



SARS-CoV-2 y aparato digestivo

Iván Carabaño Aguado

Sección de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Infantil. Servicio de Pediatría.
Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.

Publicado en Internet:
23-abril-2020

Iván Carabaño Aguado:
carabano1975@hotmail.com

Resumen

Palabras clave:

- Cononavirus
- COVID-19
- Digestivo
- Niños
- SARS-CoV-2

Desde la aparición de los primeros casos en diciembre de 2019 hasta el momento actual, más de tres millones de personas se han infectado por SARS-CoV-2 en el mundo. Los síntomas más frecuentes son fiebre, tos, mialgias y dificultad respiratoria. No obstante, al progresar la pandemia, se ha prestado una atención creciente a los síntomas gastrointestinales. Entre ellos, destacan hiporexia, náuseas, vómitos y diarrea. También puede haber hipertransaminasemia. Desde el punto de vista digestivo, cabe tener en cuenta que ciertas patologías crónicas, como la enfermedad inflamatoria intestinal, pueden beneficiarse de ciertas modificaciones en cuanto a tratamiento se refiere. Por último, cabe reflejar que ha de extremarse la precaución durante la realización de endoscopias. En esta revisión se ahonda en todos estos aspectos.

SARS-CoV-2 and digestive system

Key words:

- Child
- Cononavirus
- COVID-19
- Digestive
- SARS-CoV-2

Abstract

From the beginning of the pandemic to the current moment, more than three million people have been infected with SARS-CoV-2 in the world. The most frequent symptoms are fever, cough, myalgia and respiratory distress. However, as the pandemic progresses, more gastrointestinal symptoms have been notified. Among them, hyporexia, nausea, vomiting and diarrhea. There may also be hipertransaminasemia. Patients with inflammatory bowel disease may be benefited by certain treatment modifications. Caution should be exercised during endoscopies. All of these topics are discussed in this review.

INTRODUCCIÓN

En diciembre de 2019, los servicios sanitarios de Wuhan (China) alertaron sobre una serie de casos inexplicables. Dichos casos consistían en una extraña neumonía bilateral, de características atípicas, con una llamativa respuesta inflamatoria sistémica y una evolución muchas veces fatal. Poco tiempo después, se consiguió aislar el agente causal: un

nuevo coronavirus, denominado SARS-CoV-2. Se especula sobre el origen de dicho agente. La hipótesis inicial es que la infección por el SARS-CoV-2 es una zoonosis. Se piensa que el origen de esta fue un mercado de animales vivos en Wuhan, y el vector un murciélago. Desde allí, la infección se propagó con rapidez por todo el planeta. El día 11 de marzo de 2020, la Organización Mundial de la Salud declaró la pandemia. En el momento de redactar el

presente artículo, se estima que ha habido más de 3 800 000 personas afectadas, y más de 165 000 muertes en todo el mundo¹⁻⁴.

El virus SARS-CoV-2 puede afectar a individuos de cualquier edad, con un ligero predominio en el sexo masculino. La enfermedad que produce se denomina COVID-19. La mortalidad por COVID-19 varía entre el 1,5% y el 3%. Se han reconocido diversos factores de riesgo, entre los cuales destacan dos: edad avanzada y comorbilidad (hipertensión, diabetes, enfermedades cardiovasculares y, posiblemente, la inmunosupresión). Su capacidad de diseminación ha supuesto un reto global para la salud pública. A su vez, ha supuesto un importante factor de estrés para los sistemas sanitarios internacionales, con escenarios límite en los servicios de urgencias y hospitalización¹⁻⁴. El papel de la Atención Primaria ha sido determinante, en su labor de contención y seguimiento de las altas posingreso, y de los innumerables casos con posibilidad de seguimiento ambulatorio. Los países con mayor acumulación de casos hasta el momento han sido EE. UU., España, Italia, Francia, Alemania y Reino Unido¹⁻⁴.

Se estima que los niños, de una manera llamativa, suponen tan solo un 1-2% del total de afectados por la pandemia; la tasa de mortalidad es prácticamente nula. En el momento actual, se desconoce el motivo de este papel marginal. Hay autores que defienden que la alta tasa de anticuerpos circulantes en los niños, en relación con las vacunas que reciben (particularmente la de la rubeola), puedan aportar una reacción cruzada defensiva. Otros autores describen que los niños infectados generan una respuesta inflamatoria menos importante que sus homólogos adultos. Además de estas teorías, hay quien señala que la mejor respuesta en niños se relaciona con un hecho: la expresión del receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2), diana del virus, guarda relación lineal con la edad. Además, la gravedad de la infección parece mostrar una correlación con la carga vírica, y esta parece ser menor en niños. Aun así, puede que la tasa de niños infectados esté infraestimada, y que jueguen un papel destacado en la diseminación

intrafamiliar y comunitaria del proceso. Pero este hecho está pendiente de confirmación².

Si bien los síntomas más frecuentes son fiebre, tos, dificultad respiratoria, astenia, artromialgias y cefalea, muchos pacientes de todas las edades (pero especialmente a lo largo de la edad pediátrica) refieren síntomas digestivos. No en vano, el virus se ha identificado en heces, además de su consabida presencia en secreciones respiratorias¹⁻¹⁰. En la presente revisión nos vamos a centrar en la sintomatología digestiva directamente relacionada con la infección, así como en la repercusión de la pandemia sobre la enfermedad inflamatoria intestinal. Por último, se comentará cómo ha modulado la pandemia la realización de una de las técnicas más frecuentadas por los gastroenterólogos pediátricos: las endoscopias.

SARS-CoV-2 Y SÍNTOMAS DIGESTIVOS

El receptor de la ECA2, diana del SARS-CoV-2, se expresa en las células del epitelio gastrointestinal. Se ha detectado en ellas, a su vez, la proteína de la nucleocápside del virus. SARS-CoV-2, por lo tanto, puede infectar activamente el tracto digestivo, y replicarse en él. Por otro lado, se ha identificado la presencia en heces del virus hasta en un 48% de los casos. Esto tiene implicaciones no solo clínicas, sino también epidemiológicas, dado el riesgo de transmisión fecal y durante la realización de procedimientos endoscópicos. La presencia del virus en heces puede ser incluso hasta días más prolongada que en las secreciones respiratorias⁵⁻¹¹.

La relación de síntomas digestivos descritos en la literatura científica actual aparece reflejada en la **Tabla 1**⁵⁻¹¹. Las series recogen con una gran variabilidad el porcentaje de afectados, que ha ido creciendo conforme se propagaba la pandemia: desde el 3% inicial hasta el 79% actual. No obstante, hay que anotar que, si se excluye la hiporexia, la cifra cae hasta un 18-30%. La afectación parece ser mayor en la edad pediátrica, en especial los vómitos. Por lo general, las manifestaciones digestivas son descritas como de carácter leve. Este hecho

Tabla 1. Relación de síntomas digestivos producidos por SARS-CoV-2	
Síntomas	Intervalo de porcentajes descritos
Hiporexia-anorexia	40-50%
Náuseas-vómitos	3-66%
Diarrea	2-49%
Hemorragia digestiva	4-13%
Dolor abdominal inespecífico	2-6%
Abdomen agudo	Inusual
Rectorragia	Inusual

puede generar un artefacto de infranotificación. Por lo general, no son las primeras manifestaciones en aparecer, si bien en ocasiones preceden a los síntomas pseudogripales. Su duración, en cualquier caso, suele ser menor que los síntomas respiratorios⁵⁻¹¹. En los pacientes más graves, los síntomas digestivos están más presentes; en especial, la hiporexia. Hay descrita en la literatura médica solo un caso de abdomen agudo, en un adulto de 53 años con dilatación importante de sigma y neumonía bilateral¹².

Conviene, asimismo, tener en cuenta que algunos de los fármacos utilizados en el manejo de la COVID-19 pueden provocar efectos adversos gastrointestinales. Entre ellos, destaca la hidroxiclороquina (náuseas y vómitos), lopinavir/ritonavir (diarrea) y azitromicina (dolor abdominal, náuseas y vómitos, diarrea)⁵⁻¹¹.

Cabe plantearse qué ocurre con los síntomas digestivos de neonatos infectados por SARS-CoV-2. En este sentido, solo una publicación recoge este escenario como entidad propia. La sintomatología en este caso fue de vómitos y rechazo de tomas, en exclusiva, sin síntomas respiratorios ni fiebre. El paciente precisó ingreso para recibir fluidoterapia endovenosa y su evolución fue favorable¹³.

En conclusión, es importante tener presente que algunos síntomas digestivos pueden ser explicados como la expresión clínica de una infección por SARS-CoV-2, y que cabe la posibilidad de que estos se expresen antes de los síntomas pseudogripales. De igual modo, cabe destacar que el manejo terapéutico de los mismos ha de ser sintomático. Como en cualquier otro paciente, se ha de manejar el dolor

y garantizar un buen estado de hidratación. A través del seguimiento presencial o telefónico se ha de interrogar sobre todos estos aspectos.

SARS-CoV-2 EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Si estimamos que la enfermedad grave por SARS-CoV-2 se debe a una reacción inflamatoria exagerada a la infección, el contexto terapéutico de la enfermedad inflamatoria intestinal (dirigido a atenuar la respuesta inmune) hace que este grupo de pacientes sea menos proclive a dicho proceso, al menos desde un punto de vista conceptual. No obstante, hay importantes lagunas al respecto¹⁴⁻¹⁶. Por ejemplo: muchos de los tratamientos para la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa conllevan un aumento en la predisposición al desarrollo de infecciones, y la debida a SARS-CoV-2 no tendría por qué ser una excepción a esta regla. Además, estudios recientes sugieren que la inflamación del aparato digestivo se relaciona con un aumento en la expresión intestinal del receptor ECA2¹⁴⁻¹⁶.

Las tiopurinas tampoco se lo ponen fácil a los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, pues uno de sus efectos adversos clásicos es la linfopenia. Recordemos que la linfopenia es un factor que se asocia con el desarrollo de una respuesta inflamatoria sistémica. Pero no todo son sombras: algunos anticuerpos monoclonales utilizados en la enfermedad inflamatoria intestinal (con el baricitinib a la cabeza) inhiben la endocitosis, que es el mecanismo a través del cual SARS-CoV-2 se adentra en las células¹⁴⁻¹⁶. Por desgracia, este monoclonal no está aprobado en la edad pediátrica.

Todos estos postulados se ciñen a un plano teórico, pero todavía no hay suficiente casuística (menos aún en niños) como para extraer conclusiones en firme. Como regla general, el tratamiento subyacente de los pacientes no ha de modificarse. Aun así, un grupo de expertos en enfermedad inflamatoria de adultos ha establecido varias conclusiones que parecen razonables, pero cuya certeza habrá que afianzar en trabajos futuros (Tabla 2)¹⁴⁻¹⁶.

Tabla 2. Actitud terapéutica en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) e infección por SARS-CoV-2
Los pacientes con EII no tienen un riesgo sustancialmente mayor de desarrollar una COVID-19 grave
Los pacientes con EII no infectados por SARS-CoV-2 no han de interrumpir su programa terapéutico
En los pacientes con EII infectados por SARS-CoV-2 sin síntomas de COVID-19 se aconseja reducir la dosis de prednisona en cuanto sea posible (a una dosis menor de 20 mg/día)
En los pacientes con EII infectados por SARS-CoV-2 sin síntomas de COVID-19 y que reciban tratamiento con prednisona oral se aconseja valorar cambiar la prednisona por budesonida oral
En los pacientes con EII infectados por SARS-CoV-2 sin síntomas de COVID-19 se ha de valorar la supresión transitoria de tiopurinas, metotrexato y tofacitinib
En los pacientes con EII infectados por SARS-CoV-2 sin síntomas de COVID-19 se aconseja demorar la infusión del biológico anti-TNF durante 2 semanas aproximadamente
En los pacientes con EII y síntomas de COVID-19 se interrumpirá el tratamiento con tiopurinas, metotrexato, tofacitinib y biológicos hasta la resolución completa de la sintomatología (o test negativo)
Los tratamientos siempre se han de ponderar juiciosamente, evaluando la relación entre riesgo y beneficio
Se aconseja dar de alta en covidibd.org a todos aquellos pacientes con EII y COVID-19

SARS-CoV-2 Y ENDOSCOPIA

La realización de endoscopias ha de ser viable en el contexto de la presente pandemia. No obstante, se trata de una exploración que debe realizarse con la debida cautela y medidas de protección. La presencia del SARS-CoV-2 tanto en aerosoles respiratorios como en heces hace que la endoscopia sea un procedimiento de riesgo. En consecuencia, todo el personal presente en la sala donde se realice la endoscopia ha de estar debidamente protegido. Las medidas completas de protección aparecen reflejadas en la **Tabla 3**¹⁷⁻¹⁸.

En contextos de gran estrés del sistema sanitario, ha de considerarse la demora de ciertos procedimientos endoscópicos no urgentes, si bien lo ideal es que el sistema tome todas las medidas necesarias para que no se alcance un escenario de saturación.

¿Cuál es el personal que ha de estar presente en la sala? El mínimo imprescindible. Se ha de considerar

Tabla 3. Protección recomendada para la realización de endoscopias digestivas en pacientes infectados por SARS-CoV-2
Gorro
Visera protectora/gafas
Mascarilla tipo N95, N99, FFP2, FFP3 o PAPP
Doble guante
Bata impermeable
Calzas
Habitación con presión negativa

limitar el riesgo de exposición de los médicos residentes en formación. Este hecho, que puede derivar en carencias educativas, ha de ser compensado con estrategias alternativas (vídeos, simulación, recursos *online*). Por otro lado, parece razonable limitar el acceso al área de endoscopias a las personas mayores de 65 años, gestantes, neumópatas crónicos, cardiopatas crónicos, convalecientes de procesos oncológicos, obesos y diabéticos. Un aspecto importante es que, durante la intubación del paciente, lo ideal es que solo esté presente el anestesista y aquellas personas que este considere estrictamente necesarias. Se desaconseja que los padres, por su propia seguridad, estén presentes durante la anestesia y durante el procedimiento.

Antes y después del procedimiento endoscópico, las personas que van a realizar el mismo han de proceder a un exhaustivo lavado de manos con agua y jabón o con gel hidroalcohólico.

Es importante anotar un detalle técnico: el riesgo de generación de aerosoles contaminados puede reducirse si, a la vez que se extraen las biopsias, se aplica presión negativa a través del botón de succión.

En cuanto a los protocolos de desinfección, se ha de aplicar viricidas sobre el endoscopio, pero además sobre todas aquellas superficies que hayan estado potencialmente expuestas.

El tiempo entre una endoscopia y la siguiente ha de ser el apropiado para que se produzca una renovación del 99% del aire circulante.

Por último, se ha de establecer un plan de razonable de reprogramación de las endoscopias demoradas. Uno de los retos en la desescalada de la pandemia es averiguar el daño secundario generado por esta¹⁷⁻¹⁸.

SARS-CoV-2 Y AFECTACIÓN HEPÁTICA

La infección por SARS-CoV-2 puede afectar al hígado, generalmente en forma de hipertransaminasemia sin colestasis. Dicha afectación parece ser más frecuente en aquellos pacientes que tienen síntomas digestivos concomitantes que en los que no los manifiestan^{19,20}.

En las series publicadas, casi todas ceñidas a pacientes adultos, se ha descrito hipertransaminasemia hasta en un 40-76% de los casos, siendo más destacada la elevación de la GPT que de la GOT. La elevación de transaminasas es mayor en pacientes con enfermedad grave, en pacientes que recibieron lopinavir/ritonavir y en pacientes con hepatopatías previas. En este sentido, podría ser interesante ver si ha habido alguna repercusión significativa en los pacientes con la hepatopatía pediátrica crónica más prevalente, el hígado graso pediátrico. A su vez, tampoco se han construido guías orientativas (como se ha hecho en la enfermedad inflamatoria intestinal) en el manejo de la hepatitis autoinmune. En dicha enfermedad se utiliza con gran frecuencia azatioprina. Tal y como se dijo en el apartado anterior, preocupa la aparición de linfopenia como efecto adverso, pues la linfopenia importante se asocia con una peor evolución de la COVID-19. En principio, no parece necesario interrumpir dicho tratamiento, salvo que existan datos de enfermedad grave. Por último, queda pendiente protocolizar cómo ha de modificarse la inmunosupresión de los niños sometidos a trasplante hepático con riesgo de infección por SARS-CoV-2^{19,20}.

La hipertransaminasemia registrada en el debut de la infección se asocia en algunas publicaciones con mayor riesgo de progresión de la enfermedad.

Este hecho está pendiente de confirmación y, de manera consecuente, en los protocolos actuales no figura como un marcador de riesgo. No hay ningún caso publicado de fallo hepático fulminante por SARS-CoV-2, pero puede haber insuficiencia hepática en el contexto del fallo multiorgánico debido a una COVID-19 grave^{19,20}.

Aunque la colestasis no es la norma, en alguna publicación se ha encontrado elevación de bilirrubina y GGT hasta en un 25% de los ingresos que se prolongaron durante al menos dos semanas^{19,20}.

En conclusión, ante el riesgo de afectación hepática directamente relacionada con el virus, hay que prestar una atención especial ante el uso de medicamentos hepatotóxicos y ante la infección en hepatópatas. En estas dos situaciones se aconseja testar de forma seriada el perfil hepático, sin que en el momento actual exista un protocolo reglado de actuación.

SARS-CoV-2 Y PÁNCREAS

No hay comunicaciones que describan si hay o no afectación pancreática en esta infección. En el momento actual, siempre dentro de nuestro conocimiento, no hay casos descritos de pancreatitis. Cabe la posibilidad de plantearse si hay riesgo de aparición de lesiones pancreáticas, en especial en las células de los islotes de Langerhans, que disponen del receptor ECA2. En el contexto del SARS se documentó algún caso de diabetes, desencadenada por la infección, no así en relación con el SARS-CoV-2²¹.

CONFLICTO DE INTERESES

El autor declara no presentar conflictos de intereses en relación con la preparación y publicación de este artículo.

ABREVIATURAS

ECA2: enzima convertora de angiotensina 2.

BIBLIOGRAFÍA

- De Niet A, Waanders BL, Walraven I. The role of children in the transmission of mild SARS-CoV-2 infection. *Acta Paediatr.* 2020 [en prensa].
- Tagarro A, Epalza C, Santos M, Sanz-Santaefemia FJ, Otheo E, Moraleda C, *et al.* Screening and severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Children in Madrid, Spain. *JAMA Pediatr.* 2020 [en prensa].
- Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr.* 2020 [en prensa].
- Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun.* 2020;109:102433.
- Nobel YR, Phipps M, Zucker J, Leibold B, Wang TC, Sobieszczyk ME, *et al.* Gastrointestinal symptoms and COVID-19: case-control study from the United States. *Gastroenterol.* 2020 [en prensa].
- Pan L, Mu M, Yang P, Sun Y, Wang R, Yan J, *et al.* Clinical characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: a descriptive, cross-sectional, multicenter study. *Am J Gastroenterol.* 2020 [en prensa].
- Cheung KS, Hung IF, Chan PP, Lung KC, Tso E, Liu R, *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. pii: S0016-5085(20)30448-0.
- Tian Y, Rong L, Nian W, He Y. Review article: gastrointestinal features in COVID-19 and the possibility of faecal transmission. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020; 51:843-51.
- Wong SH, Lui RN, Sung JJ. Covid-19 and the digestive system. *J Gastroenterol Hepatol.* 2020 [en prensa].
- Jin X, Lian JS, Hu JH, Gao J, Zheng L, Zhang YM, *et al.* Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. *Gut.* 2020. pii: gutjnl-2020-320926.
- Xu Y, Li X, Zhu B, Liang H, Fang C, Gong Y, *et al.* Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding. *Nat Med.* 2020;26:502-5.
- Blanco-Colino R, Vilallonga R, Martín R, Petrola C, Armengol M. Suspected acute abdomen as an extra-pulmonary manifestation of Covid-19 infection. *Cir Esp.* 2020 [en prensa].
- Wang J, Wang D, Chen GC, Tao XW, Zeng LK. SARS-CoV-2 infection with gastrointestinal symptoms as the first manifestation in a neonate. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2020;22:211-4.
- Rubin DT, Abreu MT, Rai V, Siegel CA. Management of patients with Crohn's disease and ulcerative colitis during the COVID-19 pandemic: results of an international meeting. *Gastroenterology.* 2020. pii: S0016-5085(20)30465-0.
- Turner D, Huang Y, Martín-de-Carpi J, Aloï M, Focht G, Kang B, *et al.* COVID-19 and paediatric inflammatory bowel diseases: global experience and provisional guidance (March 2020) from the Paediatric IBD Porto group of ESPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020 [en prensa].
- Freitas Queiroz SN, Leite Barros L, Cardoso de Azevedo MF, Oba J, Sobrado CW, de Sousa Carlos A, *et al.* Management of inflammatory bowel disease patients in the COVID-19 pandemic era: a Brazilian tertiary referral center guidance. *Clinics (Sao Paulo).* 2020;75: e1909.
- Han J, Wang Y, Zhu L, Cui Y, Li L, Zeng Z, *et al.* Preventing the spread of COVID-19 in digestive endoscopy during the resuming period: meticulous execution of screening procedures. *Gastrointest Endosc.* 2020 [en prensa].
- Walsh CM, Fishman DS, Lerner DG, NASPGHAN Endoscopy and Procedures Committee. Pediatric Endoscopy in the Era of Coronavirus Disease 2019: A North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Position Paper. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020 [en prensa].
- Cai Q, Huang D, Yu H, Zhu Z, Xia Z, Su Y, Li Z. Characteristics of liver tests in COVID-19 patients. *J Hepatol.* 2020 [en prensa].
- Boettler T, Newsome PN, Mondelli MU, Maticic M, Cordero E. Care of patients with liver disease during the COVID-19 pandemic: EASL-ESCMID position paper. *JHEP Rep.* 2020 [en prensa].
- Yang JK, Lin SS, Ji XJ, Guo LM. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetol.* 2010;47:193-9.