

Manifestaciones Gastrointestinales de pacientes infectados con el nuevo Coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19)

Documento Informativo SCHGE – Versión 17 abril 2020

El nuevo coronavirus SARS-CoV-2 es el causal de la pandemia COVID-19 (por sus siglas en inglés *Coronavirus Disease 2019*), cuyo primer caso fue originado en Wuhan (China) durante diciembre 2019. A la fecha, se han descrito más de 2.222.699 casos confirmados y 149.995 muertes a nivel mundial (mortalidad cercana al 6,7%)¹. En nuestro país, se han confirmado más de 9.252 casos, lamentando la muerte de 116 personas (mortalidad cercana al 1,3%)².

Manifestaciones clínicas generales y gastrointestinales

El virus SARS-CoV-2 puede presentar predominantemente síntomas constitucionales y respiratorios, donde destaca la fiebre, astenia, mialgias, tos seca y disnea³⁻⁵. Sin embargo, también se han descrito síntomas gastrointestinales. La frecuencia de estos síntomas varía según la población estudiada y la gravedad del cuadro^{6,7}.

En Chile, un informe del MINSAL al 4 de abril 2020, mostró que el 13,1% de los casos de SARS-CoV-2 confirmados presentaron algún síntoma gastrointestinal: un 8,7% presentó diarrea y un 4,4% dolor abdominal². Por otro lado, un meta-análisis de Cheung KS et al., que incluyó 4.243 pacientes de población predominantemente asiática y europea, evidenció una prevalencia de manifestaciones gastrointestinales del 17,6% (IC 95%, 12,3-24,5%)⁸. El síntoma más frecuente fue la anorexia con 27%, seguido de diarrea 12%, náuseas/vómitos 10%, y dolor abdominal 9%. La prevalencia de los síntomas gastrointestinales fue mayor en pacientes con enfermedad grave que en pacientes sin gravedad (17% versus 12%, respectivamente). Estas frecuencias fueron similares en población adulta, pediátrica y mujeres embarazadas^{9,10}.

En relación a la diarrea en pacientes infectados con SARS-CoV-2, esta puede fluctuar entre 1 a 14 días, con una duración promedio de 5.4 días y una frecuencia de 4.3 veces al día¹¹. No obstante, en aquellos pacientes con SARS-CoV-2 que presenten diarrea, siempre debemos descartar que el origen de la diarrea sea al uso de fármacos u otras comorbilidades, pues varios de los fármacos usados para el tratamiento de esta infección (arbidol, fosfato de cloroquina, lopinavir y remdesivir, e incluso la medicina tradicional china) pueden causar diarrea como reacción adversa^{8,12}.

El dolor abdominal y la anorexia son síntomas relevantes, ya que fueron más frecuentes en aquellos pacientes que requirieron cuidados intensivos⁴. Además, en un trabajo publicado por Jin X. et al., se demostró que aquellos pacientes que tuvieron síntomas gastrointestinales presentaron tasas significativamente más altas de fiebre > 38,5 ° C, fatiga, disnea y cefalea⁷. Un estudio mostró que los pacientes con síntomas digestivos han presentado un tiempo significativamente mayor desde el inicio hasta el ingreso al hospital que pacientes sin síntomas digestivos (9.0 días vs. 7.3 días). Además, este estudio mostró que el 47% de casos infectados con SARS-CoV-2 presentaban síntomas respiratorios con síntomas digestivos; y hasta

en un 3% de los casos hubo presencia de síntomas digestivos, pero sin síntomas respiratorios. Dentro de este mismo estudio se demostró que a medida que aumenta la gravedad de la enfermedad, los síntomas digestivos se hicieron más pronunciados ¹³.

Por lo tanto, debido a las potenciales implicancias en el pronóstico de pacientes SARS-CoV-2 con manifestaciones gastrointestinales, es importante que los profesionales de la salud tengan un alto grado de sospecha en su práctica clínica diaria.

Mecanismos fisiopatológicos

Es importante destacar que gran parte de las manifestaciones gastrointestinales del SARS-CoV-2 han sido descritas previamente en la infección por SARS-CoV, especialmente la diarrea. Sin embargo, la frecuencia de diarrea fue bastante más alta en la infección por SARS-CoV, alcanzando una frecuencia del 31,6% ¹⁴. El SARS-CoV y SARS-CoV-2 comparten aproximadamente el 78% de la identidad a nivel de sus aminoácidos ¹⁵. En base a esto, se ha propuesto que el SARS-CoV ingresa a las células utilizando la Enzima Convertidora de Angiotensina 2 (ECA2) como receptor, el cual es ampliamente distribuido a lo largo del tracto respiratorio y gastrointestinal. De hecho, la ECA2 se expresa de forma intensa en los enterocitos a nivel proximal y distal, permitiendo potencialmente la entrada a través del tracto gastrointestinal ¹⁶. Por ende, debido a su parcial similitud, el SARS-CoV-2 también podría ingresar a las células mediante este mecanismo ^{17,18}. Debido a que la ECA2 modula la inflamación intestinal, el SARS-CoV-2 puede causar la interrupción de la función ECA2 y provocar diarrea ¹⁹.

Un reciente estudio demostró la tinción intracelular de la proteína viral nucleocápside y la expresión proteica ECA2 en las células epiteliales del duodeno, estómago y recto humano ²⁰. Por lo tanto, toda la evidencia anteriormente expuesta sugiere que los receptores ECA2 podrían actuar como el punto de entrada del virus SARS-CoV-2 en el tracto intestinal.

También se han descrito otros mecanismos fisiopatológicos sistémicos, como el bloqueo de la hemoglobina sub-unidad Beta-1 y la captura de la porfirina en el metabolismo heme, los cuales podrían tener algún rol patológico y ser un potencial blanco terapéutico para nuevos tratamientos ²¹. Por lo tanto, es importante potenciar la investigación relacionada SARS-CoV-2 y el tracto digestivo.

Manifestaciones hepáticas

Desde el punto de vista hepático, hasta el 40% de los pacientes puede presentar elevación de aminotransferasas (GOT, GPT) o Bilirrubina. Además, estas alteraciones son más frecuentes en pacientes críticos (67,4% en críticos versus 34,1% no críticos) ^{22,23}. El compromiso hepático del SARS-CoV-2 podría estar explicado por un daño transitorio del hepatocito. No está claro si el SARS-CoV-2 deteriora o no las células del hígado y los conductos biliares que expresan ECA2. Hay que considerar que los medicamentos de terapia antiviral que se han probado para tratar COVID-19, como lopinavir, ritonavir, ribavirina o la medicina tradicional china, pueden causar daño hepático inducido por fármacos. Asimismo, los antipiréticos y analgésicos, combinados con antibióticos utilizados para infecciones bacterianas como las quinolonas y las cefalosporinas también pueden contribuir a

generar daño. Otros factores que potencialmente pueden influir en la alteración de las pruebas hepáticas son el deterioro de la circulación y la oxigenación. La mayoría de las injurias hepáticas relacionadas con SARS-CoV-2 son leves (no más de dos veces por encima del valor normal), y solo necesitan una estrecha vigilancia sin intervención ²⁴.

Potencial mecanismo de transmisión fecal-oral

Por otro lado, se ha detectado la presencia de ARN viral en deposiciones de pacientes, lo que podría sugerir una posible vía de transmisión fecal-oral ²⁵. La tasa de positividad de ARN viral concomitante de las muestras de heces y respiratorias fue del 48%. En estudios que informaron pruebas en serie, el 70% de los pacientes presentaron ARN de heces persistentemente positivo después de que las pruebas respiratorias se volvieron negativas, pudiendo durar hasta ≥ 33 días después del inicio de la enfermedad. En un estudio de Hong Kong la carga viral de ARN fue detectada en el 38,5% y 8,7% de los pacientes COVID19 con y sin diarrea, respectivamente ($P=0,02$) ²⁶. Wölfel R. et al. ²⁷ proporcionan un análisis virológico detallado de una cohorte de 9 casos de COVID-19 y sus contactos para determinar la replicación específica del sitio del cuerpo y la infectividad del virus durante varias semanas. La diseminación faríngea del virus fue muy alta durante la primera semana de síntomas y luego disminuyó rápidamente. El virus infeccioso se aisló fácilmente de muestras derivadas de faringe y pulmón. Las muestras de sangre y orina nunca demostraron ningún virus. Se encontró una alta concentración de ARN de SARS-CoV-2 en muestras de heces de individuos infectados, pero no se pudo recuperar ningún virus infeccioso de las heces. Este estudio pone en duda la posible vía de transmisión fecal-oral; sin embargo, la confirmación final de esta hipótesis tendrá que esperar estudios a mayor escala.

En suma, los profesionales de la salud deben ser conscientes de que los síntomas gastrointestinales en paciente con COVID-19 son comunes según la literatura y que podrían ser la manifestación de presentación, pudiendo ser subvalorados. Los síntomas gastrointestinales son más frecuentes en pacientes de mayor gravedad, lo que tiene implicancias pronósticas, requiriendo una monitorización más estricta. La presencia viral en las heces ocurre durante el curso de la enfermedad y puede persistir más allá de esto, hecho importante para tomar medidas de precaución y prevención de un posible mecanismo de transmisión fecal-oral, actualmente en investigación. Los equipos de gastroenterología y endoscopia deben tener especial precaución durante la realización de endoscopías en pacientes con COVID-19, incluso durante el período posterior a la recuperación clínica.

REFERENCIAS

1. World Health Organization <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>
2. Ministerio de Salud de Chile. <https://www.minsal.cl/nuevo-coronavirus-2019-ncov/informe-epidemiologico-covid-19/>
3. Hick JL, Biddinger PD. Novel Coronavirus and Old Lessons - Preparing the Health System for the Pandemic. *N Engl J Med* 2020.
4. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *Jama* 2020.
5. Guan W-j, Ni Z-y, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine* 2020.
6. Gu J, Han B, Wang J. COVID-19: Gastrointestinal manifestations and potential fecal-oral transmission. *Gastroenterology* 2020.
7. Jin X, Lian JS, Hu JH, et al. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. *Gut* 2020.
8. Cheung KS, Hung IFN, Chan PPY, 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.
9. Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatrica*;n/a.
10. Khan MMA, Khan MN, Mustagir MG, et al. COVID-19 infection during pregnancy: a systematic review to summarize possible symptoms, treatments, and pregnancy outcomes. *medRxiv* 2020:2020.03.31.20049304.
11. Chaoqun Han, Caihan Duan, Shengyan Zhang et al. Digestive Symptoms in COVID-19 Patients with Mild Disease Severity: Clinical Presentation, Stool Viral RNA Testing, and Outcomes. *The American Journal of Gastroenterology*: 2020 Preproof.
12. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020;395:507-513.
13. Pan, Lei MD; Mu, Mi; Yang, Pengcheng et al. Clinical Characteristics of COVID-19 Patients With Digestive Symptoms in Hubei, China, *The American Journal of Gastroenterology*: April 14, 2020 - Volume Publish Ahead of Print - Issue - doi: 10.14309/ajg.0000000000000620
14. Wang JT, Sheng WH, Fang CT, et al. Clinical manifestations, laboratory findings, and treatment outcomes of SARS patients. *Emerg Infect Dis* 2004;10:818-24.
15. Wan Y, Shang J, Graham R, et al. Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus. *J Virol* 2020;94.
16. Liang W, Feng Z, Rao S, et al. Diarrhoea may be underestimated: a missing link in 2019 novel coronavirus. *Gut* 2020.

17. Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, et al. Discovery of a novel coronavirus associated with the recent pneumonia outbreak in humans and its potential bat origin. bioRxiv 2020:2020.01.22.914952.
18. Letko M, Marzi A, Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. Nat Microbiol 2020;5:562-569.
19. Hashimoto T, Perlot T, Rehman A, et al. ACE2 links amino acid malnutrition to microbial ecology and intestinal inflammation. Nature 2012;487:477-81.
20. Xiao F, Tang M, Zheng X, et al. Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-CoV-2. Gastroenterology 2020.
21. liu w, Li h. COVID-19: Attacks the 1-Beta Chain of Hemoglobin and Captures the Porphyrin to Inhibit Human Heme Metabolism, 2020.
22. Wang SH, Han P, Xiao F, et al. Manifestations of liver injury in 333 hospitalized patients with coronavirus disease 2019. Chin J Dig, 2020, 40(3): DOI:10.3760/cma.j.issn. 0254-1432.2020.03.000
23. Zhang C, Shi L, Wang FS. Liver injury in COVID-19: management and challenges. Lancet Gastroenterol Hepatol 2020; published online March 4. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30057-1](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30057-1).
24. WGO. Gastroenterology Practice in COVID-19 Pandemic, 2020.
25. Ling Y, Xu SB, Lin YX, et al. Persistence and clearance of viral RNA in 2019 novel coronavirus disease rehabilitation patients. Chin Med J (Engl) 2020.
26. Wu Y, Guo C, Tang L, et al. Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples. Lancet Gastroenterol Hepatol 2020.
27. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. Nature 2020.