

Manifestaciones Gastrointestinales de COVID-19: Puesta al día y revisión de literatura

OBED VEGA GARCÉS^{1A}, M. JOSÉ QUEZADA QUEZADA^{2B}, RODRIGO ARENAS SOLIVARES^{2B}

Gastrointestinal Manifestations of COVID-19: Update and literature review

Abstract

The Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) is a single-stranded RNA virus belonging to the beta coronavirus family, it is the cause of the COVID-19 disease and the pandemic that has revolutionized and challenged the medical research profession and health systems around the world. With the first coronavirus SARS-CoV, the important role of the angiotensin 2-converting enzyme (ACE2) in the pathophysiology of the disease caused by the virus was discovered, a discovery that would lay the foundations on which research on the new coronavirus is based. The virus is capable of producing disease with a wide spectrum of clinical presentation, from asymptomatic patients to patients with severe acute respiratory distress syndrome (ARDS) requiring admission to intensive care units (ICU). The most commonly described symptoms are fever, cough, myalgia, and dyspnea. However, and with advances in the knowledge of SARS-CoV-2 infection, it has been discovered that gastrointestinal (GI) symptoms are frequent and have been associated with severe disease. Viral RNA has been found in feces, urine, blood, and other fluids, which could mean that there are other routes of infection that have not been considered a threat by the medical community until now. In this article, an updated bibliographic review of this topic is presented, with articles selected from the PubMed platform.

Keywords: COVID-19, gastrointestinal tract, extra-pulmonary manifestation, fecal to oral transmission

1. Servicio de Medicina Interna Hospital Regional de Talca, Chile.

2. Facultad de Medicina, Universidad Católica del Maule, Talca, Chile.

A. Médico Internista Hospital Regional de Talca. Docente Facultad de Medicina Universidad Católica del Maule, Talca, Chile.

B. Licenciado en Medicina:

Correspondencia:

Obed Vega Garcés

Dirección: 1 norte #1990, Hospital Regional de Talca, Talca, Chile

Teléfono: +56956590999

Email: obedvega@gmail.com

Introducción

El virus SARS-CoV-2, causante de la enfermedad COVID-19, es un virus ARN monocatenario perteneciente a la familia beta coronavirus, descritos por primera vez en 1966. Sin lugar a dudas, la pandemia iniciada en el año 2019 ha significado un acontecimiento importante para la comunidad médica científica y un desafío sin precedentes para la salud pública. Los coronavirus han marcado hitos importantes en la historia de las enfermedades infectocontagiosas, el primero de ellos en el año 2003, cuando el SARS-CoV provocó más de 8000 casos de enfermedad respiratoria aguda con una tasa de mortalidad de 10.5%.^{1,3} Posteriormente, en el año 2012 el MERS-CoV, fue responsable de cerca de 2500 casos con una mortalidad de 37%.^{1,3} Sin embargo, ninguno de ellos alcanzó la envergadura de la actual pandemia, la cual en nuestro país suma más de 3 millones de casos confirmados y cerca de 46000 fallecidos al 1 de junio de 2022 según cifras oficiales del Ministerio de Salud. Con el primer coronavirus SARS-CoV, se descubrió el importante rol de la ECA en la fisiopatología de la enfermedad producida por el virus, un descubrimiento que sentaría las bases en las que se sustentan las investigaciones en torno al nuevo coronavirus.

Con un periodo de incubación que en promedio varía entre 5.2 y 6.4 días (2-14 días / 2.1-11.1 días) según la literatura,³ el virus es capaz de producir enfermedad con un amplio espectro de presentación clínica, desde pacientes asintomáticos hasta pacientes con SDRA grave y que requieren internación en UCI, lo cual nos obliga a tener un alto nivel de sospecha, sobre todo considerando el escenario epidemiológico que se vive en todo el

mundo. Afortunadamente, la mayoría de los casos son de gravedad leve a moderada. Los síntomas más comúnmente descritos, son: fiebre, tos, mialgias y disnea.⁴ Sin embargo, y con los avances en el conocimiento de la infección por SARS-CoV-2, se ha descubierto que los síntomas GI son frecuentes y se han asociado a enfermedad grave, incluso se ha encontrado que hay pacientes que manifiestan primero síntomas GI, sin síntomas respiratorios.^{3,6} Entre ellos, los más frecuentes según literatura internacional son la anorexia, diarrea, náuseas, vómitos y dolor abdominal.⁴ En Chile particularmente, la diarrea y el dolor abdominal han sido los más comúnmente reportados.⁷

Gracias a la medicina molecular y al impacto que esta enfermedad ha ocasionado en los sistemas de salud del mundo, se han hecho múltiples esfuerzos con el fin de encontrar medidas de detección y prevención efectivas. Es así como se ha conseguido aislar ARN viral en fecas, orina, sangre y otros fluidos, lo cual podría significar que existen otras vías de contagio hasta ahora no consideradas como una amenaza por la comunidad médica.^{1,8,10}

La amplia distribución de la ECA en el organismo es lo que le confiere al virus el poder de generar síntomas prácticamente a nivel de todos los sistemas de órganos. A nivel hepático y gastrointestinal destaca la elevación de aminotransferasas y bilirrubina, diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal y anorexia.^{4,6,11} A pesar de esto, el daño citopático viral de órganos extra pulmonares no fue la principal causa de falla orgánica, sino que la principal causa de muerte ha sido la insuficiencia respiratoria (70.9%), seguida de la falla multiorgánica (FMO) (11%), causa cardíaca (10.6%) y neumonía (6.6%).¹¹

Fisiopatología: Mecanismos de Daño del SARS CoV-2

- 1. Daño citopático directo:** como se menciona anteriormente, el virus penetra la célula utilizando como receptor la enzima ACE2, para ello se requiere de la presencia de ACE2 y de la serin proteasa transmembrana tipo 2 (TMPRSS2) - una enzima que facilita la infección y que al igual que ACE2, tiene amplia expresión a nivel del tracto gastrointestinal (TGI) -. Por su parte, el virus expresa en su membrana la proteína Spike, compuesta por dos subunidades, una de ellas permite la unión al receptor ACE2 del huésped y la otra facilita la fusión membrana viral - membrana huésped. De esta forma, el dominio de unión al receptor de la proteína spike, se une a ACE2 en presencia de la enzima TMPRSS2, ingresando finalmente a las células de aquellos tejidos donde se expresan ACE2 y TMPRSS2.¹² A nivel de tubo digestivo, los órganos donde existe mayor expresión de estas moléculas, son íleon y colon, sin embargo también se encuentran en la vía biliar, hígado, esófago, intestino delgado (donde altera los mecanismos de absorción, activa el sistema nervioso entérico y produce diarrea),¹³ células pancreáticas y renales. La importancia de lo antes descrito, es que la eficiencia con que el virus se une al receptor, es determinante en la transmisibilidad, así, SARS-CoV-2 tendría mayor afinidad por ACE2 que SARS-CoV, de allí que el primero sea más transmisible que el segundo.^{2,8,14}
- 2. Desregulación del eje renina – angiotensina - aldosterona (RAAS):** en este punto, es importante mencionar la función

fisiológica de ACE2, que normalmente se comporta como contrarregulador del eje RAAS, produciendo vasodilatación, efecto anti - inflamatorio, anti - oxidante y anti - apoptótico. Dicho efecto se produce mediante la degradación de angiotensina I (AT1) y angiotensina II (AT2); al disminuir la disponibilidad de ACE 2 - que en la infección por SARS-CoV-2 se encuentra unida al virus -, no existe degradación de AT1 y AT2, generando entonces injuria y remodelado tisular, inflamación, vasoconstricción y aumento de la permeabilidad vascular.^{8,11,12}

- 3. Daño endotelial y tromboinflamación:** el virus logra entrar a las células endoteliales de arterias y venas - al igual que en el resto de los tejidos - mediante el receptor ACE2. A nivel vascular, la infección por SARS-CoV-2 aumenta los niveles de factor de Von Willebrand (FVW) y produce endotelitis en las células del intestino delgado, donde a través de la activación de macrófagos y neutrófilos, aumenta la trombina, inhibe la fibrinólisis, activa el complemento y se establece comunicación cruzada con las plaquetas, aumentando los niveles de fibrina y favoreciendo la generación de microtrombos.⁸ Adicionalmente, el ambiente pro inflamatorio generado a partir del mecanismo antes descrito, en conjunto con la liberación de neutrophill extracelular traps (NETS, un mecanismo de defensa antimicrobiano producido por neutrófilos), favorecen el daño endotelial y la activación de la vía intrínseca y extrínseca de la coagulación, produciendo finalmente fenómenos trombóticos tanto a nivel arterial como venoso.¹¹ Este sería el mecanismo a través del cual el virus propicia la gener-

ación de IAM, ACV, infartos mesentéricos, TVP y TEP. Por otro lado, la hipoxia que produce la lesión pulmonar causa hiperviscosidad sanguínea, lo cual también contribuye a la trombosis.¹²

4. Desregulación de la respuesta inmune:

dada la participación de ACE2 en la respuesta inmune innata local. A nivel intestinal, la infección viral suscita una sobreactivación de los mecanismos de inmunidad innata y linfo-depleción de células T, así, la hiperinflamación propicia la generación de una tormenta de citocinas, causando el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) y la FOM que le confieren severidad a la enfermedad por SARS-CoV-2. De allí el hecho de que se utilicen parámetros inflamatorios como predictores de gravedad y mortalidad.^{8,11,12}

La expresión de ACE2 en el páncreas, hace posible la infección viral en las células pancreáticas, y al igual que en el intestino, genera un ambiente proinflamatorio y liberación de citocinas que causan apoptosis de células beta, con la consecuente disminución en la liberación de insulina, generando hiperglicemia y cetosis.^{5,12}

Otra de las funciones de la ACE2, es la homeostasis de algunos aminoácidos - entre ellos el triptófano -, la expresión de péptidos antimicrobianos tiene un rol importante en la regulación de la microbiota. Según se ha descrito antes en esta revisión, la infección viral disminuye la disponibilidad de ACE2, lo cual a su vez reduce la absorción de triptófano y en consecuencia la producción de péptidos antimicrobianos, resultando finalmente en una disrupción de la microbiota, la cual mediante procesos de fermentación genera ácidos grasos. La gran

mayoría de estos ácidos grasos son metabolizados, sin embargo una parte de ellos no se degrada y se encuentra disponible para promover el desarrollo de células TCD4, las cuales regulan la celularidad tanto a nivel periférico como de médula ósea, con efecto también a nivel sistémico, incluyendo los pulmones, de tal forma que se ve alterada también la respuesta inmune a nivel pulmonar. Esto es lo que se conoce como eje pulmón - intestino.^{4,11,13}

Como se menciona anteriormente, la tormenta de citocinas es un importante mecanismo de daño en el COVID-19, confiriéndole al cuadro el nivel de gravedad que lo caracteriza. En este sentido, se ha propuesto que la microbiota juega un rol importante en la prevención y disminución de la incidencia de sepsis y SDRA mediante la liberación de ácido butírico, el cual inhibe la tormenta de citocinas. Sin embargo, se requiere de más estudios para definir si el aporte de probióticos tiene efecto significativo en este eslabón de la cadena fisiopatológica de la infección por SARS-CoV-2.^{2,4,12,13,15}

La desregulación de la respuesta inmune se ha propuesto también como responsable del daño causado por el virus a nivel hepático y biliar, principalmente a través de la apoptosis de hepatocitos y citotoxicidad mediada por respuesta inflamatoria inmune TCD8. Sin embargo, es importante mencionar que el daño hepático en el contexto de esta enfermedad no solo puede ser causada por la presencia del virus, sino también por el uso de fármacos (especialmente antivirales en estudio), por la hipoxia generada o por congestión hepática relacionada con ventilación mecánica invasiva (VMI).^{4-5,12-13}

COVID en el tracto digestivo

Como se menciona anteriormente, hay pacientes que manifiestan primero síntomas GI, de tal forma que éstos se pueden presentar antes, en concomitancia o posterior al cese de los síntomas respiratorios.¹⁶ La frecuencia de la presentación clínica con síntomas del tracto digestivo varía entre 2 - 57% en diferentes estudios,^{6,9,16,18} pudiendo ser incluso la única manifestación de la infección 10% (IC 95%, 4 - 19; rango 3 - 23; I2 = 97%), asociándose con mayor carga viral y siendo reportados con mayor frecuencia en pacientes con enfermedad severa,^{16,17} confirmando peor pronóstico a la enfermedad, con mayor riesgo de COVID-19 grave (OR 3.97; IC 95%, 1.49 - 10.62; $p = 0.06$; I2 = 79%) y SDRA (OR 2.96; IC 95%, 1.17 - 7.48; $p = 0.02$; I2 = 0%)⁹. Esto último - entre otras razones -, debido a la consulta tardía y el bajo nivel de sospecha para COVID-19 ante un paciente con síntomas GI.^{5,8,9,17} Así, se reportó mayor incidencia de manifestaciones digestivas en cuadros graves (17.1 %) v/s leves (11.8%), de hecho, los pacientes sin síntomas GI tienen mayor probabilidad de ser curados y dados de alta en comparación con aquellos con síntomas GI (60 v/s 34%)⁹. Se encontró asociación también, con mayor duración de la enfermedad y mayor tiempo transcurrido entre el inicio de la enfermedad y el ingreso hospitalario (9 v/s 7.3 días). Sin embargo, no se reportaron diferencias significativas en alta médica, duración de la hospitalización ni con mayor mortalidad.⁹ Es importante mencionar que en varios estudios se describe al dolor abdominal como un síntoma característico de pacientes críticos con requerimiento de UCI, que aunque poco prevalente (3% - 6.9% - 9.2%)^{9,16,17} se asoció con mayor frecuencia a COVID severo (OR

7 - 10; IC 95%, 1.93 - 26.07; $p = 0.003$; I2 = 0%)⁹. Un síntoma más común es la diarrea, reportada entre 3.8 - 12.5% de pacientes según diferentes estudios,^{5,9,16,17} sin embargo según otras fuentes se encontraría presente hasta en un 47.9% de los casos,¹³ con duración promedio de 5.4 días,¹ reportada con mayor frecuencia en pacientes hospitalizados v/s no hospitalizados (9.4% v/s 6.9%), con hasta 30% más de riesgo de ingreso hospitalario (OR 1.31; IC 95%; 1.1 - 1.57; $p < 0.01$).⁷ Sin embargo, en este contexto se debe considerar siempre como diagnóstico diferencial la reacción adversa a fármacos.

Sin duda, el síntoma gastrointestinal más frecuentemente reportado es la anorexia, que en el estudio de Mao et al. se reporta con una frecuencia de 21%,⁹ alcanzando prevalencias cercanas a 40% en otros reportes.^{13,16} Las náuseas y vómitos por su parte, varían en frecuencia en los diferentes estudios, con prevalencias de entre 1 - 19% de los pacientes.^{5,9,13,16,17} Resulta importante mencionar que por ser una enfermedad con manifestaciones predominantemente pulmonares, en los primeros estudios y reportes realizados en torno a este tema, es probable que no se hayan buscado ni notificado los síntomas gastrointestinales de forma sistemática, por lo que podrían estar subestimados.¹⁸

En lo que respecta a injuria hepática en pacientes COVID, la frecuencia es variable según diferentes reportes, habiéndose encontrado elevación de enzimática e injuria hepática en ausencia de síntomas GI. Se reportó lesión hepatocelular en hasta 53% de pacientes hospitalizados graves y entre un 19 y 78% cursa con algún grado de disfunción hepática.⁸ Los estudios muestran elevaciones de AST, ALT, GGT, bilirrubina total (BT) y disminución en los niveles de albúmina y plaquetas con fre-

cuencias que fluctúan entre un 1 y 53%, asociado a enfermedad severa, mortalidad y en mayor proporción en cirróticos (67.4 v/s 34.1%). Se ha reportado mayor riesgo de injuria hepática en el grupo de pacientes con síntomas GI (OR 2.71; IC 95%; 1.52 - 4.83; $p=0.0007$). Así, ALT se elevó en aprox. 18% de pacientes, confirmando 89% más de riesgo de COVID-19 severo (OR 1.89; IC 95%; 1.30 - 2.76; $p=0.0009$; $I_2=90\%$); la AST por su parte se reporta elevada en un 21% de los casos, con OR 3.08 para enfermedad grave (OR 3.08; IC 95%; 2.14 - 4.42; $p=0.00001$; $I_2=0\%$);⁹ incluso, existen estudios que proponen la elevación de transaminasas como marcador pronóstico y predictor de mortalidad¹⁸, dado que se ha asociado con mayor internación en UCI, requerimientos de VM y muerte¹⁹. Con menor frecuencia se encuentra elevada la BT y disminuida la albúmina (6% para ambas). Sin embargo, sin diferencia significativa entre pacientes graves v/s no graves en el caso de la última.^{9,13} Generalmente las alteraciones son moderadas y no requieren mayor intervención. Si la elevación de transaminasas no supera las 5 veces el límite superior normal (LSN), no se recomienda realizar pruebas adicionales a menos que haya otras razones que lo justifiquen.^{8,16} Es importante considerar los fármacos como mecanismo potencial de daño hepático o agravantes de cuadros preexistentes, así como también el contexto de enfermedad grave en el que se encuentran estos pacientes, en el que el ambiente proinflamatorio y la alteración de la respuesta inmune pueden contribuir también a las alteraciones de la función hepática que se han reportado, de tal forma que no se ha podido establecer fehacientemente que la injuria hepática se deba a daño citopático directo por SARS-CoV-2, y probablemente este sea de etiología multifactorial.^{5,8,12,13,16,18}

Pacientes con comorbilidad gastrointestinal conocida

Se estima que alrededor de un 4% de los pacientes infectados con SARS-CoV-2 presenta alguna comorbilidad digestiva (IC 95% 2 - 5; rango 0 - 15; $I_2=74\%$).⁹ Dada la expresión aumentada de ACE2 en ambientes inflamatorios, se consideran de alto riesgo para COVID los pacientes con cáncer y enfermedad inflamatoria intestinal (EII), sobre todo aquellos en que se usan glucocorticoides, los cuales se han asociados a peores outcomes en caso de infección por SARS-CoV-2 concomitante. Se postula también que la inmunoterapia podría contribuir. De todas formas, se debe evaluar a cada paciente en particular antes de decidir si se debe suspender o no determinada terapia.^{13,16} Hay estudios que informan que no existiría mayor riesgo de enfermedad severa por SARS-CoV-2 en pacientes con comorbilidad digestiva versus aquellos sin enfermedad gastrointestinal conocida (OR 0.57; IC 95% 0.15 - 2.18; $p=0.41$; $I_2=44\%$).⁹

El COVID influye en la progresión de la hepatitis, de hecho un estudio mostró un aumento de la replicación del virus de la hepatitis B (VHB) en coinfección con SARS-CoV-2, con riesgo aumentado de desarrollar hepatitis viral y daño hepático.¹⁴ Así mismo, SARS-CoV-2 podría exacerbar enfermedades hepáticas preexistentes. Un gran estudio de cohortes con más de 2700 pacientes con COVID-19 con comorbilidad hepática, reportó mayor tasa de mortalidad en este grupo de pacientes, especialmente en cirróticos. Sin embargo, no se ha reportado insuficiencia hepática aguda en pacientes COVID-19 con enfermedades hepáticas graves.¹³ En relación a los pacientes con enfermedad hepática crónica y cirrosis, se han reportado tasas de mortalidad de hasta

un 90% en pacientes con Child-Pugh C,¹⁹ y se consideran como pacientes de riesgo para contraer COVID-19 dado su estado de inmunosupresión sistémica. A pesar de lo anterior, hay estudios donde no se encontró asociación estadísticamente significativa con enfermedad severa por SARS-CoV-2. En efecto, las principales causas de muerte en estos pacientes fueron insuficiencia respiratoria aguda y shock cardiogénico.¹⁶

En el caso de pacientes trasplantados contagiados de COVID, el tratamiento inmunosupresor pareciera no aumentar el riesgo de enfermedad severa, aunque de todas formas son considerados como de alto riesgo. Solo se reportó un caso en que se encontró mayor carga viral con el aumento de dosis de inmunosupresor.¹³

Complicaciones Gastrointestinales en pacientes con COVID-19 Grave

En el contexto del paciente grave hospitalizado, se han reportado complicaciones gastrointestinales en una proporción importante de pacientes (74 – 86%), con el doble de frecuencia en comparación con pacientes sin COVID-19 igualmente enfermos. Entre ellas destaca la isquemia mesentérica, que aunque poco frecuente (4%), es la complicación gastrointestinal más grave informada en pacientes críticos con COVID-19, con una mortalidad cercana al 40%. Afecta mayormente el íleon terminal, y los hallazgos intraoperatorios describen áreas de decoloración amarilla bien delimitada en la pared anti mesentérica. La histología reporta ulceración extensa de la mucosa, congestión con áreas de inflamación e infarto transmural y hallazgos sugerentes de trombosis (microtrombos de fibrina en los capilares en relación a las áreas de

necrosis). No está del todo claro el rol del virus en la fisiopatología de la isquemia intestinal en estos pacientes, sin embargo las características atípicas de la isquemia sugieren al menos participación parcial del SARS-CoV-2. También ha sido reportada con frecuencia la colecistitis aguda, en la mayoría de los casos alitiásica. La etiología sigue siendo poco clara, y a pesar de que se ha detectado ARN del SARS-CoV-2 en la pared de la vesícula de algunos pacientes con COVID-19, no se ha podido descartar ni confirmar la participación directa del virus en estos casos. A pesar de que se ha reportado pancreatitis aguda, íleo y pseudo obstrucción colónica con frecuencia, no está claro si estas complicaciones son solo una manifestación de enfermedad crítica prolongada o si existe participación directa del virus.¹⁸

En los casos de hemorragia GI reportados durante la pandemia, los datos sugieren que en los pacientes hospitalizados por esta causa, el sangrado puede haber sido más grave, pero se asoció con menos procedimientos endoscópicos, esto probablemente influido por la reticencia de la comunidad médica a realizarlos. Estos pacientes tendrían mayor probabilidad de requerir transfusión (OR 2,86, IC 95 %: 1.25 – 6.55) y de estadía hospitalaria más prolongada (OR 2.62, IC 95 % 1.17 – 5.84). Sin embargo, al igual que con las complicaciones mencionadas anteriormente, se necesitan estudios adicionales para determinar el impacto directo de la infección por SARS-CoV-2 en estos casos.²⁰

Presencia de SARS-CoV-2 en heces y transmisión fecal - oral

La hipótesis de que el SARS-CoV-2 se podría transmitir vía fecal - oral, se sustenta principalmente en el hallazgo de ARN viral en deposiciones. Se han encontrado muestras

fecales positivas en porcentajes que fluctúan entre 30 y 80% según diferentes reportes, independiente de la presencia de síntomas GI,^{1,3,5,7,9,17,21} con mayor positividad en heces de pacientes que se presentaron con diarrea - asociada también a mayor carga viral - (38.5 v/s 8.7%; $p=0.02$).^{1,7,9}

Son numerosos los estudios donde se ha reportado la presencia de material viral en heces aún después de la negativización de pruebas de detección en muestras respiratorias, con tiempos de desfase que varían entre 7 y 47 días.^{1,3,5,6,9,16,17,22} Se plantea que el clearance viral a través de las heces sería más lento en pacientes en tratamiento con corticoides v/s aquellos que no los reciben (20 v/s 11 días; $p < 0.001$)³ un factor muy importante considerando el alto volumen de pacientes que son tratados con este grupo de fármacos en la infección por SARS-CoV-2.

Sin embargo, a pesar de que se ha encontrado presencia de viriones infecciosos en heces desde el tercer día desde la instauración de los síntomas, no se ha logrado demostrar si corresponden a fragmentos de materia viral inactiva o si realmente tienen capacidad infectiva, así como tampoco se ha asociado a mayor gravedad de los síntomas. En este sentido, se establece el desafío de determinar la dosis mínima infectiva necesaria para provocar contagios por esta vía.^{1,16,23} Lo anterior, cobra suma relevancia en servicios endoscópicos, sobre todo considerando que la vía de transmisión fecal - oral es fácilmente evitable mediante medidas de asepsia adecuadas.

Una revisión sistemática y metaanálisis realizada en 2021, la cual incluyó más de 1600 pacientes, reportó una prevalencia de positividad de ARN viral en heces de un 43% (IC 95% 34 - 52%), y en concordancia con otros estudios, reporta mayor proporción de mues-

tras positivas en el grupo de pacientes con síntomas GI v/s aquellos sin manifestaciones GI (52.4 v/s 25.9%; odds ratio = 2.4; IC 95% 1.2 - 4.7), con diferencias significativas en aquellos que se presentaron con diarrea (51.6 v/s 24%; odds ratio = 3.0; IC 95% 1.9 - 4.8).²²

Evidencia Histopatológica

A nivel intestinal, se ha demostrado la presencia de virus en endoscopia digestiva alta (EDA) a nivel de esófago, estómago, duodeno y recto, con infiltrado de células plasmáticas y linfocitos en la lámina propia, con proteínas de nucleocápside viral identificada en el citoplasma.⁴ También se han encontrado evidencias de lesión microvascular de intestino delgado, con inflamación endotelial difusa en vasos submucosos.⁸ Un estudio reportó el caso de un paciente con dilatación y estenosis de un segmento de intestino, sin embargo no se logró atribuir estos hallazgos a la sola presencia del virus.⁹

En el hígado, se ha encontrado evidencia de lesión viral directa demostrada por la presencia de ARN viral en tejido hepático y por la expresión aumentada de ACE2, con inflamación activa en la región porta lobulillar, necrosis aguda de células hepáticas, esteatosis microvascular, infiltrado de linfocitos, fibrosis portal, colestasis lobulillar e incluso trombosis de la vena central.^{8,9,25}

La revisión sistemática realizada por Peiris et al, incluyó 75 estudios con más de 600 casos en que se muestran los resultados de estudios histológicos, la mayoría post mortem (autopsias 67% - biopsias post mortem 21%), solo un 9% fueron biopsias pre mortem. A nivel intestinal, se reportaron microtrombos a lo largo del tubo digestivo en un 2.4% e injuria endotelial en proporción similar, sin embar-

go el hallazgo más frecuente fue necrosis por compromiso hemodinámico (18.1%), con hipoperfusión/hipoxia y edema/congestión, al igual que a nivel hepático, donde se reportó necrosis por compromiso hemodinámico y coagulopatía en un 48.3% de los casos, seguido de enfermedad tromboembólica en un 39.4% e inflamación y hepatitis leve en un 25 y 23%, respectivamente. Sin embargo, no se encontró daño tisular significativo atribuible directamente a la infección por SARS-CoV-2, y los principales hallazgos histopatológicos de autopsias de pacientes con enfermedad grave siguen siendo a nivel pulmonar - principalmente daño alveolar difuso -, y cambios relacionados con coagulopatía y/o compromiso hemodinámico.¹¹

Literatura nacional

Los reportes nacionales son escasos, sin embargo las publicaciones chilenas concuerdan con los datos internacionales. Según el Ministerio de Salud Chileno, los síntomas más frecuentes de COVID-19 en el grupo de pacientes no hospitalizados son cefalea (52%), tos (51%), mialgia (47%), fiebre (39%), mientras que entre los hospitalizados, son la tos (58%), fiebre (53%), mialgia (39%), disnea (35%). En cuanto al sistema gastrointestinal, solo se reporta la diarrea y el dolor abdominal, con frecuencias similares entre pacientes hospitalizados y no hospitalizados (8% v/s 9% para diarrea y 5% v/s 6% para dolor abdominal, respectivamente).²⁴ El 2020 se publicó un estudio de cohorte realizado por la Pontificia Universidad Católica de Chile, el cual incluyó a 28 pacientes con una edad promedio de 43.6 años, un 39.3% de ellos mujeres, cerca de 43% hospitalizados, con una prevalencia de manifestaciones gastrointestinales de aproximadamente 42.9%: la más frecuente fue la

diarrea con un 32.1% de los casos, seguida de náuseas en un 14.3%, dolor abdominal 3.6% y vómitos 3.6%. En relación a la positividad de muestras fecales 6 de los 12 pacientes a quienes se les practicó el estudio, resultaron positivas para SARS-CoV-2 (50%), 66.7% de ellos presentaron síntomas GI, no obstante, no hubo diferencia en carga viral en heces de pacientes con o sin síntomas GI. Sí se reportó mayor tendencia a detección viral en heces en pacientes con diarrea (odds ratio 6.8), sin embargo este hallazgo resultó ser no estadísticamente significativo (IC 95% 0.95 – 48.69; $p = 0.056$). El estudio compara estos resultados con los que se reportan en la literatura nacional hasta esa fecha. Así, encontraron que la frecuencia de síntomas GI fue similar, con mayor prevalencia en el grupo pacientes graves y mayor riesgo de hospitalización en aquellos que se presentaron con diarrea (RR 1.31; IC 95% 1.1 – 1.57; $p < 0.01$).⁷

Conclusión

La literatura coincide en que los síntomas GI se han relacionado a enfermedad severa, mayor tasa de complicaciones e injuria hepática y mortalidad, y a pesar de que son frecuentes, se han asociado a retraso diagnóstico debido probablemente a que al ser una enfermedad causante de síntomas predominantemente respiratorios, los síntomas de la esfera gastrointestinal no fueron sujetos de sospecha de infección por SARS-CoV-2, e incluso se estipula que su prevalencia podría estar subestimada dado que no fueron reportados de manera sistemática desde el comienzo de la pandemia. Así, sospechar la infección por SARS-CoV-2 y realizar las pruebas confirmatorias en estos pacientes, podría mejorar considerablemente el pronóstico de la enfermedad.

Es muy importante establecer el impacto real del daño directo por la infección viral en estos casos, sobre todo considerando que la mayoría de los pacientes graves tiene antecedentes médicos relevantes y está recibiendo algún tratamiento farmacológico potencialmente dañino, lo cual podría contribuir también a la afectación de órganos del sistema gastrointestinal. Así es como aún no se ha esclarecido del todo el rol del virus en el daño intestinal que se ha logrado demostrar en pacientes con COVID-19, postulándose como mecanismos de daño la inflamación sistémica, la infección intestinal primaria, los fármacos o una combinación de todos estos factores.

Sin duda, otro de los grandes retos para la investigación médica es establecer el rol de la vía de transmisión fecal - oral. Esto es particularmente importante en el establecimiento de medidas control de la infección, sobre todo en unidades o centros asistenciales donde se practican procedimientos endoscópicos, así como también para las políticas públicas, dado que las muestras fecales podrían eventualmente utilizarse para diagnóstico y/o monitoreo de recurrencia. Incluso, se podría utilizar el sistema digestivo como un target terapéutico, sustentado en la fisiopatología de la infección viral a este nivel y en el importante papel que cumple la microbiota en este sentido.

Finalmente, es evidente que el comportamiento y tratamiento de esta enfermedad sigue siendo en gran medida un misterio y constituye un desafío para la investigación y la práctica diaria de la medicina en un escenario epidemiológico adverso y cada vez más demandante.

Referencias

1. Díaz P. LA, Espino E. A. Manifestaciones gastrointestinales de pacientes infectados con el nuevo Coronavirus SARS-CoV-2. *Gastroenterol Latinoam* [Internet]. 2020;(1):35–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.46613/gastrolat202001-05>.
2. Pizuorno A, Brim H, Ashktorab H. Gastrointestinal manifestations and SARS-CoV-2 infection. *Curr Opin Pharmacol* [Internet]. 2021;61:114–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.coph.2021.09.005>.
3. Cheung KS, Hung IFN, Chan PPY, Lung KC, Tso E, Liu R, et al. Gastrointestinal manifestations of SARS-CoV-2 infection and virus load in fecal samples from a Hong Kong cohort: Systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* [Internet]. 2020;159(1):81–95. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2020.03.065>.
4. Ma C, Cong Y, Zhang H. COVID-19 and the digestive system. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2020;115(7):1003–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.14309/ajg.0000000000000691>.
5. Fuentes Díaz CF, Zabaleta Taboada OY. Manifestaciones gastrointestinales de la infección por el “Nuevo Coronavirus”. *Rev Colomb Gastroenterol* [Internet]. 2020;35(Supl. 1):69–72. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.22516/25007440.541>.
6. Quintero Marzola ID, Rodríguez Blanco JD, Galindo Velásquez HA, Quintana Pájaro L, Ramos Villegas Y, Yepes Barreto IDJ. Evidence of gastrointestinal disorders in COVID-19: Manifestations and theories in pathophysiology. *Rev Colomb Gastroenterol* [Internet]. 2020;35(2):248–52. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.22516/25007440.559>.
7. Díaz LA, García-Salum T, Fuentes-López E, Ferrés M, Medina RA, Riquelme A. Symptom profiles and risk factors for hospitalization in patients with SARS-CoV-2 and COVID-19: A large cohort from south America. *Gastroenterology* [Internet]. 2020;159(3):1148–50.

- Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2020.05.014>.
8. Sánchez-Toro V, Vásquez-Tirado GA, Meregildo-Rodríguez ED, Segura-Plasencia NM, Arbaiza-Avalos YK, Serna-Alarcón V. Síntomas gastrointestinales como manifestaciones extrapulmonares en pacientes con COVID-19. Una revisión narrativa. *Rev Cuerpo Med HNAAA* [Internet]. 2021;14(3):398–403. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.35434/rcmhnaaa.2021.143.1283>
 9. Mao R, Qiu Y, He J-S, Tan J-Y, Li X-H, Liang J, et al. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet GastroenterolHepatol* [Internet]. 2020;5(7):667–78. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30126-6](http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30126-6).
 10. Cheong J, Bartell N, Peeraphatdit T, Mosli M, Al-Judaibi B. Gastrointestinal and liver manifestations of COVID-19. *Saudi J Gastroenterol* [Internet]. 2020;26(5):226–32. Disponible en: http://dx.doi.org/10.4103/sjg.SJG_147_20.
 11. Peiris S, Mesa H, Aysola A, Manivel J, Toledo J, Borges-Sa M, et al. Pathological findings in organs and tissues of patients with COVID-19: A systematic review. *PLoSOne* [Internet]. 2021;16(4):e0250708. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0250708>.
 12. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med* [Internet]. 2020;26(7):1017–32. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-020-0968-3>.
 13. Lei H-Y, Ding Y-H, Nie K, Dong Y-M, Xu J-H, Yang M-L, et al. Potential effects of SARS-CoV-2 on the gastrointestinal tract and liver. *BiomedPharmacother* [Internet]. 2021;133(111064):111064. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopha.2020.111064>.
 14. Galanopoulos M, Gkeros F, Doukatas A, Karianakis G, Pontas C, Tsoukalas N, et al. COVID-19 pandemic: Pathophysiology and manifestations from the gastrointestinal tract. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2020;26(31):4579–88. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v26.i31.4579>.
 15. Din AU, Mazhar M, Waseem M, Ahmad W, Bibi A, Hassan A, et al. SARS-CoV-2 microbiome dysbiosis linked disorders and possible probiotics role. *BiomedPharmacother* [Internet]. 2021;133(110947):110947. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110947>.
 16. Cha MH, Regueiro M, Sandhu DS. Gastrointestinal and hepatic manifestations of COVID-19: A comprehensive review. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2020;26(19):2323–32. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v26.i19.2323>.
 17. Rokkas T. Gastrointestinal involvement in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Ann Gastroenterol* [Internet]. 2020;33(4):355–65. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.20524/aog.2020.0506>.
 18. H. (2021). COVID-19: Gastrointestinal symptoms and complications. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-gastrointestinal-symptoms-and-complications?csi=1d78f25f-c6ee-4953-a0e8-afca6b-3b9081&source=contentShare>.
 19. Barnes E. Infection of liver hepatocytes with SARS-CoV-2. *Nat Metab* [Internet]. 2022;4(3):301–2. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s42255-022-00554-4>.
 20. Kane, S. (2022). COVID-19: Issues

related to gastrointestinal disease in adults. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/covid-19-issues-related-to-gastrointestinal-disease-in-adults?topicRef=129171&source=related_link.

21. Patel KP, Patel PA, Vunnam RR, Hewlett AT, Jain R, Jing R, et al. Gastrointestinal, hepatobiliary, and pancreatic manifestations of COVID-19. *J Clin Virol* [Internet]. 2020;128(104386):104386. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104386>

22. Zhang Y, Cen M, Hu M, Du L, Hu W, Kim JJ, et al. Prevalence and persistent shedding of fecal SARS-CoV-2 RNA in patients with COVID-19 infection: A systematic review and meta-analysis. *Clin Transl Gastroenterol* [Internet]. 2021;12(4):e00343. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.14309/>

[ctg.0000000000000343](http://dx.doi.org/10.14309/ctg.0000000000000343).

23. Guo M, Tao W, Flavell RA, Zhu S. Potential intestinal infection and faecal-oral transmission of SARS-CoV-2. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2021;18(4):269–83. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41575-021-00416-6>.

24. Minsal.cl. [citado el 16 de junio de 2022]. Disponible en: http://epi.minsal.cl/wp-content/uploads/2020/05/Informe_49_COVID_19_Chile.pdf.

25. Zghal M, Bouhamed M, Mellouli M, Triki M, Kallel R, Ayedi L, et al. Liver injury in COVID-19: pathological findings. *Pan Afr Med J* [Internet]. 2022;41:56. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.11604/pamj.2022.41.56.31114>.