

COVID-19 y tracto gastrointestinal: una relación más importante de lo que parece

El brote de enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), causada por el virus respiratorio SARS-CoV-2, se extendió rápidamente desde China a casi todo el planeta

Mientras que las formas de presentación típicas de esta infección, como fiebre, tos, mialgia, fatiga y neumonía, son bien reconocidas, estudios realizados de forma temprana informaron baja incidencia de síntomas gastrointestinales (GI), tales como diarrea en el rango de 1% –3.8%. Otro estudio mostró una mayor tasa de síntomas gastrointestinales con diarrea y náuseas 10.1% y vómitos en 3.6%.

Varios artículos informan sobre síntomas gastrointestinales, detección del virus en las heces y posibles aspectos fisiopatológicos, incluyendo la expresión del receptor viral en el tracto gastrointestinal. Dos grandes estudios clínicos realizados en China se centraron en los síntomas gastrointestinales y en la detección del virus en las heces. *Jin et al* investigó a 74 pacientes infectados con SARS-CoV-2 con síntomas gastrointestinales como diarrea, náuseas y vómitos. Hasta un 28% de aquellos pacientes con síntomas gastrointestinales no tenían síntomas respiratorios. Mostraron que este grupo de pacientes en comparación con pacientes sin síntomas gastrointestinales (n = 577) tuvo en general una enfermedad más grave/crítica, más pacientes con fiebre >38.5 ° C, y tasas más altas de daño hepático según lo evaluado por el aumento de los niveles de las transaminasas.

Entre el total de pacientes estudiados infectados por el SARS-CoV-2 (n = 651) el 11.4% experimentó síntomas gastrointestinales, lo que representa un porcentaje más alto que los reportados en anteriores estudios. En otro estudio, *Lin et al* investigaron 95 paciente con infección por SARS-CoV-2 con especial énfasis en los síntomas gastrointestinales.

En general, 58/95 casos (61,1%) mostraron evidencia de síntomas gastrointestinales con diarrea (24,2%), náuseas (17,9%), vómitos (4,2%) e insuficiencia hepática según lo evaluado por los niveles elevados de transaminasas (32.6%). Realizaron endoscopia en seis pacientes demostrando que SARS-CoV-2 podía ser detectado en varios lugares del tracto GI en tres de los seis sujetos a los cuales se realizó biopsia durante la endoscopia. En dos pacientes graves, el virus pudo detectarse en esófago, estómago, duodeno y recto lo que demuestra que este virus está presente en todo el tracto gastrointestinal. Finalmente fueron capaces de detectar el virus en 52.4% (n = 22) de muestras fecales evaluadas. Por lo tanto, ambos estudios destacan la prevalencia de síntomas gastrointestinales en la enfermedad COVID-19. En el primer caso de infección por SARS-CoV- 2 reportado desde los Estados Unidos, el virus también fue observado en las heces el día 7 de la

enfermedad.

Xiao et al investigaron 73 pacientes infectados por SARS-CoV-2 hospitalizados en China y el 53,4% de los pacientes resultó positivo a la presencia de virus en las heces desde el día 1 al 12 de infección. Es importante destacar que en este estudio más del 20% de los pacientes infectados tuvieron resultados positivos de virus en las heces incluso después de la eliminación del virus del tracto respiratorio. Resultados similares provenientes de Singapur mostraron que el 50% de los pacientes con COVID-19 tenían el virus detectable en las heces, pero sólo aproximadamente la mitad de estos pacientes presentaron síntomas digestivos. Por lo tanto, la evidencia en cuanto a los síntomas gastrointestinales y la detección del virus en las heces en la mayor parte de los sujetos infectados va en aumento, aunque no parece existir una correlación clara entre los síntomas gastrointestinales y la carga viral detectable en las heces.

Queda menos claro por qué y cómo SARS-CoV-2 induce síntomas gastrointestinales, y en segundo término, si SARS-CoV-2 puede ser transmitido a través del tracto gastrointestinal.

Un pre-requisito para la infección por coronavirus es su entrada en las células huésped. De manera similar a su congénere SARS-CoV, SARS-CoV-2 utiliza la enzima convertidora de angiotensina -2 (ACE2) como receptor viral para ingresar a las células huésped, y ACE2 es un importante regulador de la inflamación intestinal.

Liang et al. examinaron la expresión y distribución de ACE2 en tejidos humanos y en diferentes poblaciones celulares. Mediante el análisis de la secuencia de ARN encontraron que ACE2 se expresa en forma importante en el intestino delgado, especialmente en los enterocitos proximales y distales. También encontraron otros dos receptores de entrada viral para humanos del coronavirus 229E y del virus causante del síndrome respiratorio de medio oriente, los cuales fueron altamente expresados en enterocitos. Para tomar estos hallazgos adicionales, *Zhang et al* examinaron la expresión de ACE2 en la composición celular de pulmón, esófago, estómago, íleon y colon.

Encontraron que la entrada exitosa del virus de SARS-CoV-2 depende no sólo de la presencia del receptor celular ACE2 sino también la serina proteasa celular transmembrana 2 (TMPRSS2), que escinde la proteína S del coronavirus humano en la membrana celular. Ambas proteínas son críticas para la fusión de virus y las membranas celulares. ACE2 y TMPRSS2 no sólo se co-expresaron en células alveolares pulmonares tipo 2, esofágicas y gástricas, sino también en el íleon y colon, lo que sugiere que el virus puede invadir enterocitos del tracto digestivo. En el esófago, ACE2 se expresó significativamente en las células epiteliales superiores y estratificadas, y este hallazgo puede explicar la detección de SARS-CoV-2 en la erosión esofágica. Un hallazgo intrigante fue una expresión cuantitativamente más alta de ACE2 en enterocitos absorbentes del íleon y el colon que en el pulmón. No está claro si la inflamación intestinal exagera la expresión de ACE2 en el intestino y ejerce un mayor riesgo para los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. En

relación a este problema se informó la muerte en un paciente anciano con colitis ulcerativa aguda severa que fue tratada con dosis altas de corticosteroides intravenosos y posteriormente desarrolló neumonía por COVID-19.

En aproximadamente el 50% de los casos de COVID-19, la presencia de SARS-CoV- 2 en muestras de heces evidenció la presencia de SARS-CoV-2 en la mucosa intestinal de pacientes infectados lo que sugiere que los síntomas entéricos podrían ser causados por la invasión de ACE2 expresado en los enterocitos.

En más de la mitad de los pacientes, las muestras fecales permanecieron positivas para SARS-CoV2 durante un promedio de 11 días después de la desaparición del virus en las vías respiratorias

Un estudio reciente adicional confirmó que 8 de cada 10 niños infectados tenía hisopos rectales virales persistentemente positivos después de que la prueba nasofaríngea fue negativa.

Es importante destacar que el SARS-CoV- 2 fue detectado en microscopía electrónica en las heces de dos pacientes que no presentaron como síntoma diarrea, destacando la potencial transmisión fecal-oral.

En conclusión, estos estudios proporcionan nuevos conocimientos sobre nuestra comprensión de la prevalencia, etiología y potencial mecanismos de infección del COVID-19 en el tracto gastrointestinal lo cual es crucial para definir medidas de prevención, atención clínica y estrategias de tratamiento.

Permanecen preguntas y desafíos sin respuesta, tal como la importancia de la detección del virus en las heces e hisopados rectales positivos de sujetos asintomáticos, el rol de ACE2 como mediadora directa para el ingreso de SARS-CoV-2 en el tracto gastrointestinal y cómo el virus podría sobrevivir al paso por el ambiente de pH extremo del aparato digestivo.

Actualmente, la permanecía viral a nivel fecal de forma prolongada en pacientes infectados, incluso después del aclaramiento viral en el tracto respiratorio sugiere que la prueba de heces debe considerarse en pacientes con COVID-19 como medida de prevención ante la posible transmisión de pacientes hospitalizados.

Se requiere investigación adicional para determinar la viabilidad e infectividad de SARS-CoV- 2 en las heces para controlar la propagación del virus, especialmente en portadores asintomáticos.

Artículo disponible en: <https://gut.bmj.com/content/gutjnl/69/6/973.full.pdf>