

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO

**SÍNTOMAS GASTROINTESTINALES COMO MANIFESTACIONES
EXTRAPULMONARES EN PACIENTES CON COVID-19. UNA REVISIÓN
NARRATIVA.**

AUTORA: SÁNCHEZ TORO VIVIAN GABRIELA

ASESOR: VÁSQUEZ TIRADO GUSTAVO ADOLFO

Trujillo-Perú

2020

1. TÍTULO:

Síntomas gastrointestinales como manifestaciones extrapulmonares en pacientes con COVID-19. Una revisión narrativa.

2. TÍTULO ABREVIADO:

Síntomas gastrointestinales en pacientes con COVID-19.

3. NOMBRES DE LOS AUTORES:

Vivian Sánchez Toro ^(1, a). ORCID: 0000-0002-8958-9792

Gustavo Adolfo Vásquez-Tirado ^{(1)(2)(b)}. ORCID: 0000-0002-2109-6430

(1) Universidad Privada Antenor Orrego

(a) Bachiller en Medicina

(2) Médico Internista – Médico Intensivista.

(b) Maestría en Ciencias en Investigación Clínica

4. INFORMACIÓN DE CONTACTO:

Nombre completo: Vivian Gabriela Sánchez Toro.

Teléfono: +51 977937179.

Correo electrónico: gabriela_159_3@hotmail.com.

Dirección: Mz. C-68. Residencia Montemar. Moche, Trujillo, La Libertad.

5. CONFLICTOS DE INTERESES: Ninguno

6. PALABRAS CLAVE: COVID-19, sistema digestivo, síntomas digestivos.

7. KEYWORDS: COVID-19, digestive system, digestive symptoms

TÍTULO: Síntomas gastrointestinales como manifestaciones extrapulmonares en pacientes con COVID-19. Una revisión narrativa.

RESUMEN (NO ESTRUCTURADO):

La pandemia por COVID-19 está marcando un hito en la historia de la medicina y de la humanidad. La infección por SARS-CoV-2 afecta principalmente el sistema respiratorio generando desde enfermedad leve hasta cuadros severos; sin embargo, también se han observado múltiples manifestaciones extrapulmonares en diversos sistemas y órganos. Las células epiteliales del tubo digestivo y árbol hepatobiliar expresan ECA2 y TMPRSS2 necesarios para el ingreso viral, por otro lado, el ARN viral ha sido detectado en muestras de heces, incluso después de haberse negativizado en muestras respiratorias. La presencia de manifestaciones clínicas digestivas se asocia a mayor carga viral y en ocasiones pueden ser las únicas manifestaciones de COVID-19, incluso en ausencia de síntomas respiratorios. Los síntomas más comunes son anorexia (39,9% – 50.2%) y diarrea (2% – 49,5%); seguidos por las náuseas (1% - 29,4%), vómitos (3,6% - 66,7%) y dolor abdominal (2,2% – 6%), siendo este último característico de pacientes gravemente enfermos. Es muy poco frecuente la presencia de hemorragia gastrointestinal, colitis hemorrágica o hepatitis aguda. Un hallazgo característico en pacientes con COVID-19 son la elevación de las transaminasas, aunque estos valores usualmente no son mayores a 5 veces el límite superior normal, adicionalmente la hiperbilirrubinemia puede ser un hallazgo frecuente. Ante un paciente con manifestaciones gastrointestinales debe considerarse a COVID-19 dentro del diagnóstico diferencial y tomarse todas las medidas de prevención necesarias, ante el potencial riesgo de infección.

PALABRAS CLAVE:

COVID-19, sistema digestivo, síntomas digestivos

ABSTRACT:

The COVID-19 pandemic is marking a milestone in the history of medicine and humanity. The SARS-CoV-2 infection mainly affects the respiratory system, generating from mild to severe disease; however, multiple extrapulmonary manifestations have also been observed in various systems and organs. Epithelial cells of digestive and hepatobiliary tract express ECA2 and TMPRSS2 necessary for viral entry, on the other hand, viral RNA has been detected in stool samples, even after being negativized in respiratory samples. The presence of clinical digestive manifestations is associated to a higher viral load and sometimes they can be the only manifestations of COVID-19, even in the absence of respiratory symptoms. The most common symptoms are anorexia (39.9% - 50.2%) and diarrhea (2% - 49.5%); followed by nausea (1% - 29.4%), vomiting (3.6% - 66.7%) and abdominal pain (2.2% - 6%), the latter being characteristic of seriously ill patients. The presence of gastrointestinal bleeding, hemorrhagic colitis or acute hepatitis is very rare.

A characteristic finding in patients with COVID-19 is the elevation of transaminases, although these values usually are not greater than 5 times the upper normal limit, additionally hyperbilirubinemia can be a frequent finding. In case of a patient with gastrointestinal manifestations, COVID-19 must be considered within the differential diagnosis and all the necessary prevention measures must be taken, due to the potential risk of infection.

KEYWORDS: COVID-19, gastrointestinal tract, digestive system

INTRODUCCIÓN:

La pandemia por COVID-19 está marcando un hito en la historia de la medicina y de la humanidad. Hasta el 24 de septiembre del presente año, se han notificado 31,798,308 casos a nivel mundial y se han registrado 973,653 muertes¹⁻³. El SARS-CoV-2 es un virus ARN monocatenario, positivo, y miembro taxonómico del género *Betacoronavirus*⁴. La infección por este coronavirus afecta principalmente el sistema respiratorio generando cuadros graves como neumonía y síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA); sin embargo, también se han observado y reportado múltiples manifestaciones extrapulmonares, dentro de las cuales se incluyen disfunción miocárdica y arritmias, injuria renal aguda, patología neurológica, hiperglucemia y cetosis, lesión hepática y síntomas gastrointestinales, manifestaciones dermatológicas, entre otros. La diseminación viral extrapulmonar también ha sido descrita en otros coronavirus zoonóticos^{2,5-8}.

Es plausible, biológicamente, que la entrada de SARS-CoV-2 en múltiples sistemas del organismo se explique por la expresión de la enzima convertidora de angiotensina II (ECA2) en las membranas celulares de estos tejidos extrapulmonares; siendo éstos afectados, luego del ingreso del patógeno, por el daño viral tisular directo, daño endotelial, respuesta tromboinflamatoria y respuesta inmune desregulada². Se ha evidenciado que la ECA 2 se expresa en las células epiteliales gastrointestinales^{9,10}; además, las investigaciones han identificado el material genético de SARS-CoV-2 en frotis anales y muestras de heces de pacientes con COVID-19, incluso después de volverse indetectable el virus en las vías respiratorias superiores¹¹⁻¹³. Algunos pacientes con COVID-19 también presentan manifestaciones clínicas digestivas, siendo las más observadas, diarreas, vómitos y dolor abdominal¹³. Todo esto en suma, sugiere que SARS-CoV-2 puede replicarse activamente e infectar el sistema digestivo, lo cual podría tener implicancias sustanciales en la transmisión, manejo y control de la pandemia⁴.

En respuesta al gran impacto que este patógeno viene ocasionando en la salud de la población mundial, y considerando que este impacto puede ser aún mayor, al no considerar la afectación del sistema digestivo y los síntomas relacionados con él como parte de la patogenia del SARS-CoV-2, la presente revisión tuvo como objetivo el recopilar y sintetizar la información científica disponible sobre las manifestaciones clínicas gastrointestinales asociadas con el COVID-19; para

ello se analizó la literatura disponible, tomando como tópico central los efectos y manifestaciones digestivas en los pacientes afectados por este virus.

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA:

Se realizó una revisión narrativa, a partir de una búsqueda en la base de datos PubMed de todos los artículos publicados hasta el 24 de setiembre de 2020. La búsqueda de términos incluyó las palabras clave sugeridas por el vocabulario controlado Medical Subjects Headings (MeSH) y conectores: ("COVID-19"[tw] OR "2019-nCoV"[tw] OR "SARS-CoV-2"[tw]) AND ("digestive system"[tw] OR "gastrointestinal tract"[MeSH] OR "gi tract" [tw]). De forma complementaria, también se realizó la búsqueda bibliográfica en los recursos de la Biblioteca Virtual de Salud (<https://bvsalud.org/es/>). Con los criterios de búsqueda ya mencionados, luego de eliminar duplicados, se obtuvo 257 resultados. Se seleccionaron aquellos artículos que contenían información relacionada con el tema de estudio, pertinente y relevante; para ello se aplicaron filtros por título, resumen y texto completo. Como resultado de este proceso se incluyeron 61 artículos para la elaboración de la presente revisión.

FISIOPATOLOGÍA DE INFECCIÓN POR COVID-19 EN EL SISTEMA DIGESTIVO.

Los mecanismos de reconocimiento de receptores del SARS-CoV-2 son similares a los de otros coronavirus como el SARS-CoV, patógeno responsable de la epidemia de síndrome respiratorio agudo severo (SARS), ocurrida 2003. Mediante la interacción entre la proteína "spike" viral y la ECA2 que actúa como receptor, y previo cebado de esta proteína viral por la serin proteasa celular TMPRSS2, el patógeno ingresa a la célula diana. Es necesario que se coexpresen ambos factores (ACE2 y TMPRSS2) para que se pueda completar el proceso de entrada; siendo un factor clave para la transmisibilidad, la eficiencia de unión del virus al receptor ACE2. Se ha evidenciado que SARS-CoV-2 tiene mayor afinidad de unión a ACE2 en comparación con SARS-CoV, lo que podría explicar su mayor transmisibilidad^{2,14-17}.

Luego del ingreso a la célula diana, se han propuesto diversos mecanismos de patogenicidad que pueden intervenir en la afectación multiorgánica, entre los que destacan: El daño celular directo causado por el virus, el daño endotelial y proceso tromboinflamatorio, la afectación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) condicionado por la regulación a la baja del ACE2, y la respuesta inmune hiperinflamatoria no regulada. Los tres primeros mecanismos, aunque aún no completamente dilucidados, podrían ser exclusivos de la patogenia del COVID-19, sin embargo, la patogenia inmunitaria ocasionada por la masiva liberación de citoquinas (principalmente IL-6 y TNF α), la depleción de linfocitos T y la disfunción microcirculatoria podrían ocurrir también como consecuencia del proceso séptico. La importancia relativa de cada mecanismo patogénico aún no se encuentra claramente establecida^{2,18}.

El principal mecanismo de transmisión establecido para COVID-19 es mediante la exposición, directa o indirecta, de las vías respiratorias; el tracto respiratorio presenta alta expresión de

receptores de entrada ACE2 en múltiples células epiteliales, incluidos los neumocitos tipo II. Inicialmente el material genético viral puede aislarse de muestras tomadas de las vías respiratorias superiores (RT-PCR), posteriormente el virus se replicará en las vías respiratorias inferiores y parénquima pulmonar produciendo cuadros de neumonía y SDRA^{2,19,20}. El ARN viral también ha sido aislado en muestras fecales, en títulos altos, así como en orina, sangre y otros fluidos corporales; los estudios anatomopatológicos han reportado el organotropismo de SARS-CoV-2 por sitios extrapulmonares como el riñón, corazón, tejido nervioso, la mucosa faríngea y del sistema digestivo; por otro lado, se ha confirmado la presencia de ACE2 y TMPRSS2 en distintas células del organismo humano como podocitos, células epiteliales tubulares renales, células pancreáticas, células epiteliales gastrointestinales, enterocitos, colangiocitos, entre otros. Todo ello sugiere que la afectación multiorgánica puede ocurrir, al menos parcialmente, debido a la colonización e injuria viral directa de diversos órganos y sistemas^{2,21-25}.

Se ha demostrado que el endotelio arterial y venoso expresa ACE2, el ingreso de SARS-CoV-2 al endotelio ha sido evidenciado por hallazgos microscópicos de partículas virales en endotelio pulmonar y renal; la inflamación posterior genera un estado protrombótico. La lesión endotelial causada por la infección se caracteriza por niveles elevados de factor de von Willebrand, así como por la presencia de neutrófilos y macrófagos activados en múltiples lechos vasculares (incluyendo los del intestino delgado e hígado); esta injuria puede conllevar a un incremento excesivo en la producción de trombina, inhibición de la fibrinólisis, lo cual conlleva a la formación y depósito de microtrombos en el contexto de disfunción microvascular^{2,26-28}.

Los cuadros de COVID-19 severo se caracterizan por la sobreactivación de la respuesta inmune, a predominio de la inmunidad innata, con excesiva liberación de citoquinas y depleción de los linfocitos T; estudios previos en otros coronavirus han propuesto como mecanismos principales a la activación de neutrófilos y monocitos junto con el antagonismo de la vía de señalización mediada por interferón. La elevación de los marcadores inflamatorios es predictor de severidad y mortalidad en pacientes con COVID-19, se han evidenciado niveles elevados de proteína C reactiva (PCR), ferritina sérica, velocidad de sedimentación globular (VSG), dímero D, lactato deshidrogenasa y fibrinógeno; este último se correlaciona con la presencia de niveles elevados de IL-6, citoquina que también se asocia a peor pronóstico^{2,7,29-31}.

MANIFESTACIONES EXTRAPULMONARES DE COVID-19

El COVID-19 representa en la mayoría de los casos una enfermedad leve, sobre todo en pacientes sin factores de riesgo, en edad pediátrica y adultos jóvenes, en quienes puede cursar con síntomas inespecíficos o incluso llegar a ser asintomáticos; sin embargo, una proporción de pacientes llega a hospitalizarse por presentar hipoxia y/o evidencia radiológica de neumonía. En los casos graves el curso es bifásico, presentando una fase inicial con síntomas típicos de infección respiratoria viral, seguida de un deterioro súbito del estado general y complicaciones en múltiples sistemas como SDRA (61%), arritmias (44%) y shock, las cuales conducen a falla multiorgánica y a la muerte en el contexto patogénico de la liberación masiva de citoquinas^{5,32}.

En pacientes con COVID-19, se han reportado manifestaciones extrapulmonares en múltiples sistemas del organismo: a nivel neurológico se ha reportado cefalea, mareos, encefalopatía, síndrome de Guillain-Barré, ageusia, mialgias y accidente cerebrovascular; a nivel renal se ha reportado proteinuria, hematuria y falla renal aguda; a nivel cardiovascular ha sido descrito shock cardiogénico, isquemia miocárdica, miocarditis, cardiomiopatía de Takotsubo, arritmias, embolismo pulmonar, trombosis venosa profunda y trombosis relacionada a catéteres; a nivel metabólico/endocrino se ha descrito hiperglicemia y cetoacidosis; por otro lado, a nivel dermatológico se han descrito hallazgos como petequias, livedo reticularis, rash eritematoso, urticaria, presencia de vesículas y lesiones similares al eritema pérmico². En lo que corresponde al sistema digestivo, los hallazgos más comunes han sido anorexia, náuseas y vómitos, diarrea, dolor abdominal, elevación de las transaminasas y de la bilirrubina².

MANIFESTACIONES GASTROINTESTINALES DE COVID-19

La patogenia de afectación gastrointestinal probablemente sea multifactorial, el ingreso del virus a la célula con la consecuencia del daño tisular directo es posible debido a la alta expresión de ACE2 en las membranas celulares de la mucosa gastrointestinal, en especial del epitelio gástrico, intestinal y glandular; por otro lado, también se ha visualizado la nucleocápside proteica viral en epitelio gástrico, duodenal y enterocitos³³, y se ha aislado ARN viral en muestras fecales con una tasa de recuperación del 54%³⁴, siendo reportada la presencia de viriones infecciosos en las heces hasta 33-47 días después del inicio de la enfermedad, e incluso después de la resolución del cuadro sintomatológico y el aclaramiento de las muestras nasofaríngeas evaluadas con RT-PCR^{35,36}. Es importante mencionar también que la presencia de síntomas digestivos y en especial de diarrea se asocia a mayor carga viral de SARS-CoV-2 y a mayor incidencia de muestras fecales positivas para el ARN viral; por otro lado, la presencia de muestras fecales positivas, ha sido detectado en el 48,1% de pacientes en general, de forma independiente a la presencia de manifestaciones clínicas digestivas³⁵. Estos aspectos requieren mayor investigación teniendo en cuenta la posibilidad de que la materia fecal sea una fuente potencial de transmisión y diseminación^{33,37}.

Se ha evidenciado hallazgos que también sugieren mecanismos de lesión microvascular a nivel del intestino delgado, como la evidencia histopatológica de inflamación endotelial de carácter difuso en los vasos submucosos, así como reportes de isquemia mesentérica; por otro lado, la evidencia de infiltrado de células plasmáticas y linfocitos, así como el hallazgo de edema intersticial en la lámina propia del estómago, duodeno y recto respalda a la hipótesis del mecanismo patogénico inflamatorio. Otro mecanismo hipotético planteado sugiere que la alteración del microbioma intestinal ante la presencia de SARS-CoV-2 puede ser un factor que contribuya a las manifestaciones clínicas gastrointestinales^{21,33,34,38,39}.

Según los reportes, la incidencia de síntomas y signos gastrointestinales oscila entre el 12% y el 79% en pacientes con COVID-19³⁷, estas manifestaciones son muy importantes en estos pacientes porque aparecen de forma temprana y podrían empeorar en el curso de la enfermedad,

aunque en otros casos pueden ser las únicas manifestaciones de patología por SARS-CoV-2, incluso en ausencia de síntomas respiratorios. Es oportuno mencionar como ejemplo al primer caso confirmado de COVID-19 en Estados Unidos, en el cual, según el reporte, el paciente tuvo un historial de 2 días con diarreas y vómitos antes del ingreso, sin manifestar clínica respiratoria⁴⁰. En este grupo de pacientes infectados por SARS-CoV-2 y que presentan únicamente clínica gastrointestinal suele haber retrasos en el diagnóstico de la enfermedad y en el tiempo de manejo hasta evidenciar la aparición de los primeros síntomas respiratorios. Esto cobra vital importancia ya que estos pacientes podrían ser una fuente importante de diseminación viral, y exige un alto nivel de conciencia y responsabilidad entre los profesionales de la salud al evaluar pacientes con molestias digestivas en áreas hospitalarias “no COVID”.^{35,40-42}.

La prevalencia combinada de síntomas individuales es materia de debate y se observan diferencias porcentuales en diversos estudios, siendo los síntomas más comunes la anorexia (39,9% – 50,2%) y la diarrea (2% – 49,5%)³⁷; le siguen las náuseas (1% - 29,4%) y/o vómitos (3,6% - 66,7%) y dolor abdominal (2,2% – 6%)³⁴. Excluyendo la anorexia como una manifestación inespecífica, el 20% de pacientes desarrollaron síntomas gastrointestinales⁴³, la incidencia de estas manifestaciones clínicas fue mayor en la última etapa de la pandemia en comparación a las fases temporales iniciales, pero no se encontraron diferencias significativas en los síntomas digestivos entre diferentes regiones geográficas; por otro lado, la proporción de síntomas digestivos fue mayor en pacientes con cuadros graves de COVID-19 en comparación con los cuadros leves (anorexia 66,7% vs 30,4%; dolor abdominal 8,3% vs 0%), siendo el dolor abdominal una manifestación característica de los pacientes que se encuentran en una unidad de cuidados intensivos (UCI)^{37,44}.

Las diarreas son el síntoma más común en niños, mientras que en adultos forma parte de los síntomas más comunes junto con la anorexia. Los cuadros diarreicos tuvieron una duración de 1 a 14 días, con una media de $4,1 \pm 2,5$ días y el 55,2% de los casos fue notificado entre los días 1 a 8 después de la admisión hospitalaria, mientras que el 22,2% de pacientes manifestó haberla padecido antes del diagnóstico de COVID-19 pudiendo ser el primer síntoma en manifestarse^{37,45}. Las características de este cuadro fueron deposiciones acuosas color amarillento, de consistencia blanda con una frecuencia de 2 a 6 veces por día, luego de examinar microscópicamente estas muestras se evidenció que el 5,2% fue positivo para leucocitos y un 1,7% presentó sangre oculta, pero sin eritrocitos, presentando un patrón característico de diarrea viral^{45,46}. En lo que respecta al manejo de este cuadro clínico es fundamental la rehidratación adecuada según las necesidades de cada paciente, el manejo sintomático y el uso de probióticos o antiespasmódicos en casos particulares, previa evaluación médica⁴⁷.

En lo que respecta al vómito, este síntoma fue más frecuente en niños, ya que se reportó en el 6,5-66,7% de los pacientes pediátricos, mientras que sólo en el 3,6 – 15,9% de los adultos³⁷. Los síntomas gastrointestinales pueden asociarse con mayor duración de la enfermedad, pero no se ha evidenciado asociación con mayor mortalidad, además la presencia de síntomas gastrointestinales al momento de la presentación clínica se ha asociado a un incremento en 70%

del riesgo de detección de SARS-CoV-2 en un hospital estadounidense⁴⁸; por otro lado, las manifestaciones clínicas digestivas suelen empeorar con la progresión de la enfermedad, y representan un inicio más insidioso del cuadro clínico^{43,49}. En raras oportunidades se ha reportado la presencia de hemorragia gastrointestinal o colitis hemorrágica, a pesar de la presencia de factores de riesgo clásicos como la anticoagulación, trombocitopenia y ventilación mecánica prolongada^{32,48}.

En lo que respecta al manejo de pacientes, los consensos actuales recomiendan evitar la endoscopia diagnóstica cuando los motivos o razones no sean urgentes durante la pandemia por COVID-19, los procedimientos suelen reservarse para pacientes que necesiten intervenciones terapéuticas debido a hemorragia digestiva alta de gran volumen u obstrucciones biliares. En el contexto de la pandemia se ha reportado la realización de endoscopias digestiva alta en pacientes que tenían niveles de hemoglobina inferiores a los habituales, previa transfusión de concentrado de hematíes, tanto en pacientes positivos como negativos para COVID-19; esto puede reflejar la resistencia de los profesionales sanitarios a realizar este procedimiento en pacientes positivos, como el retraso en pacientes negativos en acudir al nosocomio⁵⁰⁻⁵².

En la medida de lo posible, ante un paciente con manifestaciones clínicas gastrointestinales, debe considerarse como parte del diagnóstico diferencial a COVID-19, incluso en ausencia de sintomatología respiratoria, ya que se han reportado que los pacientes que inicialmente debutan con manifestaciones gastrointestinales y después resultan positivos para SARS-CoV-2 sufren retrasos en el diagnóstico. En sistemas de salud con recursos limitados, los pacientes que presenten síntomas gastrointestinales junto con síntomas respiratorios deben tener prioridad para las pruebas diagnósticas². Por otro lado, ya que los síntomas digestivos no son específicos y podrían manifestarse en pacientes con patología gastrointestinal de base, es importante que el clínico sospeche de COVID-19 incluso en pacientes con afección gastrointestinal preexistente, debido al alto riesgo de contagio⁵³. En contraste ya que muchos pacientes desarrollan manifestaciones digestivas después de la hospitalización y la administración de medicamentos que esto implica, no se puede excluir que, en un porcentaje de pacientes que manifiestan clínica gastrointestinal, estos síntomas puedan ser parte de las reacciones adversas medicamentosas comunes³⁷.

MANIFESTACIONES HEPATOBILIARES DE COVID-19

Los mecanismos de lesión hepática por SARS-CoV-2 pueden incluir la unión, ingreso y la lesión celular directa por este virus, ya que los colangiocitos expresan ACE2 y TMPRSS2 en sus membranas celulares, lo que respalda un hipotético mecanismo retrógrado de daño hepático luego del ingreso del virus a las células del árbol biliar⁵⁴; otros mecanismos posibles de daño son el cuadro hiperinflamatorio debido a la tormenta de citoquinas y los trastornos metabólicos secundarios a hipoxia que pueden causar o exacerbar lesiones hepáticas subyacentes; por otro lado, debe considerarse la injuria hepática inducida por los fármacos empleados para el manejo de COVID-19, ya que se administran fármacos como AINES, antibióticos y antirretrovirales que se encuentran particularmente asociados a lesión hepática (23), debiéndose brindar especial

atención a agentes que se encuentran en investigación como Lopinavir, Remdesivir y Tocilizumab. Histopatológicamente se han evidenciado hallazgos como esteatosis hepática, infiltrados linfocíticos, fibrosis portal, colestasis lobulillar, trombosis de la vena central y necrosis hepática aguda; las biopsias han confirmado la presencia de ARN viral en el tejido hepático, y el patrón de inflamación lobulillar junto con los cuerpos acidófilos encontrados corroboran la lesión viral directa⁴². Una serie de casos evidenció proliferación de células de Kúpffer y congestión hepática crónica^{2,54-56}.

Los signos de daño hepático suelen observarse en pacientes con cuadros severos de COVID-19. En enfermos críticos de COVID-19, se observan patrones de lesión hepatocelular hasta en el 53% de pacientes hospitalizados. Una revisión sistemática informó prevalencias de anomalías combinadas de función hepática del 19%, presentando asociación con la gravedad de la enfermedad. El hallazgo hepático más característico es la elevación de las transaminasas, aunque los valores séricos no suelen encontrarse por encima de 5 veces el límite superior normal; por otro lado, los reportes de hepatitis aguda grave son raros, habiéndose reportado un caso en un paciente en tratamiento por VIH y sin ningún síntoma respiratorio⁵⁷. Por otro lado, las elevaciones de los valores de bilirrubinas al momento del ingreso hospitalario se han relacionado con la gravedad del cuadro y la progresión a enfermedad crítica, aunque la evidencia aún es insuficiente^{54,58-60}.

Dentro de los aspectos que deben considerarse al momento del manejo de pacientes con COVID-19 y alteraciones de la función hepática debe mencionarse que no es recomendable realizar pruebas adicionales de diagnósticos en pacientes con elevación de las transaminasas, a menos que presenten manifestaciones adicionales que sugieran o brinden sustento para profundizar el estudio, como hiperbilirrubinemia, hepatomegalia o dolor en cuadrante superior derecho. Es recomendable monitorizar longitudinalmente los valores de las transaminasas hepáticas y su evolución, especialmente en pacientes que reciben medicamentos que han estado o se encuentran en investigación como Lopinavir, Remdesivir y Tocilizumab; aunque los niveles alterados leves de estas enzimas no contraindican el tratamiento con estos agentes. En caso se evidencien otros parámetros bioquímicos hepáticos alterados, se debe considerar la posibilidad de otras etiologías concomitantes, como isquemia, lesión miocárdica, miositis, síndrome de liberación de citoquinas y coinfección con otros patógenos (p. ej. Virus de la Hepatitis A, B o C)⁶¹.

El impacto que puede ocasionar la infección por SARS-CoV-2 en pacientes con enfermedades hepáticas crónicas continúa bajo investigación y aún no se encuentra totalmente dilucidado. Un estudio evidenció que los pacientes con infección previa por hepatitis B presentaban un curso más severo de COVID-19, lo que indica la necesidad de estudios longitudinales que puedan aportar mayor evidencia científica en estos grupos especiales de pacientes⁵; los datos sobre otras hepatopatía crónicas como la esteatosis hepática no alcohólica, la hepatopatía alcohólica y las hepatitis autoinmunes son muy limitados y el impacto de la lesión hepática por SARS-CoV-2 en estos pacientes debe investigarse más a fondo. Por otro lado, es importante el tamizaje para

COVID-19 en donantes de hígado antes de los trasplantes, para evitar la transmisión del virus al receptor del tejido. Preliminarmente se ha observado que los pacientes con cáncer o cirrosis hepática son más susceptibles a la infección por SARS-CoV-2, posiblemente debido a su compromiso inmunitario⁵⁴.

CONCLUSIONES.

La infección por COVID-19 afecta principalmente el sistema respiratorio, sin embargo, también se ha reportado múltiples manifestaciones extrapulmonares, siendo las gastrointestinales una de las más frecuentes, y pudiendo estar presentes incluso en ausencia de síntomas respiratorios.

La ECA2 se expresa en epitelio gastrointestinal, se ha visualizado la nucleocápside viral en estas células y se ha aislado el genoma viral en muestras fecales de pacientes con COVID-19, esto sugiere una vía de transmisión digestiva, aunque aún no se encuentre totalmente demostrada.

La incidencia de síntomas digestivos oscila entre el 12% - 79%, siendo las más comunes: anorexia, náuseas y vómitos, diarrea, elevación de las transaminasas, elevación de la bilirrubina y dolor abdominal, esta última es característica en los casos severos.

Existen pacientes con COVID-19 que presentan únicamente manifestaciones gastrointestinales, en este grupo suele haber retrasos diagnósticos y terapéuticos, representando una fuente importante de diseminación viral. Esto exige un alto nivel de conciencia y responsabilidad del personal sanitario.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. World Health Organization. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. WHO [Internet]. 2020. Disponible en: https://covid19.who.int/?gclid=CjwKCAjwh7H7BRBBEiwAPXjadrEZyCzRRL4SNc2h5tV eKxCL2viYI79PL5_YgftL9CX7vaAJUCb9SxoCzsQQAvD_BwE
2. Gupta A, Madhavan M V., Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med.* 2020; 26(7): 1017–32. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0968-3>
3. Sanz Segura P, Arguedas Lázaro Y, Mostacero Tapia S, Cabrera Chaves T, Sebastián Domingo JJ. Involvement of the digestive system in covid-19. A review. *Gastroenterol Hepatol.* 2020; Disponible en: [/pmc/articles/PMC7303613/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32109013/)
4. Wong SH, Lui RNS, Sung JY. Covid-19 and the digestive system. *J Gastroenterol Hepatol.* 2020; 35(5): 744–8. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jgh.15047>
5. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med [Internet].* 2020; 382(18):1708–20. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32109013/>
6. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of Cardiac Injury with Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol [Internet].* 2020; 5(7): 802–10. Disponible en: <https://jamanetwork.com/>
7. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients with Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med [Internet].* 2020; 180(7): 934. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2763184>
8. Holmes K V. SARS coronavirus: A new challenge for prevention and therapy. *J Clin Invest.* 2003; 111(11):1605–9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12782660/>
9. Xiao F, Tang M, Zheng X, Liu Y, Li X, Shan H. Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology.* 2020;158(6):1831-1833.e3.
10. Harmer D, Gilbert M, Borman R, Clark KL. Quantitative mRNA expression profiling of ACE 2, a novel homologue of angiotensin converting enzyme. *FEBS.* 2002; 532(1–2):107–10. Disponible en: <https://febs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1016/S0014-5793%2802%2903640-2>
11. 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(4):502–5.
12. Zhang W, Du RH, Li B, Zheng XS, Yang X Lou, Hu B, et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerg Microbes Infect.* 2020; 9(1):386–9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32065057/>
13. Gu J, Han B, Wang J. COVID-19: Gastrointestinal Manifestations and Potential Fecal–Oral Transmission. *Gastroenterology.* 2020;158(6):1518–9.
14. Lan J, Ge J, Yu J, Shan S, Zhou H, Fan S, et al. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. *Nature.* 2020;v581(7807): 215–20. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32225176/>

15. Li W, Moore MJ, Vasllieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*. 2003; 426(6965):450–4. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14647384/>
16. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020; 181(2): 271-280.e8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32142651/>
17. Wang Q, Zhang Y, Wu L, Niu S, Song C, Zhang Z, et al. Structural and Functional Basis of SARS-CoV-2 Entry by Using Human ACE2. *Cell*. 2020; 181(4): 894-904.e9. Disponible en: </pmc/articles/PMC7144619/>
18. Li H, Liu L, Zhang D, Xu J, Dai H, Tang N, et al. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *Lancet*. 2020; 395(10235): 1517–20. Disponible en: </pmc/articles/PMC7164875/>
19. Sungnak W, Huang N, Bécavin C, Berg M, Queen R, Litvinukova M, et al. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nat Med*. 2020; 26(5):v681–7. Disponible en: <http://arxiv.org/abs/2003.06122>
20. Cao W, Li T. COVID-19: towards understanding of pathogenesis. *Cell Res*. 2020; 30(5): 367–9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32346073/>
21. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*. 2020; 581(7809): 465–9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32235945/>
22. Puelles VG, Lütgehetmann M, Lindenmeyer MT, Sperhake JP, Wong MN, Allweiss L, et al. Multiorgan and Renal Tropism of SARS-CoV-2. *N Engl J Med*. 2020; 383(6): 590–2. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc2011400>
23. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. *JAMA*. 2020;323(18):1843–4.
24. Qi F, Qian S, Zhang S, Zhang Z. Single cell RNA sequencing of 13 human tissues identify cell types and receptors of human coronaviruses. *Biochem Biophys Res Commun*. 2020; 526(1): 135–40. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32199615/>
25. Ziegler CGK, Allon SJ, Nyquist SK, Mbano IM, Miao VN, Tzouanas CN, et al. SARS-CoV-2 Receptor ACE2 Is an Interferon-Stimulated Gene in Human Airway Epithelial Cells and Is Detected in Specific Cell Subsets across Tissues. *Cell*. 2020; 181(5): 1016-1035.e19. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32413319/>
26. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020; 383(2): 120–8. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2015432>
27. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020; 395(10234): 1417–8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7172722/>
28. Bikdeli B, Madhavan M V., Gupta A, Jimenez D, Burton JR, Der Nigoghossian C, et al. Pharmacological Agents Targeting Thromboinflammation in COVID-19: Review and Implications for Future Research. *Thrombosis and Haemostasis*. 2020; 120(7): 1004–24.
29. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020; 395(10229): 1054–62. Disponible en: </pmc/articles/PMC7270627/>

30. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol.* 2017; 39(5): 529–39. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28466096/>
31. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020; 46(5): 846–8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32125452/>
32. 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; 115(5): 766–73. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32287140/>
33. Xiao F, Tang M, Zheng X, Liu Y, Li X, Shan H. Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology.* 2020; 158(6): 1831-1833.e3. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32142773/>
34. Mao R, Qiu Y, He JS, Tan JY, Li XH, Liang J, et al. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020; 5(7): 667–78. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32405603/>
35. 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.* 2020; 159(1): 81–95. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32251668/>
36. Wu Y, Guo C, Tang L, Hong Z, Zhou J, Dong X, et al. Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020; 5(5): 434–5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32199469/>
37. 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(9): 843–51. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32222988/>
38. Mak JWY, Chan FKL, Ng SC. Probiotics and COVID-19: one size does not fit all. *The Lancet Gastroenterology and Hepatology.* 2020; 644–5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32339473/>
39. Zhang H, Kang Z, Gong H, Xu D, Wang J, Li Z, et al. Digestive system is a potential route of COVID-19: An analysis of single-cell coexpression pattern of key proteins in viral entry process. *Gut.* 2020; 69(6): 1010–8. Disponible en: </pmc/articles/PMC7211082/?report=abstract>
40. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, Lofy KH, Wiesman J, Bruce H, et al. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *N Engl J Med.* 2020; 382(10): 929–36. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32004427/>
41. An P, Chen H, Jiang X, Su J, Xiao Y, Ding Y, et al. Clinical Features of 2019 Novel Coronavirus Pneumonia Presented Gastrointestinal Symptoms But Without Fever Onset. *SSRN Electron J.* 2020; Disponible en: <https://papers.ssrn.com/abstract=3532530>
42. Gu J, Han B, Wang J. COVID-19: Gastrointestinal Manifestations and Potential Fecal–Oral Transmission. *Gastroenterology.* 2020; 158(6): 1518–9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32142785/>
43. 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.* 2020; 26(31): 4579–88. Disponible en: </pmc/articles/PMC7445869/>

44. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2020;323(11):1061–9.
45. Dan F, Jingdong M, Jialun G, Muru W, Yang S, Dean T, et al. Manifestations of digestive system in hospitalized patients with novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a single-center, descriptive study. *Chinese J Dig.* 2020;40(00): E005–E005.
46. Wang D, Ju XL, Xie F, Lu Y, Li FY, Huang HH, et al. Clinical analysis of 31 cases of 2019 novel coronavirus infection in children from six provinces (autonomous region) of northern China. *Chinese J Pediatr.* 2020; 58(4): E011. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32118389/>
47. National Health Commission of the People's Republic of China. Guidance on coronavirus disease 2019 (COVID-19). China (Vision 7). 2020. Disponible en: http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-03/04/content_5486705.htm
48. Nobel YR, Phipps M, Zucker J, Lebwohl B, Wang TC, Sobieszczyk ME, et al. Gastrointestinal Symptoms and Coronavirus Disease 2019: A Case-Control Study From the United States. *Gastroenterology.* 2020; 159(1): 373-375.e2. Disponible en: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.04.017>
49. 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; 115(5): 766–73. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32287140/>
50. Lui RN, Wong SH, Sánchez-Luna SA, Pellino G, Bollipo S, Wong MY, et al. Overview of guidance for endoscopy during the coronavirus disease 2019 pandemic. *J Gastroenterol Hepatol.* 2020; 35(5): 749–59. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32233034/>
51. Sultan S, Lim JK, Altayar O, Davitkov P, Feuerstein JD, Siddique SM, et al. AGA Rapid Recommendations for Gastrointestinal Procedures During the COVID-19 Pandemic. *Gastroenterology.* 2020; 159(2): 739-758.e4. Disponible en: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.03.072>
52. Kim J, Doyle JB, Blackett JW, May B, Hur C, Lebwohl B, et al. Effect of the coronavirus 2019 pandemic on outcomes for patients admitted with gastrointestinal bleeding in New York city. *Gastroenterology.* 2020; 159(3): 1155-1157.e1. Disponible en: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.05.031>
53. Mao R, Liang J, Shen J, Ghosh S, Zhu LR, Yang H, et al. Implications of COVID-19 for patients with pre-existing digestive diseases. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020; 5(5): 426–8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32171057/>
54. Zhang C, Shi L, Wang FS. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020; 5(5): 428–30. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7129165/>
55. Bangash MN, Patel J, Parekh D. COVID-19 and the liver: little cause for concern. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020; 5(6): 529–30. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7270582/>
56. Lax SF, Skok K, Zechner P, Kessler HH, Kaufmann N, Koelblinger C, et al. Pulmonary arterial thrombosis in covid-19 with fatal outcome: results from a prospective, single-center, Clinicopathologic Case Series. *Ann Intern Med.* 2020; 173(5): 350–61. Disponible en: <https://www.acpjournals.org/doi/abs/10.7326/M20-2566>
57. Wander P, Epstein M, Bernstein D. COVID-19 Presenting as Acute Hepatitis. *Am J Gastroenterol.* 2020; 115(6): 941–2. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32301760/>

58. Feng Y, Ling Y, Bai T, Xie Y, Huang J, Li J, et al. COVID-19 with different severities: A multicenter study of clinical features. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020; 201(11):1380–8. Disponible en: [/pmc/articles/PMC7258639](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32301760/)
59. Wander P, Epstein M, Bernstein D. COVID-19 Presenting as Acute Hepatitis. *Am J Gastroenterol*. 2020; 115(6): 941–2. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32301760/>
60. Liang W, Liang H, Ou L, Chen B, Chen A, Li C, et al. Development and validation of a clinical risk score to predict the occurrence of critical illness in hospitalized patients with COVID-19. *JAMA Intern Med*. 2020; 180(8): 1081–9. Disponible en: <http://118.126.104.170/>
61. Fix OK, Hameed B, Fontana RJ, Kwok RM, McGuire BM, Mulligan DC, et al. Clinical Best Practice Advice for Hepatology and Liver Transplant Providers During the COVID-19 Pandemic: AASLD Expert Panel Consensus Statement. *Hepatology*. 2020; 72(1): 287–304. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/hep.31281>