

MANIFESTACIONES DIGESTIVAS DE LA INFECCIÓN POR SARS-COV-2

BERTA LAPEÑA MUÑOZ¹
MARÍA CALVO ÍÑIGUEZ^{1*}

RESUMEN

La pandemia por SARS-CoV-2 ha supuesto una crisis sanitaria global con implicaciones en toda la red de los sistemas sanitarios. Aunque la afectación principal es respiratoria, se han visto afectados otros sistemas como el digestivo. Numerosos estudios demuestran una elevación de enzimas hepáticas así como síntomas gastrointestinales como dolor abdominal, náuseas y diarrea. Por otro lado, la pandemia ha obligado a reorganizar los servicios de endoscopia dado el alto riesgo de transmisión del virus durante la realización de pruebas endoscópicas. En este artículo se revisan las distintas manifestaciones digestivas de la COVID-19 y su repercusión en los servicios de Aparato Digestivo.

Palabras clave: SARS-CoV-2, COVID-19, Aparato Digestivo, Hígado, Endoscopia, Enfermedad Inflamatoria Intestinal

The pandemic caused by SARS-CoV-2 has led to a global health crisis. It has been a challenge for the health system. Although it primarily affects respiratory system, other organs such as the digestive tract can be affected. Many studies have shown that COVID-19 elevates liver enzymes and causes abdominal pain, nausea and diarrhea.

Furthermore, the pandemic has forced to reorganize endoscopy services because of the risk of virus transmission during endoscopies. In this article we review the relationship between COVID-19 and the digestive system.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, Digestive System, Liver, Endoscopy, Inflammatory Bowel Disease

1. INTRODUCCIÓN

La pandemia por SARS-CoV-2 está suponiendo una crisis sanitaria a nivel mundial. La enfermedad desencadenada por este nuevo coronavirus,

1. Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario San Pedro (Logroño).

* Autora de correspondencia: mciniguez@riojasalud.es

denominada COVID-19, tiene una alta mortalidad y, aunque la afectación principal es del sistema respiratorio, un porcentaje importante de pacientes también presenta sintomatología digestiva (Cárdenas-Jaén, 2020).

Por otro lado, la pandemia ha obligado a reorganizar el sistema sanitario en general y los servicios de Aparato Digestivo en particular, especialmente en las Unidades de Endoscopia Digestiva.

2. AFECTACIÓN GASTROINTESTINAL DE LA COVID-19

El coronavirus se une a las células diana a través de la enzima convertidora de angiotensina II (ACE2). La ACE2, que se expresa en las células epiteliales de pulmón, riñón y vasos sanguíneos, también está presente en el sistema gastrointestinal y su concentración en íleon terminal y colon es de las más altas del cuerpo (Monteleone, 2020). En estudios que han analizado la presencia de SARS-CoV-2 en diferentes muestras biológicas se ha constatado la presencia del virus en muestras de heces de más del 50% de los pacientes (Wang, 2020). De hecho, más de una quinta parte de los pacientes permanecían con muestras de heces positivas tras haber sido negativas las muestras respiratorias. Todo ello puede explicar los síntomas digestivos que presentan algunos pacientes y puede implicar otra vía de transmisión del SARS-CoV-2.

En una revisión sistemática de más de 23 estudios, el 7,4% de los pacientes presentaban diarrea, un 4,6% náuseas/vómitos y hasta en un 20% elevación de las enzimas hepáticas (Parasa, 2019). Además, se ha demostrado que la presencia de síntomas digestivos como el dolor abdominal se correlaciona con una mayor severidad de la enfermedad⁴.

3. COVID-19 E HÍGADO

La afectación hepática clínica o analítica en la infección COVID-19 puede aparecer en pacientes sanos o con patología hepática preexistente (14%-60%), y suele ser una alteración transitoria con casos puntuales de presentación como insuficiencia hepática aguda grave (Tellez, 2020), (Cai, 2020). Las principales alteraciones son la elevación de transaminasas, alteraciones en la coagulación, etc. Se produce una elevación inicial de la enzima hepática aspartato aminotransferasa (AST) con mayor valor predictivo de peor pronóstico y una elevación más tardía e inespecífica del resto de los enzimas hepáticos. También se han descrito elevaciones en las cifras de bilirrubina (10%) y descensos en las cifras de albúmina (Tellez, 2020), (Dandan, 2020), (Portincasa, 2020).

Las alteraciones en las enzimas hepáticas están asociadas con la severidad de la COVID-19, presentando mayor gradiente alveolo-arterial de oxígeno, albúmina más baja, disminución de los linfocitos T CD4+ y B circulantes, etc. La apoptosis masiva y hepatocitos binucleados fueron las características histológicas hepáticas predominantes en estos pacientes (Wang, 2020). En los resultados preliminares del estudio multicéntrico español TIVURON se

observó que un aumento de las transaminasas estuvo asociado con una mayor necesidad de ingreso en UCI, una mayor mortalidad y estancias hospitalarias más prolongadas (Cárdenas-Jaén, 2020).

SARS-CoV-2 puede causar daño hepático a través de varios mecanismos. El virus puede producir daño directo en las células hepáticas tras su entrada en ellas para su replicación mediante la vía ACE2, predominando estos receptores en los colangiocitos. Dado que la expresión en los hepatocitos de ACE2 es escasa, el daño hepático directo necesita más investigación. La principal hipótesis de daño hepático es la asociación con el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) y la tormenta de citoquinas, siendo la proteína C reactiva (PCR) y la linfopenia los factores de riesgo independientes asociados con empeoramiento de función hepática. Tras la infección un número elevado de células inmunes hiperactivadas secretan excesivas citoquinas y quimioquinas (ej. interleuquina [IL]-6, IL8,...) que se siguen de un síndrome de distrés respiratorio y SIRS, induciendo así isquemia e hipoxia hepática y resultando en un daño celular y necrosis hepatocitaria, pudiendo desarrollar un fracaso multiorgánico que implique además del pulmón, al hígado, miocardio y/o riñones (Dandan, 2020), (Wang, 2020).

Otro mecanismo es la toxicidad inducida por los fármacos utilizados en el tratamiento de la COVID-19, más relevante en enfermedad hepática previa o por interacción con fármacos inmunosupresores en trasplantados hepáticos (Tellez, 2020). La toxicidad hepática podría involucrar la interacción del citocromo P-450 como en el caso de azitromicina, lopinavir/ritonavir, hidroxiclороquina y paracetamol. En el caso de ritonavir, juega un importante papel el CYP3A4, en el que también se encuentran involucrados anticalcineurínicos e inhibidores m-TOR pudiendo aumentar sus niveles y contribuir a la toxicidad hepática por lo que se deben monitorizar⁸. En cuanto a los antivirales, remdesivir se asocia a elevación de transaminasas entre un 5-30%, siendo infrecuente la necesidad de suspensión del tratamiento. Con inmunomoduladores como tocilizumab, sarilumab o siltuximab, se han detectado elevaciones reversibles de las transaminasas, desaconsejado su empleo si superan 5 veces el límite alto de normalidad (Tellez, 2020).

Los pacientes con enfermedad metabólica hepática grasa (EHMG) podrían estar más expuestos al daño hepático por fármacos, así como aquellos en terapia con drogas esteatogénicas (amiodarona, valproico, tamoxifeno y metotrexate). Se debe monitorizar la función hepática durante la infección COVID-19, independientemente de la existencia de enfermedad hepática previa (Portincasa, 2020).

En pacientes con hepatopatía crónica (1,4% de pacientes hospitalizados con COVID-19), la infección fue grave en el 60% de los casos, con una tasa de mortalidad del 18%, dependiendo fundamentalmente del estadio Child-Pugh (más elevado en los Child-Pugh C). En un 40% de los casos la infección desencadena una descompensación hepática⁵. Estos pacientes tienen un riesgo aumentado de infecciones y complicaciones asociadas a la disfunción inmune del cirrótico, particularmente importante en cirrosis descompensada (Boettler, 2020).

La EHMG y la obesidad se relacionan con peor evolución sólo en pacientes menores de 60 años, independientemente del sexo, tabaquismo y otras enfermedades metabólicas, planteando una posible relación entre la inflamación sistémica más presente en jóvenes obesos con EHMG que en comparación con los más ancianos. El diagnóstico de EHMG en estos estudios es por métodos no invasivos pudiendo influir factores de confusión como la inflamación sistémica o el consumo de alcohol.

La enfermedad hepática autoinmune tratada con inmunomoduladores no supone una mayor incidencia de infección por SARS-CoV-2 respecto a la población general y el riesgo de complicaciones graves es bajo, planteando un posible efecto modulador sobre el sistema inmune de estos fármacos en la situación de hiperestimulación inmune. Se aconseja mantener la terapia inmunosupresora en todos los casos.

La infección crónica por virus hepatotropos, especialmente en infección por el virus de la hepatitis B (VHB), no parece implicar peor pronóstico, pero debemos cribar el estado serológico del VHB y del virus C (VHC) para prevenir reactivaciones virales graves durante el tratamiento inmunosupresor (glucocorticoides a dosis altas, tocilizumab...) (Tellez, 2020).

En pacientes trasplantados hepáticos la incidencia de COVID-19 es mayor, con tasas de mortalidad más bajas que en la población general. No se recomienda suspender la inmunosupresión, ya que los inhibidores de la calcineurina y everólimus no se han asociado con un peor pronóstico, si bien se aboga en general por disminuir la dosis de inmunosupresores para prevenir infecciones nosocomiales graves. Micofenolato mofetilo parece incrementar el riesgo de COVID-19 grave de forma dosis-dependiente (Colmenero, 2021).

4. COVID-19 Y ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) engloba la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa. Se trata de enfermedades crónicas y se caracterizan por la inflamación crónica del tubo digestivo. Generalmente los pacientes requieren tratamiento con corticoides, inmunosupresores y/o tratamientos biológicos con aumento del riesgo de infecciones.

Como hemos descrito anteriormente, la expresión de ACE2 está aumentada en las células del intestino inflamado. Esto puede hacer pensar que esta infección pueda afectar más a pacientes con EII o ser un factor de riesgo para desarrollar enfermedad grave. Sin embargo, analizando los datos publicados en cuanto a incidencia y prevalencia, se observa que la incidencia no es mayor que en la población general. En un estudio multicéntrico internacional se registró que la incidencia acumulada total de SARS-CoV-2 fue del 0.406% en los pacientes con EII frente al 0.402% de la población general (Alloca, 2020). Por su parte, en un estudio llevado a cabo en Madrid, Taxonera *et al.*, observó, en personas con EII (comparado con la población general), una menor tasa de incidencia para COVID-19 (OR 0,74; $p < 0.001$) con unas tasas de mortalidad similares (Taxonera, 2020).

En cuanto al manejo de la medicación de los pacientes con EII, según la Sociedad Europea de EII (*European Crohn's and Colitis Organization*), en pacientes sin infección por COVID-19 se recomienda continuar con todos los tratamientos salvo los corticoides que se intentarán reducir o, si es posible, suspender. En los pacientes con infección (sintomáticos o no) se recomienda suspender tratamiento con inmunomoduladores, inhibidores de JAK y corticoides (Magro, 2020). En la misma línea, Brenner *et al.*, observaron que el uso de corticoides, la edad y la comorbilidad están asociados con la gravedad de la COVID-19, no así los el uso de fármacos anti-TNF (Brenner, 2020). En el registro internacional SECURE-IBD (casi 6000 de pacientes con EII y COVID-19) la tasa de hospitalización fue del 15% (la mayoría, mayores de 60 años), tasa de ingreso en UCI del 3% y la mortalidad del 4%.

5. ENDOSCOPIA Y COVID-19

Las pruebas endoscópicas se consideran de alto riesgo de infección puesto que se pueden generar aerosoles. Es por ello que la pandemia ha obligado a reorganizar los servicios de endoscopia para proteger a los sanitarios, a los pacientes y a sus familiares. En este sentido, las principales sociedades han elaborado recomendaciones que se han ido actualizando y que incluyen, entre otras medidas: la adecuación de las indicaciones de los procedimientos endoscópicos, la reorganización de los recursos humanos y materiales, utilización de equipos de protección para el personal, la realización de PCR previa al procedimiento, etc. (Marín-Gabriel, 2020).

En conclusión, el SARS-CoV-2 puede presentar manifestaciones digestivas y ha implicado un gran cambio en el manejo de los pacientes con patología crónica gastrointestinal. La pandemia también nos ha obligado a analizar y reflexionar cómo estábamos haciendo las cosas y nos ha brindado la oportunidad de mejorar aspectos organizativos y de atención al paciente, el cual ha sido y debe seguir siendo, pese a las dificultades, la prioridad de nuestro trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

- Alloca M, Chaparro M, Gonzalez HA, Bosca-Watts MM, Palmela C, D'Amico F, *et al.*, (2020). Patients with Inflammatory Bowel Disease Are not at Increased Risk of COVID-19: A Large Multinational Cohort Study. *Journal of Clinical Medicine*, 9:3533.
- Boettler T, Newsome PN, Mondelli MU, Maticic M, Cordero E, Cornberg M, *et al.*, (2020). Impact of COVID-19 on the care of patients with liver disease: EASL-ESCMID position paper after 6 months of the pandemic. *JHEP Reports*, 2:100169.
- Brenner EJ, Ungaro RC, Geary R, Kaplan G, Kissous-Hunt M, Lewis J, *et al.*, (2020). Corticoids, but not TNF antagonists, are associated with adverse COVID-19 outcomes in patients with inflammatory bowel diseases: results from an international registry. *Gastroenterology*, 159:481-91.

- Cai Q, Huang D, Yu H, Zhu Z, Xia Z, Su Y, *et al.*, (2020). COVID-19: Abnormal liver function tests. *Journal of Hepatology*, 73:566-74.
- Cárdenas-Jaén, K, Sánchez-Luna, SA *et al.*, (2020). Gastrointestinal Symptoms and complications of COVID-19: an international multicenter prospective cohort study (TIVURON PROJECT). *UEG Journal*, 8(10): 1273.
- Colmenero J, Rodríguez-Perálvarez M, Salcedo M, Arias-Milla A, Muñoz-Serrano A, Graus J, *et al.*, (2021). Epidemiological pattern, incidence, and outcomes of COVID-19 in liver transplant patient. *Journal of Hepatology*, 74:148-55.
- Dandan Tian MS, Quing Ye MD. (2020). Hepatic complications of COVID-19 and its treatment. *Journal of Medical Virology*, 92:1818-24.
- Hayashi Y, Wagatsuma K, Nojima M, Yamakawa T, Ichimiya T, Yokoyama Y, *et al.*, (2021). The characteristics of gastrointestinal symptoms in patients with severe COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Gastroenterology*, 56:409-20.
- Magro F, Rahier JF, Abreu C, MacMahon E, Hart A, van der Woude CJ, *et al.*, (2020). Inflammatory bowel disease management during the COVID-19 Outbreak: The Ten Do's and Don'ts from the ECCO-COVID Taskforce. *Journal of Crohn's Colitis*, 14, Suppl 3:S798-S806.
- Marín-Gabriel JC, Rodríguez de Santiago E. (2020). Documento de posicionamiento AEG-SEED para el reinicio de la actividad endoscópica tras la fase pico de la pandemia de COVID-19. *Gastroenterología y Hepatología*, 43:389-407.
- Monteleone G, Ardizzone S. (2020). Are Patients with Inflammatory Bowel Disease at Increased Risk for Covid-19 Infection? *Journal of Crohn's & Colitis*, 14:1334-6.
- Parasa S, Desai M, Thoguluva Chandrasekar V, Patel HK, Kennedy KF, Roesch T, *et al.*, (2020). Prevalence of gastrointestinal symptoms and fecal viral shedding in patients with Coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 3:e2011335.
- Portincasa P, Krawczyk M, Machill A, Lammert F, Di Ciaula A. (2020). Hepatic consequences of COVID-19 infection. Lapping or biting? *European Journal of Internal Medicine*, 77:18-24.
- Taxonera C, Sagastagoitia I, Alba C, Mañas N, Olivares D, Rey Enrique. (2020). 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) in patients with inflammatory bowel diseases. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 52: 276-83.
- Tellez L, Martín Mateos RM. (2020). Actualización en COVID-19 y enfermedad hepática. *Gastroenterology and Hepatology*, 43:472-80.
- Wang W, Xu Y, Gao R, *et al.*, (2020). Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. *JAMA*, 323:1843-4.
- Wang Y, Liu S, Liu H, Li W, Lin F, Jiang L. (2020). SARS-CoV-2 infection of the liver directly contributes to hepatic impairment in patients with COVID-19. *Journal of Hepatology*, 73:807-16.