciclina e hidroxiclороquina. *Quimioterapia de agentes antimicrobianos.* 2014; **58** :3342–3347. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
82. Ianiro G, Mullish BH, Kelly CR, Kassam Z, Kuijper EJ, Ng SC, Iqbal TH, Allegretti JR, Bibbò S, Sokol H, Zhang F, Fischer M, Costello SP, Keller JJ, Masucci L, van Prehn J, Quaranta G, Quraishi MN, Segal J, Kao D, Satokari R, Sanguinetti M, Tilg H, Gasbarrini A, Cammarota G. Reorganización de los servicios de trasplante de microbiota fecal durante la pandemia de COVID-19. *Intestino.* 2020; **69** :1555–1563. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]