



CENCOMED (Actas del Congreso), jorcienciapdcI2023, (mayo 2023) ISSN 2415-0282

Hipertransaminasemia y síntomas asociados en pacientes pediátricos con COVID-19

Hypertransaminasemia and associated symptoms in pediatric patients with COVID-19

Niurka Álvarez Belett¹ <https://orcid.org/0000-0002-3446-4546>

Yanet Romero Reinaldo^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-9349-6831>

Jenrry Alvarez Cruz¹ <https://orcid.org/0000-0003-4482-0126>

Elisbeth Pérez Montes de Oca² <https://orcid.org/0000-0002-4224-6039>

Amaya Blanco del Frade³ <https://orcid.org/0000-0002-6754-2221>

¹Universidad de Ciencias Médicas de las Fuerzas Armadas Revolucionarias. Hospital Militar Central "Dr. Luis Díaz Soto". La Habana, Cuba.

²Universidad de Ciencias Médicas de la Habana. Facultad de Ciencias Médicas "Victoria de Girón". La Habana, Cuba.

³Universidad de Ciencias Médicas de la Habana. Facultad de Ciencias Médicas "Victoria de Girón". Hospital Pediátrico "Juan Manuel Márquez". La Habana. Cuba

*Autor para la correspondencia: yane84739@gmail.com

RESUMEN

Introducción: La afectación gastrointestinal asociada a la COVID-19, es la entendida como cualquier sintomatología clínica o de la analítica hemática, relacionada con el

sistema digestivo y que puede aparecer en individuos previamente sanos o con patologías preexistentes.

Objetivo: Identificar la hipertransaminasemia y los síntomas asociados en pacientes pediátricos con COVID-19.

Métodos: Estudio observacional descriptivo de corte transversal desarrollado en el Hospital Militar Central "Dr. Luis Díaz Soto" de enero a diciembre de 2022. La muestra quedó constituida por 250 pacientes. Se analizaron las variables: edad, sexo, valores de transaminasas y presencia de síntomas asociados. Dentro del análisis estadístico se utilizaron como medidas de resumen las frecuencias absolutas y relativas.

Resultados: Predominó el sexo femenino (52,4 %), y el grupo etario ≥ 10 años (52 %). Los valores preponderantes de transaminasas fueron los de límites normales (81,6 %). En el grupo de <1 año el 60 % presentó hipertransaminasemia. Se constató una ligera prevalencia de la hipertransaminasemia pacientes del sexo femenino (24,4 %), con respecto a los varones (11,8 %). El 13 % de los sujetos con transaminasas elevadas presentaron diarreas.

Conclusiones: La hipertransaminasemia y los síntomas asociados se observan con frecuencia en los pacientes pediátricos enfermos de COVID-19. El significado de los síntomas asociados, mayoritariamente gastrointestinales no debe ser subestimados. Es importante y urgente ser capaces de reconocer el espectro clínico de esta enfermedad. Su reconocimiento temprano permitirá identificación temprana, triage y aislamiento adecuado.

Palabras clave: aspartato aminotransferasas; coronavirus; diarrea; pediatría.

ABSTRACT

Introduction: Gastrointestinal involvement associated with COVID-19 is understood as any clinical or blood test symptomatology related to the digestive system that may appear in previously healthy individuals or those with pre-existing pathologies.

Objective: To identify hypertransaminasemia and associate symptoms in pediatric patient with COVID-19.

Methods: Observational cross-sectional study developed at the Hospital Militar Central "Dr. Luis Díaz Soto" from January to December 2022. The sample consisted of 250 patients. The following variables were analyzed: age, sex, transaminase values and presence of digestive symptomatology. Within the statistical analysis, absolute and relative frequencies were used as summary measures.

Results: Female sex predominated (52.4 %), the preponderant age group was children aged ≥ 10 years (52 %). Patients with transaminase values within normal limits were more frequent (81.6 %). In the group of children <1 -year-old, 60 % had hypertransaminasemia. There was a slight prevalence of hypertransaminasemia in female patients (24.4 %) compared to male patients (11.8 %). Only 13 % of subjects presenting with diarrhea had elevated transaminases.

Conclusions: Hypertransaminasemia and associate symptoms are frequently observed in pediatric patients ill with COVID-19. The significance of gastrointestinal symptoms should not be underestimated. It is important and urgent to be able to recognize the clinical spectrum of this disease. Early recognition will allow early identification, triage and proper isolation.

Key words: aspartate aminotransferases; coronavirus; diarrhea; pediatrics.

INTRODUCCIÓN

El Síndrome Respiratorio Agudo Severo por Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) es causado por un nuevo tipo de virus perteneciente a la familia Coronaviridae y fue identificado por autoridades chinas de la provincia de Wuhan, en el mes de diciembre de 2019.⁽¹⁾ Este virus ARN, pertenece al género betacoronavirus,⁽²⁾ y posee un linaje común con el síndrome respiratorio agudo severo (SARS) y el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS).⁽³⁾

La infección causada por el SARS-CoV-2 se denomina enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19) y fue caracterizado inicialmente como un cuadro respiratorio en el que primaban manifestaciones clínicas como fiebre, tos y disnea principalmente, aunque su espectro clínico puede extenderse desde cuadros asintomáticos hasta afectación multisistémica grave y la muerte.^(4,5)

Hoy se sabe que el SARS-CoV-2 utiliza los receptores de la enzima convertidora de la angiotensina 2 (ECA-2) localizados en las membranas celulares como diana para su entrada.^(6,7) Por este motivo puede afectar otros órganos y sistemas de la economía, como el corazón, el cerebro, los músculos, el riñón, los órganos inmunológicos, el intestino e incluso hasta el hígado se ha visto implicado con mucha frecuencia en estos pacientes.^(8,9,10,11)

La afectación gastrointestinal asociada a la COVID-19, entendida como cualquier sintomatología clínica o de la analítica hemática, relacionada con el sistema digestivo y que puede aparecer en individuos previamente sanos o con patologías preexistentes, debe tenerse en cuenta para una mejor interpretación de esta nueva enfermedad.^(12,13,14)

Entre las enzimas hepáticas, la transaminasa glutámico pirúvica (TGP) ha sido la más estudiada en los pacientes con COVID-19, con elevaciones principalmente de carácter leve en la mayoría de los pacientes junto con la transaminasa glutámico oxalacética (TGO), lactato deshidrogenasa (LDH), bilirrubina y albúmina. Las elevaciones de moderadas a severas tiene correlación positiva con la severidad de la infección, así como con mayor posibilidad de ingresos en sala de terapia intensiva.⁽¹⁵⁾

Varios estudios han señalado que la afectación de la función hepática en pacientes con COVID-19 está en relación con varios mecanismos. Se ha planteado la teoría del ataque directo causado por el virus mismo al unirse a los receptores de la angiotensina 2 (ACE-2) presentes en el hígado. La translocación intestinal provocada por la sepsis, que pudiera llevar al aumento de la permeabilidad de la pared intestinal donde juegan un papel fundamental los mecanismos de apoptosis celular a este nivel. La inflamación sistémica con aumento de las concentraciones séricas de citocinas proinflamatorias que incluyen la interleucina (IL) 1B, IL-6 y factor de necrosis tumoral alfa, sobre todo en etapas tardías de la infección por el SARS-CoV-2 y en pacientes con síntomas severos.⁽¹⁶⁾

La observancia de los valores elevados de esta enzima y las manifestaciones relacionadas en pacientes con COVID-19 durante la práctica médica en dicha institución, motivaron el desarrollo de este trabajo, con el objetivo de identificar la hipertransaminasemia y los síntomas asociados en pacientes pediátricos con COVID-19.

MÉTODOS

Estudio observacional descriptivo, de corte transversal, efectuado pacientes pediátricos diagnosticados con COVID-19, atendidos en el Hospital Militar Central "Dr. Luis Díaz Soto" desde enero a diciembre de 2022.

La población de estudio quedó constituida por 250 pacientes luego de ser sometido el universo a los criterios de inclusión y exclusión del estudio.

Criterios de inclusión: paciente ingresado en el Hospital Militar Central "Dr. Luis Díaz Soto" con el diagnóstico de COVID-19.

Criterios de exclusión: no autorización de sus padres o tutores legales, paciente con afectación hepática, paciente tratado con fármacos hepatotóxicos anterior al estudio, expediente clínico incompleto.

Se revisaron las encuestas epidemiológicas e historias clínicas de cada paciente en aras de obtener la información epidemiológica, clínica y de laboratorio más relevante. Se elaboró una planilla de recolección de datos.

La existencia de síntomas asociados se consideró por la presencia de diarreas, náuseas/vómitos, pérdida del gusto, dolor abdominal u otro, tres días antes del diagnóstico de COVID-19 o en su evolución clínica durante el ingreso al hospital tras el diagnóstico.

Se analizaron las variables: edad (< 1 año, 1-4, 5-9, \geq 10 años), sexo (masculino, femenino), valores de transaminasas (normal, alterada) y síntomas asociados (diarreas, náuseas/vómitos, pérdida del gusto, dolor abdominal, otros).

La afectación hepática se definió por la existencia de alteraciones en las determinaciones de laboratorio para la evaluación de la función hepática que se ordenan de rutina a los pacientes ingresados en hospitales cubanos, como: transaminasa glutámico pirúvica (TGP; valor normal: 7-40 UI/L), transaminasa glutámico oxalacética (TGO; valor normal: 10-40 UI/L).⁽¹⁷⁾

Para el diagnóstico de COVID-19 a todos los pacientes estudiados se les realizó la prueba de reacción en cadena a la polimerasa en tiempo real (PCR por sus siglas en inglés) en hisopados nasofaríngeos. Todos los exámenes de laboratorio fueron realizados con el paciente en ayunas mediante el uso de las técnicas habituales estandarizadas en los laboratorios clínicos del país.⁽¹⁸⁾

En aras de suprimir el efecto de confusión de las reacciones adversas y la hepatotoxicidad potencial de los medicamentos antivirales, las determinaciones de laboratorio se estudiaron un tiempo menor de 24 horas desde el inicio del tratamiento.

Dentro del análisis estadístico se utilizaron como medidas de resumen las frecuencias absolutas y relativas. Fue verificado para cada variable registrada, que no existieran valores extremos, inconsistentes o perdidos. El análisis estadístico descriptivo se realizó con el paquete estadístico SPSS 23. Se respetó el principio a la confidencialidad de la información de la base de datos revisada y las historias clínicas. Fue aprobada la investigación por el Consejo Científico y el Comité de Ética de la institución. Se tuvieron en cuenta los principios de la Declaración de Helsinki.⁽¹⁹⁾

RESULTADOS

En la muestra estudiada predominó el sexo femenino (52,4 %). El grupo etario más frecuente fue el de niños con edades ≥ 10 años (52,0 %), seguido por el de 5-9 años (25,6 %) y el de 1-4 años (18,4 %) (Tabla 1).

Tabla 1. Distribución de la muestra según edad y sexo. Hospital Militar Central "Dr. Luis Díaz Soto". Enero a diciembre de 2022

Edad/Sexo	Masculino		Femenino		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
< 1 año	5	2,0	5	2,0	10	4,0
1-4 años	20	8,0	26	10,4	46	18,4
5-9 años	27	10,8	37	14,8	64	25,6
≥ 10 años	67	26,8	63	25,2	130	52,0
Total	119	47,6	131	52,4	250	100,0

Fuente: Planilla de recolección de datos.

Predominaron los pacientes con valores de transaminasas dentro de límites normales (81,6 %). En el grupo de niños < 1 año el 60 % presentó hipertransaminasemia. Sin

embargo en el resto de las edades estudiadas la alteración enzimática estuvo por debajo del 22 % (Tabla 2).

Tabla 2. Valores de transaminasas según edad

Transaminasas/ Edad	< 1 año n=10		1-4 años n=46		5-9 años n=64		≥ 10 años n=130		Total n=250	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Normal	4	40,0	36	78,3	53	82,8	111	85,4	204	81,6
Alterada	6	60,0	10	21,7	11	17,2	19	14,6	46	18,4

Se constató una ligera prevalencia de la hipertransaminasemia en pacientes del sexo femenino (24,4 %), con respecto a los del sexo masculino (11,8 %) (Fig.1)

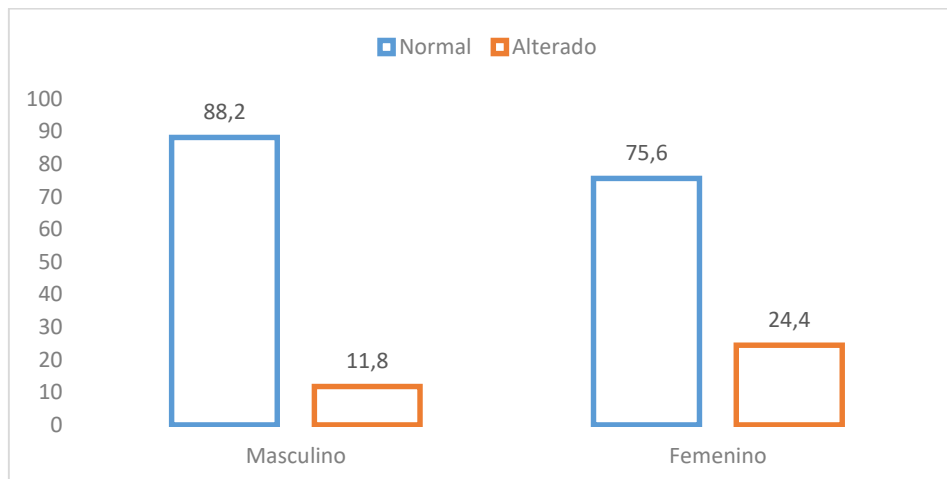


Fig.1. Valores de transaminasas según sexo.

Dentro de los síntomas asociados predominó la presencia de diarreas (40,3 %), seguidas de las náuseas/vómitos (36,6 %) y la pérdida del gusto (10,3 %). Solo el 13 % de los pacientes que presentaron diarreas tuvieron las transaminasas elevadas, mientras que el 11,8 % de los pacientes con náuseas/vómitos presentaron hipertransaminasemia (Tabla 3).

Tabla 3. Valores de transaminasas según presencia de síntomas asociados.

Síntomas asociados/ Transaminasas	Normal		Alterada		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
Diarreas	21	27,3	10	13	31	40,3
Náuseas/Vómitos	19	24,7	9	11,8	28	36,6
Pérdida del gusto	3	3,9	5	6,4	8	10,3
Dolor abdominal	4	5,2	1	1,3	5	6,4
Otros	5	6,4	0	0,0	5	6,4
Total	52	67,5	25	32,5	77	100

DISCUSIÓN

Las manifestaciones más frecuentes y severa del COVID-19 es la neumonía atípica y sepsis, sin embargo se ha descrito que el tracto digestivo y en particular el hígado, pueden verse afectados por el SARS-CoV-2. La incidencia de lesión hepática asociada específicamente a COVID-19 varía de 14,8-53%.⁽¹⁶⁾

La literatura consultada reporta elevación de bilirrubinas totales y albúmina sérica baja, así como alteración en alanina aminotransferasa (ALAT) y aspartato aminotransferasa (ASAT) lo cual se evidencia en este artículo.⁽²⁰⁾

Los síntomas clásicos de SARS-CoV-2 son fiebre, tos, fatiga, mialgias y disnea. No obstante, puede causar gastritis y enteritis aguda, evidenciada por vómitos, náuseas, dolor

abdominal y diarrea. Estas últimas están descritas con frecuencias y tiempos de aparición variables desde el inicio de la enfermedad. La anorexia podría ser causada por el estado inflamatorio, hipoxia, depresión, reacciones adversas a drogas terapéuticas.⁽²¹⁾

Desde abril de 2020 en Reino Unido se han reportado casos de niños con estado inflamatorio multisistémico, caracterizado por un cuadro clínico con características de síndrome Shock tóxico y Kawasaki atípico y con historia de exposición a SARS-CoV-2. El dolor abdominal y los síntomas gastrointestinales se han descrito también como características comunes a esta nueva descripción clínica.⁽²⁰⁾

La diarrea es el síntoma asociado más frecuente. En algunos pacientes es líquida hasta en 34,3% y aparece como primer síntoma. Ocurre más frecuentemente 1 a 8 días después del comienzo de la enfermedad con una mediana de 3,3 días, y es descrita como de bajo volumen, sin severidad clínica, típicamente de hasta tres veces al día, con una duración promedio de 4 días (3-6 días) y la mayor parte de veces autolimitada. La estrategia de manejo es la habitual.⁽²⁰⁾

Huang C y *otros*,⁽¹⁾ demostraron que entre los síntomas menos comunes de la enfermedad se encuentra la diarrea con solo un 3 % con un predominio del sexo masculino. Llegó a la conclusión de que rara vez desarrollaron signos y síntomas intestinales, mientras que alrededor del 20-25 % de los pacientes con infección por MERS-CoV y SARS-CoV tuvieron diarrea.

Chen G y *otros*,⁽⁴⁾ realizaron una evaluación exhaustiva de las características de 21 pacientes con COVID-19 ingresado en el Hospital Tongji, Wuhan. Los niveles de ALAT y ASAT, así como las citoquinas proinflamatorias relacionadas con los macrófagos, particularmente IL-6 y TNF- α se encontraron elevados en gran parte de los pacientes, siendo significativamente mayor en casos severos que en casos moderados.

Pimienta Concepción,⁽²⁰⁾ en su estudio señala que los síntomas gastrointestinales se presentaron en el 63,2 % de los pacientes (n= 79); de ellos el 36,7 % correspondió a las diarreas (n= 29), seguida de las náuseas y los vómitos, con 24,0 % y 15,2 % respectivamente. La elevación de las enzimas hepáticas estuvo presente en el 40,8 % (n= 51) del total de casos estudiados; de ellos el 68,6 % presentó síntomas gastrointestinales (n= 35). Coincidimos con la investigación de Pimienta Concepción,⁽²⁰⁾ en los resultados de esta investigación en la cual predominaron las diarreas seguidas de las

náuseas/vómitos. En cambio en el presente artículo en menores de 1 año se constató un 60 % y en el resto de las edades la alteración enzimática estuvo por debajo del 22 %.

En el artículo de Villanueva,⁽²¹⁾ se describe un grado variable de alteraciones en la función hepática. Es común la elevación de transaminasas apareciendo hasta en un 40-60 % en pacientes con enfermedad grave en comparación con los que son asintomáticos o con enfermedad leve donde se eleva hasta en 18-25 % de casos. La elevación de transaminasas está presente más frecuentemente en el sexo masculino. Esto difiere de esta investigación donde se constató una ligera prevalencia de la hipertransaminasemia en las pacientes del sexo femenino con un 24,4 %, con respecto a los pacientes del sexo masculino 11,8 %.

El número de pacientes con GPT (glutamato piruvato transaminasa) y GOT (glutamato oxalacetato transaminasa) elevada es significativamente mayor en pacientes con síntomas digestivos lo que sugiere que en estos pacientes ocurren diferentes grados de daño hepático.⁽¹⁸⁾

La presencia de síntomas gastrointestinales estuvo asociada con un riesgo aumentado de hasta un 70 % de tener resultado positivo para SARS-CoV-2 y de tener una duración de enfermedad mayor (de hasta una semana más comparada con los asintomáticos digestivos). Comparados con pacientes sin síntomas digestivos, hubo tiempo más prolongado de hospitalización y mayor compromiso hepático, incluido mayor tiempo de coagulación y mayor elevación de enzimas hepáticas.^(18,20)

Hay reportes de diarrea aislada que precede a la tos y la fiebre. Los individuos asintomáticos especialmente los niños pueden comportarse como transmisores de la enfermedad dado el menor índice de sospecha y por tanto menor oportunidad de detección. Dicha afectación parece ser mayor en la edad pediátrica, en especial los vómitos. Por lo general, las manifestaciones digestivas son descritas como de carácter leve. Su duración, en cualquier caso, suele ser menor que los síntomas respiratorios. En los pacientes más graves, los síntomas digestivos están más presentes; en especial, la hiporexia. Los pacientes que presentaron diarrea se relacionaron con una evolución desfavorable de la enfermedad, aunque aún no se confirman las hipótesis planteadas al respecto.⁽²²⁾

La elevación de transaminasas va a menudo acompañada de creatinquinasa (CK) y lactato deshidrogenasa (LDH) elevadas. La elevación de CK y LDH concomitantes sugieren la

posibilidad de que la miositis viral tuviera efecto en la elevación de glutamato oxalacetato transaminasa (GOT). El número de pacientes con GPT (glutamato piruvato transaminasa) y GOT elevada es significativamente mayor en pacientes con síntomas digestivos lo que sugiere que en estos pacientes ocurren diferentes grados de daño hepático.⁽²²⁾

Los niveles de bilirrubina se duplican en infección severa hasta en un 10 %- 53 % de los pacientes. Esto probablemente esté relacionado con las células T autorreactivas provocadas por virus y la tormenta de citoquinas. El patrón colestásico es visto raramente y muchos reportes sugieren que la fosfatasa alcalina es normal. La albúmina está disminuida en casos severos y es marcador de peor pronóstico. La disfunción hepática grave es poco común.⁽²³⁾

El daño hepático debe ser cuidadosamente monitorizado, ya que se han encontrado elevaciones de GPT y condiciones coexistentes en pacientes con COVID-19 con síntomas gastrointestinales. Todo niño con SARS-CoV-2 y persistencia de transaminasas elevadas debiera ser investigado para otras causas de enfermedad hepática. Se sugiere que pacientes con ictericia de reciente diagnóstico, GOT/GPT >500 UI/L o descompensación hepática de inicio reciente deben ser hospitalizados. Las transaminasas moderadamente elevadas en la enfermedad SARS-CoV-2 no son una contraindicación para la terapia antiviral, pero requieren monitoreo regular de la función hepática.^(24,25)

Los resultados que se exponen, tienen como limitación, que se trata de un estudio transversal.

La hipertransaminasemia y los síntomas asociados se observan con frecuencia en los pacientes pediátricos enfermos de COVID-19. El significado de los síntomas asociados, mayoritariamente gastrointestinales no debe ser subestimados. Es importante y urgente ser capaces de reconocer el espectro clínico de esta enfermedad. Su reconocimiento temprano permitirá identificación temprana, triage y aislamiento adecuado.

REFERENCIAS

1. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet 2020; 395(10223):497-506. Access:

25/01/23. Available from:<https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S0140-6736%2820%2930183-5>

2. Velarde-Ruiz Velasco JA, García-Jiménez ES, Remes-Troche JM. Manifestaciones hepáticas y repercusión en el paciente cirrótico de COVID-19. *Revista de Gastroenterología de México*. 2020; 85(3):303-311. Acceso: 25/01/23. Disponible en:<https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2020.05.002>

3. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, et al. Clinical and immunologic features in severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest* 2020; 130:26209. Access: 25/01/23. Available from:<https://www.sfnfdt.org/sites/www.sfnfdt.org/files/medias/documents/chen%20jci.pdf>

4. Sultan S, Lim JK, Altayar O, Davitkov P, Feuerstein JD, Siddique SM, et al. AGA Institute Rapid Recommendations for Gastrointestinal Procedures During the COVID-19 Pandemic. *Gastroenterology*. 2020; 159(2):739-758. Access: 25/01/23. Available from:<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.03.072>.

5. Sarzi-Puttini P, Giorgi V, Sirotti S, Marotto D, Ardizzone S, Rizzardini G, et al. COVID-19, cytokines and immunosuppression: what can we learn from severe acute respiratory syndrome? *ClinExpRheumatol* 2020; 38:337–42. Access: 25/01/23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32202240/>

6. Zhang C, Shi L, Wang FS. Lesión hepática en COVID-19: manejo y desafíos. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020; 5(5):428-430. Acceso 25/01/23. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32145190/>

7. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020;579(7798):270-273. Access: 25/01/23. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41586-020-2012-7?ref=https://githubhelp.com>

8. Belaunde Clausell A, Romero Reinaldo Y, Díaz Fonseca J. Embolismo paradójico tras neumonía por la enfermedad por coronavirus de 2019. Informe de un caso. 16 de Abril. 2021; 60 (281): e1308. Acceso 25/01/23. Disponible en:https://rev16deabril.sld.cu/index.php/16_04/article/view/1308/636

9. Holmes KV. SARS coronavirus: a new challenge for prevention and therapy. *J Clin Invest* 2003; 111:1605–9. Access: 25/01/23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12782660/>
10. Farcas GA, Poutanen SM, Mazzulli T. Fatal severe acute respiratory síndrome is associated with multiorgan involvement by coronavirus. *J Infect Dis.*2005; 191:193–7. Access: 25/01/23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15609228/>
11. Chau TN, Lee KC, Yao H, et al. SARS-associated viral hepatitis caused by a novel coronavirus: report of three cases. *Hepatology*. 2004; 39:302–10. Access: 25/01/23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14767982/>
12. Rey Galán C, Alsina Manrique de Lara L, Antón Gamero M, Cano Garcinuño A, Solís Sánchez G. Infección por coronavirus (COVID-19). *An Pediatr (Barc)*.2020; 92:189. Access: 25/01/23. Available from: <https://www.analesdepediatria.org/en-coronavirus-infection-covid-19-in-anales-articulo-S2341287920300545>
13. Xu L, Liu J, Lu M, Yang D, Zheng X. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. *Liver Int*. 2020; 40:998-1004. Access: 25/01/23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32170806/>
14. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020; 395:507-13. Access: 25/01/23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32007143/>
15. Pérez Fernández GA, Isidor Santana G, Martín Rodríguez L. Síntomas gastrointestinales y afectación hepática en pacientes con el diagnóstico de COVID-19 en Santa Clara, Cuba. *Med Int Méx*. 2020; 36 (5): 633-640. Acceso: 25/01/23. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=95750>
16. Rismanbaf A, Zarei S. Liver and kidney injuries in COVID-19 and their effects on Drug Therapy; a Letter to Editor. *Arch Acad Emerg Med*. 2020; 8: e17. Access: 25/01/23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32185369/>
17. Escobar Carmona E. Valores de referencia del Laboratorio Clínico más empleadas en Cuba. Año 2011. *Gac méd espirit*. 2011; 13(2):[aprox. 12 p.]. Acceso: 25/01/23.

Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=32012>

18. González Lorenzo L, Abreu duarte R, Castro Martínez JA. Experiencias en la toma de muestras ante la COVID-19 en Villa Clara. INFODIR. 2020; 33(3):[aprox. 7 p.]. Acceso: 25/01/23. Disponible en: <https://revinfodir.sld.cu/index.php/infodir/article/view/886>

19. Declaración de Helsinki de la AMN – Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Fortaleza: 64ª Asamblea General; 2013. Acceso: 25/01/23. Disponible en: <https://www.wma.net/es/policias-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>

20. Pimienta Concepción I, Poveda Paredes FX, Prado Quilambaqui JV, Ramos Argilagos ME. Síntomas gastrointestinales y afectación hepática en pacientes diagnosticados con COVID-19. Boletín de Malariología y Salud Ambiental. 2020; 62 (4), 757-762. Acceso: 25/01/23. Disponible en: <http://iaes.edu.ve/iaespro/ojs/index.php/bmsa/article/view/551/788>

21. Villanueva Ch M, Faundez HR, Godoy M. Manifestaciones gastrointestinales y hepáticas de COVID-19 en niños. Rev. chil. pediatr. [Internet]. 2020 Ago; 91(4): 623-630. Acceso: 25/01/23. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S037041062020000400623&lng=es.

22. Sánchez Tierraseca M, Balmaseda Serrano EM, Hernández Bertó T. Manifestación gastrointestinal exclusiva como forma de presentación de infección por coronavirus (COVID-19). An Pediatr (Barc). 2020 Jul; 93(1): 72–73. Acceso: 25/01/23. Disponible en: <https://www.analesdepediatria.org/es-manifestacion-gastrointestinal-exclusiva-como-forma-articulo-S1695403320301788>

23. Guerrero Ballester Y. Manifestaciones digestivas y hepáticas de la CPVID-19 en edad pediátrica [Sede Web]. Habana:Cibamanz; 2021[Actualizada: 21/10/2021; Acceso 25/01/23: Disponible en: <https://cibamanz2021.sld.cu/index.php/cibamanz/cibamanz2021/paper/view/397>

24. Díaz Martín JJ, González Jiménez D, Leis Trabazo R. COVID-19 en pediatría: manifestaciones digestivas y aspectos nutricionales. Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SEGHNP). 2021: 967-975
Acceso: 25/01/23. Disponible en:
<https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=8223300>

25. Crespo J, Iglesias García J, Hinojosa Del Val JE, García García F, Gil de Miguel A, Fernández Carrillo C, et al. COVID-19 and the digestive system: protection and management during the SARS-CoV-2 pandemic. Revista española de enfermedades digestivas. 2020; 112(5), 389–396. Access: 25/01/23. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32338017/>

Conflictos de interés

Los autores declaran que no existen conflictos de interés.

Contribuciones de los autores

Niurka Álvarez Belett: Conceptualización, curación de datos, análisis formal, visualización, redacción-borrador original, redacción-revisión y edición.

Yanet Romero Reinaldo: Conceptualización, curación de datos, análisis formal, validación, visualización, redacción-revisión y edición.

Jenrry Alvarez Cruz: Conceptualización, curación de datos, análisis formal, validación, visualización, redacción-revisión y edición.

Elisbeth Pérez Montes de Oca: Conceptualización, curación de datos, análisis formal, validación, visualización, redacción-revisión y edición.

Amaya Blanco del Frade: Conceptualización, curación de datos, análisis formal, validación, visualización, redacción-revisión y edición.

Financiación

Los autores no recibieron financiación para el desarrollo de la presente investigación.