



Implicaciones de la infección por el nuevo coronavirus SARS-Cov-2 para el sistema digestivo

Implications of the New SARS-Cov-2 Coronavirus Infection for the Digestive System

Mirtha Infante Velázquez^{1*} <https://orcid.org/0000-0003-1150-5197>

¹Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Facultad de Ciencias Médicas Calixto García, Instituto de Gastroenterología. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: minfante@infomed.sld.cu

RESUMEN

Aunque la infección por el nuevo coronavirus SARS-Cov-2, el agente causal de la COVID-19, afecta fundamentalmente al sistema respiratorio, se han descrito alteraciones en otros órganos y sistemas con una variada repercusión clínica. Es el caso del aparato digestivo, pues el tropismo del epitelio intestinal lo convierte en una diana perfecta para el patógeno, con lo que se produce una amplia gama de manifestaciones clínicas. Tanto la propia infección viral, como la gravedad de la enfermedad y la acción de mecanismos como la inflamación y la sepsis, así como los efectos no deseados de los medicamentos contribuyen a la aparición de síntomas clínicos y a alteraciones de algunas pruebas de laboratorio. Además, ante el riesgo de enfermar con la COVID-19, los pacientes con algunas enfermedades crónicas del aparato digestivo tienen que mantener una conducta terapéutica particular, no solo dirigida a la prevención de la infección, sino a evitar la descompensación de su enfermedad de base.

También se trata la repercusión de la pandemia sobre el funcionamiento de las unidades de endoscopía digestiva, ya que estos procedimientos médicos, generadores de aerosoles, tienen un alto riesgo para la transmisión del virus, por lo que se han adoptado medidas para evitar el contagio de pacientes y del personal de la salud. El propósito de esta revisión es ofrecer un resumen general del estado actual del conocimiento en esta etapa de la infección del SARS-Cov-2, de modo que sirva a los profesionales vinculados al diagnóstico y tratamiento de las enfermedades digestivas.

Palabras clave: SARS-Cov-2; COVID-19; gastroenterología; sistema digestivo; endoscopía.

ABSTRACT

Although in the infection with the new SARS-Cov-2 coronavirus, the causative agent of COVID-19, mainly affects the respiratory system, alterations have been described in other organs and systems with diverse clinical repercussions. This is the case of the digestive system, since the tropism of the intestinal epithelium makes it a perfect target for the pathogen, which produces a wide range of clinical manifestations. Both the viral infection itself, the severity of the disease and the action of mechanisms such as inflammation and sepsis, as well as the unwanted effects of medications, contribute to the appearance of clinical symptoms and alterations in some laboratory tests. In addition, at the risk of becoming ill with COVID-19, patients with some chronic diseases of the digestive system have to maintain a particular therapeutic behavior, not only aimed at preventing infection, but to avoid decompensation of their underlying disease. The repercussion of the pandemic on the functioning of the digestive endoscopy services is also discussed, since these medical procedures, which generate aerosols, have a high risk for the transmission of that virus, so measures have been taken to avoid the spread in patients and health personnel. The purpose of this review is to provide a general outline of the current state of scientific knowledge at this stage of SARS-Cov-2 infection, so that it serves professionals associated with the diagnosis and treatment of digestive diseases.

Keywords: SARS-Cov-2; COVID-19; gastroenterology; digestive system; endoscopy.

Recibido: 30/06/2020

Aceptado: 21/07/2020

Introducción

La infección por el nuevo coronavirus SARS-Cov-2 afecta de manera significativa al sistema respiratorio, aunque no deja de tener repercusión sobre otros órganos, aparatos y sistemas de la economía. En el caso específico del sistema digestivo, se ha podido determinar la replicación del virus en células de algunos de sus órganos, elemento que influye en la aparición de síntomas en los pacientes infectados o modificaciones en la analítica relacionada. Algunos de los fármacos empleados en el tratamiento de la COVID-19 se acompañan de manifestaciones gastrointestinales como efectos no deseados.

La presencia del virus en la mucosa nasofaríngea hace que los procedimientos endoscópicos sobre el tracto digestivo superior sean altamente riesgosos, lo que ha impuesto necesariamente cambios en los sistemas de trabajo de las unidades de endoscopía. Asimismo, existe un grupo de pacientes con enfermedades intestinales y hepáticas cuyo mecanismo patogénico o su tratamiento está relacionado con la inmunosupresión, por lo que requieren de una atención especializada y particularizada.

En esta revisión se aportarán los conocimientos recopilados hasta ahora sobre estos aspectos, de modo tal que sirva a los profesionales relacionados con el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades del sistema digestivo.

Patogenia de la infección en las células del aparato digestivo

El tropismo del nuevo coronavirus por las células del epitelio gastrointestinal, fundamentalmente las de la mucosa oral, el esófago, íleon, colon y las vías biliares, las

convierte en una diana potencial para la infección, lo que parece ser responsable de las manifestaciones digestivas que suelen presentar los pacientes de COVID-19. El coronavirus SARS-CoV-2 tiene afinidad por el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2), al que se une mediante la proteína S. La envoltura del virus sufre un proceso de fusión con las membranas de las células intestinales, en el que participa una gran cantidad de proteínas de fusión o *spike*. El SARS-CoV-2 penetra en el citoplasma de las células del aparato digestivo, allí sintetiza proteínas y ARN viral. Este proceso permite ensamblar nuevos virus, los que son liberados a la luz intestinal y se excretan por las heces.^(1,2)

La presencia del virus en las células de la mucosa del aparato digestivo condiciona cambios que favorecen el sobrecrecimiento bacteriano y el inicio progresivo de la translocación bacteriana, que altera la función de la barrera intestinal. Ello favorece el paso de bacterias, endotoxinas y mediadores inflamatorios hacia la circulación sistémica, lo que se ha relacionado con la gravedad de las manifestaciones clínicas. Si la infección progresa y ocurre el fallo múltiple de órganos, la integridad del intestino se altera por un aumento de la apoptosis y por cambios en la composición del moco intestinal. Estas condiciones hacen que se perpetúe la respuesta inflamatoria sistémica que tiene lugar en los pacientes críticos.

Se ha detectado la presencia del ARN vírico en las heces de los pacientes infectados y se sabe que su negativización puede ser más tardía que en las muestras del tracto respiratorio. No obstante, hasta ahora no se ha logrado cultivarlo desde las heces. Tampoco se ha podido demostrar, de manera fehaciente, la transmisión por vía fecal-oral.⁽³⁾

Los síntomas generales de la COVID-19 son la fiebre, tos y disnea, cefalea, mialgias y astenia. Desde el punto de vista digestivo, los pacientes suelen presentar anorexia, diarrea, náuseas, vómitos y dolor abdominal. Estas manifestaciones gastrointestinales pueden preceder a las manifestaciones respiratorias o coexistir con ellas. Esta última posibilidad se ha relacionado con la presencia de datos clínicos, analíticos o radiográficos de mayor gravedad, así como una más alta necesidad de ventilación mecánica respecto a los pacientes con clínica exclusivamente respiratoria.⁽⁴⁾

El signo más frecuente suele ser la diarrea, la que experimentan del 2 al 50 % de los pacientes, según las series revisadas, y puede tener una frecuencia variable y, como norma, no causa deshidratación.⁽⁵⁾ La diarrea con frecuencia es autolimitada y puede aparecer antes que el

enfermo experimente manifestaciones respiratorias. Ambas condiciones hacen que sea muy difícil relacionarla con la enfermedad, por lo que suele ser infradiagnosticada.⁽⁶⁾ Pero a medida que aumenta la gravedad de la enfermedad, los síntomas del sistema digestivo son más acentuados. Los trastornos del gusto, disgeusia o ageusia, se han relacionado más con el carácter neuroinvasivo del virus SARS-CoV-2.

El tratamiento de las manifestaciones del sistema digestivo se establece con medidas de sostén, así como la corrección de las alteraciones hídricas y electrolíticas, si existieran. El uso de medicamentos antidiarreicos no ha mostrado eficacia, por lo que no se recomienda. Los medicamentos antibióticos y antivirales administrados en el tratamiento a menudo producen diarrea por alteraciones en la microbiota intestinal. En tal sentido, existen recomendaciones de utilizar probióticos en pacientes con una enfermedad grave, de modo tal que ayuden a preservar el equilibrio intestinal y a prevenir una infección bacteriana secundaria.⁽⁷⁾ Hay que tener en cuenta que, por el propio mecanismo patogénico, cuando se instaure el tratamiento antiviral, en la mayoría de los pacientes la diarrea mejora o desaparece.

Implicaciones en pacientes con enfermedades digestivas preexistentes

En el intestino inflamado hay una sobreexpresión del ECA2, lo cual tiene relevancia en los pacientes que padecen enfermedades inflamatorias del intestino (EII): colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn. Ello supone una puerta óptima para que el virus ingrese a los tejidos humanos. Sin embargo, la experiencia hasta ahora acumulada ha mostrado la paradoja de la ausencia de una mayor gravedad en pacientes con este tipo de enfermedades. Ello se debe a que existen dos tipos de receptores ECA2: uno soluble y otro transmembrana. Este último sería el que permitiría el paso del virus al interior de la célula intestinal.

Por estudios *in vitro* se ha demostrado que el receptor soluble puede unirse al SARS-CoV-2 de manera competitiva; así evita la unión al receptor ECA2 transmembrana y contribuye a limitar la infección por el nuevo coronavirus en pacientes con el intestino inflamado, como ocurre en las EII.

Además, todavía no están establecidos totalmente cuáles son los trastornos que el virus ocasiona sobre el sistema inmunitario innato o adaptativo en el hospedero. Ello puede tener implicaciones en los pacientes que reciben tratamientos inmunosupresores, como es el caso de las EII, quienes pudieran tener un mayor riesgo de contagio y de desarrollar una enfermedad grave.

No existen notificaciones de grandes series de pacientes con EII previa infectados ni se ha podido confirmar que la infección por el nuevo coronavirus desencadene nuevos brotes de la enfermedad. Además, el curso clínico de la COVID-19 en los pacientes con EII no parece ser peor que el de la población general.

Se recomienda que estos pacientes mantengan su tratamiento habitual, que por lo general comprende aminosalicilatos, corticoides, antibióticos y antidiarreicos, pues no aumentan el riesgo de infección. Todos estos pacientes deben seguir las recomendaciones generales de aislamiento físico y extremar las medidas de higiene personal.⁽⁸⁾

Si un paciente bajo tratamiento con corticoides resultara infectado, se recomienda hacer una reducción gradual del tratamiento, sobre todo si las dosis son mayores de 20 mg/día. Los inmunomoduladores deberán suspenderse temporalmente, sobre todo en caso de infección grave. Los fármacos biológicos se suspenden en caso de infección grave y se disminuye la dosis si es leve.

COVID-19 y enfermedades del hígado

La afectación del hígado en la infección por el coronavirus SARS-CoV-2 está relacionada con un efecto citopático directo sobre el hepatocito, que se ve favorecido por la expresión del receptor ECA2 en su superficie celular.⁽⁹⁾ Ello se manifiesta en una hipertransaminasemia ligera, que puede experimentar entre el 14 al 50 % de los enfermos, según las series notificadas.

Hay algunos medicamentos antivirales, como como lopinavir/ritonavir, que causan toxicidad directa, manifestada por una anormalidad de los componentes del hepatograma. En casos con la enfermedad más grave, la propia inflamación, mediada por el sistema inmunitario, junto

con la hipoxemia y otros factores asociados al choque séptico también alteran los valores de las enzimas de citolisis y de colestasis, así como de las pruebas que expresan el grado de función hepatocelular. Por lo tanto, constituye un verdadero reto poder diferenciar si este aumento de las enzimas hepáticas se debe a la propia infección, a sus complicaciones, relacionadas sobre todo con la hipoxia o la inflamación, o al daño hepático causado por los fármacos que se emplean para el tratamiento.

Como ocurre en la lesión hepática aguda, la inversión del índice ASAT/ALAT (alanina aminotransferasa, ALAT y aspartato aminotransferasa, ASAT), es un marcador de gravedad clínica. Ante esta situación hay que considerar la posibilidad de una miositis. La ASAT se eleva sobre todo al principio del cuadro y muestra un potente valor predictivo de mal pronóstico, a diferencia de la ALAT y GGT, cuyas elevaciones son más tardías e inespecíficas. También ocurre una disminución de la albúmina, lo que se considera un signo de gravedad. La elevación de la bilirrubina casi siempre es leve.

La mayoría de las lesiones hepáticas tienen un carácter leve y una duración transitoria. En muy pocos casos se produce un daño hepático grave, que puede llegar a la insuficiencia hepática.⁽¹⁰⁾

En cambio, en el caso de los pacientes con una enfermedad hepática crónica, incluida la cirrosis, que resultan infectados por el SARS-CoV-2 la situación es otra. De manera general, se recomienda que todos estos enfermos mantengan su medicación habitual y cumplan de manera estricta con las medidas de higiene y el distanciamiento, que minimicen las posibilidades de contagio. Cualquier decisión que se tome con estos pacientes deberá ser individualizada, sustentada sobre todo en el juicio clínico.⁽¹¹⁾

El tratamiento de la hepatitis autoinmune descansa habitualmente en la inmunosupresión, aspecto que, teóricamente, puede resultar preocupante ante la posibilidad o la realidad de la infección por el nuevo coronavirus. Sin embargo, las evidencias disponibles hasta ahora apuntan hacia el hecho de que este antecedente parece ofrecer cierta protección contra la inmunopatología que parece contribuir al daño pulmonar en casos con manifestaciones más graves de la enfermedad, cuya máxima expresión es el síndrome hiperinflamatorio caracterizado por una tormenta de citosinas con fallo multiorgánico.

En presencia de infección, se recomienda disminuir la dosis de prednisona que ya se venía administrando, hasta un mínimo de 10 mg/día, sobre todo si existe linfopenia, fiebre o empeoramiento de la lesión pulmonar que caracteriza a la COVID-19. En estos pacientes, como en los que tienen una colangitis biliar primaria, como existe expresión del receptor ECA2 en los colangiocitos, la infección por el SARS-CoV-2 empeora la colestasis, lo que se manifiesta en un aumento de los niveles de fosfatasa alcalina y gamma glutamil transpeptidasa (GGT). Si el paciente no se encuentra infectado, la supresión de la inmunosupresión puede causar una reactivación de la enfermedad, por lo que no se recomienda hacerlo.

Hay otro grupo importante de pacientes, cuyo tratamiento radica en la inmunosupresión: los trasplantados de hígado. No se considera necesario reducir o interrumpir el tratamiento inmunosupresor si el paciente no se encuentra infectado. En caso de que desarrollen la COVID-19 se sugiere reducir la dosis de micofenolato o inhibidores de mTOR (everolimus y sirolimus) si la infección es leve y valorar su suspensión si es grave, así como reducir, sin llegar a suspender, la dosis de inhibidores calcineurínicos (tacrolimus y ciclosporina).

No existe mucha información cuando hay coinfección entre el SARS-CoV-2 y los virus de la hepatitis B y C. De manera general, se ha establecido la pesquisa de infección por estos virus cuando se evalúan pacientes con COVID-19 y elevación de las enzimas hepáticas. Se debe mantener el tratamiento antiviral a las dosis habituales.⁽¹²⁾

Se ha postulado que los pacientes con deficiencia de alpha-1 antitripsina con enfermedad pulmonar pueden tener un mayor riesgo de gravedad en caso de enfermar por COVID-19, pero no hay series como para sustentar tal afirmación.

Respecto a la enfermedad hepática por depósito de grasa no alcohólica (EHDGNA), su relación con el síndrome metabólico y sus componentes, que constituyen factores de riesgo conocidos para una mayor gravedad de la COVID-19 (enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus y obesidad), obligan a prestar estrecha atención a este subgrupo de pacientes.

Los pacientes con cirrosis o cáncer de hígado pueden ser más susceptibles a la infección por SARS-CoV-2 por su estado de inmunocompromiso sistémico. La gravedad, la mortalidad y la incidencia de complicaciones en estos pacientes, incluidas la infección secundaria, la

encefalopatía, la hemorragia digestiva alta y la insuficiencia hepática, necesitan ser examinadas en una cohorte clínica grande de otros estudios. Es necesaria una vigilancia más intensiva o individualizada, con enfoques terapéuticos para pacientes graves con condiciones preexistentes, teniendo en cuenta las posibles interacciones medicamentosas y los efectos de estos que pueden agravar la lesión hepatocelular.

Se ha recomendado que en todo paciente con enfermedad hepática crónica que presente por primera vez un episodio de encefalopatía, se investigue la infección por el SARS-CoV-2.

También se han hecho recomendaciones especiales para la realización del trasplante hepático y la evaluación de los candidatos en estas condiciones de pandemia, relacionadas sobre todo con emergencias.

Se ha podido determinar que los pacientes con hepatopatías crónicas demoran un poco más en eliminar la infección viral por el SARS-CoV-2, por lo que las guías recomiendan repetir la reacción en cadena de la polimerasa frente al SARS-CoV-2 entre 5 y 10 días después de finalizar el tratamiento antiviral.

Endoscopia y COVID-19

Todos los procedimientos de endoscopia digestiva que se inician a través de la boca, como la gastroscopia, la ecoendoscopia o ultrasonografía endoscópica, la enteroscopia y la colangiopancreatografía endoscópica retrógrada (CPRE), entrañan un alto riesgo de transmisión debido a la presencia del SARS-CoV-2 en el exudando nasofaríngeo. Todos estos tipos de endoscopías generan aerosoles, a lo que se une la posibilidad de transmisión a partir del contacto estrecho de persona a persona, con las superficies contaminadas por salpicaduras de fluidos gastrointestinales y la materia fecal. Durante la retirada de los accesorios de endoterapia endoscópica pueden salir fluidos de los pacientes que también contribuyen a la contaminación de materiales y superficies e infección de hospederos susceptibles.⁽¹³⁾

Por todo eso, en las unidades de endoscopia existe un ambiente contaminado, que ha obligado a realizar cambios en su dinámica de funcionamiento, para proteger a los pacientes y al personal de salud que participa en ellas. Los requisitos que deben cumplir los profesionales

de la salud para su protección están recogidos en las indicaciones de la Organización Mundial de la Salud.

Para los endoscopistas, resultaron ser muy importantes las primeras experiencias que se publicaron sobre la infección: el reporte del grupo de trabajo de Wuhan⁽¹⁴⁾ y las experiencias del Dr. *Repici*, durante el epicentro de la pandemia en Milán, Italia.⁽¹⁵⁾ A partir de entonces se han sucedido recomendaciones de asociaciones que han pautado las conductas para minimizar el riesgo de contagio, tanto de los pacientes, como del personal de la salud. Estas recomendaciones incluyen también el proceso de limpieza y desinfección de los endoscopios y sus accesorios y de las salas de endoscopia (véase en este número el artículo “Recomendaciones de la Sociedad Cubana de Gastroenterología para la reapertura de salones de endoscopia digestiva en la fase recuperativa de la COVID-19”).

En el contexto de la pandemia, se pospone la realización de procedimientos endoscópicos no urgentes. Solo se mantiene la atención del paciente oncológico y algunas situaciones complejas que puedan presentarse en pacientes con enfermedades crónicas.

Conclusiones

La infección por el virus SARS-CoV-2 se acompaña de una amplia variedad de situaciones clínicas, en las que está involucrado el sistema digestivo. La posibilidad de ser llamados como consultantes o la realización de los procedimientos endoscópicos obligan al médico gastroenterólogo a mantener una actualización constante en los aspectos diagnósticos y terapéuticos de las enfermedades del sistema digestivo y de la COVID-19.

Referencias bibliográficas

1. Ibrahim IM AD, Elshahat ME, Elfky AA. COVID-19 spike-host cell receptor GRP78 binding site prediction. *J Infect.* 2020;80(5):554-562. Available from: <https://doi.org/10.21203/rs.2.24599/v1>

2. Xiao F TM, Zheng X, et al. Evidence for gastrointestinal infection of SARSCoV-2. *Gastroenterology* 2020. Available from: DOI: 10.1053/j.gastro.2020.02.055 [in press]
3. Cheung KS HI, Chan PP, et al. Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples from the Hong Kong Cohort and Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology* 2020. Available from: DOI: 10.1053/j.gastro.2020.03.065
4. Leung WK TK, Chan PK, et al. Enteric involvement of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus infection. *Gastroenterology* 2003;125:1011-7. Available from: DOI: 10.1016/S0016-5085(03)01215-0
5. D'Amico F BD, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Diarrhea during COVID-19 infection: pathogenesis, epidemiology, prevention and management. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2020. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.04.001>
6. Liang W FZ, Rao S, et al. Diarrhoea may be underestimated: a missing link in 2019 novel coronavirus. [published online ahead of print, 2020 Feb 26]. *Gut*. 2020; gutjnl-2020-320832. Available from: doi:10.1136/gutjnl-2020-320832
7. Gao QY CY, Fang JY. 2019 Novel coronavirus infection and gastrointestinal tract. [published online ahead of print, 2020 Feb 25]. *J Dig Dis*. 2020;10.1111/1751-2980.12851. Available from: doi:10.1111/1751-, 2980.12851
8. Danese S CM, Spinelli A. Management of IBD during the COVID-19 outbreak: resetting clinical priorities. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41575-020-0294-8>
9. Kumar P SM, Kulkarni A, Rao PN. Pathogenesis of Liver injury in COVID-19. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*. 2020. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2020.05.006>
10. Xu L LJ, Lu M, Yang D, Zheng X. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. *Liver Int*. 2020 Mar 14. Available from: doi: 10.1111/liv.14435
11. Kushner T, Cafardi J. Alcohol Use Disorder/Alcohol? Associated Liver Disease, Nonalcoholic Fatty Liver Disease/Nonalcoholic Steatohepatitis, Autoimmune Liver Disease, and Compensated Cirrhosis. *Clin Liver Dis*. 2020;15(5):195-9. Available from: <https://doi.org/10.1002/cld.974>

12. K. Rajender. SARS-CoV-2 and the Liver: Considerations in Hepatitis B and Hepatitis C Infections. Clin Liver Dis. 2020;15(5):191-4. Available from: <https://doi.org/10.1002/cld.970> RKSCatLCiHBaHCICLDD
13. Castro Filho EC CR, Fernandes FF, Pereira G, Perazzo H. Gastrointestinal endoscopy during COVID-19 pandemic: an updated review of guidelines and statements from international and national societies. Gastrointestinal Endoscopy. 2020. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.gie.2020.03.3854>
14. Yafei Z XZ, Liu L, Hongling W, Qiu Z. Suggestions of Infection Prevention and Control in Digestive Endoscopy During Current 2019-nCoV Pneumonia Outbreak in Wuhan, Hubei Province, China. 2020 [Acceso 20/07/2020]. Available from: <http://www.worldendo.org/wp-content/uploads/2020/02/Suggestions-of-Infection-Preventionand-Control-in-Digestive-Endoscopy-During-Current-2019-nCoV-Pneumonia-Outbreak-in-WuhanHubei-Province-China.pdf>
15. Repici A MR, Colombo M, Gabbiadini R, Spadaccini M, Anderloni A, et al. Coronavirus (COVID19) outbreak: what the department of endoscopy should know. Gastrointest Endosc. 2020;S0016510720302455. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.gie.2020.03.019>

Conflicto de interés

La autora declara que no existen conflictos de interés.

Contribución de la autora

Mirtha Infante Velázquez: Idea general del artículo, recopilación de la información, búsqueda bibliográfica, análisis de la información, redacción del manuscrito y aprobación de la versión final.