



MANIFESTACIONES DIGESTIVAS Y HEPÁTICAS DE LA COVID-19 EN EDADES PEDIÁTRICAS

Autor: Dra. Yanet Guerrero Ballester¹

¹Profesor asistente. Especialista de Primer Grado de Farmacología y MGI. Facultad de Ciencias Médicas de Bayamo. Granma, Cuba.

Email: gballester@infomed.sld.cu

Teléfono: 23-425965

RESUMEN

Introducción: Los síntomas más frecuentes de la COVID-19 son: fiebre, tos, dificultad respiratoria, astenia, artromialgias y cefalea, aunque muchos pacientes de todas las edades, pero especialmente a lo largo de la edad pediátrica, refieren síntomas digestivos. Objetivo: Ofrecer información acerca de la relación entre la infección por el virus, la microbiota intestinal y la presencia de síntomas digestivos y hepáticos relacionada con la infección, así como la repercusión de la pandemia sobre la enfermedad inflamatoria intestinal. Métodos: Búsqueda bibliográfica en Medline, Pubmed, Scielo, LILACS y Cochrane en idioma inglés y español, sobre la presencia de síntomas digestivos en enfermos de COVID-19. Resultados: Los síntomas gastrointestinales que se asocian a la infección por SARSCoV-2 son: anorexia, náuseas, dolor abdominal y vómitos, este último es el síntoma más frecuente en la población pediátrica. Los pacientes que presentaron diarrea se relacionaron con una evolución desfavorable de la enfermedad, aunque aún no se confirman las hipótesis planteadas al respecto. Conclusiones: Es clara la presencia de síntomas digestivos y hepáticos en pacientes infectados por SARS-CoV-2. Éste coexiste en el tracto gastrointestinal y en el respiratorio, pero persiste por más tiempo en el tracto gastrointestinal. No hay claridad absoluta acerca del significado pronóstico de estos hallazgos.

Palabras clave: microbiota intestinal; SARS-CoV-2; síntomas gastrointestinales, transmisión de la enfermedad.



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. Desde allí, la infección se propagó con rapidez por todo el planeta.¹

El virus SARS-CoV-2 puede afectar a individuos de cualquier edad, con un ligero predominio en el sexo masculino. La enfermedad que produce, COVID-19, presenta una capacidad de diseminación que ha supuesto un reto global para la salud pública. A su vez, constituye un importante factor de estrés para los sistemas sanitarios internacionales, con escenarios límite en los servicios de urgencias y hospitalización. 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.²

Se estima que los niños, de una manera llamativa, suponen un 1-2% del total de afectados por la pandemia. 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 rubéola), 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 (ECA 2), 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. Aún así, puede que la tasa de niños infectados esté infraestimada, y que jueguen un papel destacado en la diseminación intrafamiliar y comunitaria del proceso.³

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 respiratorias.⁴

El objetivo de este trabajo es ofrecer información acerca de la relación entre la infección por el virus, la microbiota intestinal y la presencia de síntomas digestivos y hepáticos relacionada con la infección, así como en la repercusión de la pandemia sobre la enfermedad inflamatoria intestinal.



MÉTODO

Se realizó una búsqueda bibliográfica en Medline, Pubmed, Scielo, LILACS y Cochrane en idioma inglés y español, sobre la presencia de síntomas digestivos en enfermos de COVID-19. Se realizó análisis comparativo de los resultados de las investigaciones para responder a las interrogantes que existen sobre la participación del aparato digestivo en la patogenia y evolución de la enfermedad.

DESARROLLO

SARS-CoV-2 es el séptimo coronavirus identificado con capacidad de infección humana. Es un virus monocatenario de ARN cuyo transmisor intermediario todavía no ha sido identificado, es altamente contagioso y estable en el ambiente y se transmite predominantemente entre humanos. Sus características genéticas muestran que 89% de su secuencia nuclear es similar a Bat SARS-CoVZXC21 y 82% a SARS-CoV4. Puede afectar a personas de todas las edades con una alta tasa de infectividad.⁵

Aunque SARS-CoV-2 es principalmente un patógeno respiratorio, también afecta el tracto gastrointestinal. Aproximadamente el 10% de los niños con infección desarrollan diarrea y vómitos. Hay reportes de diarrea aislada que precede a la tos y la fiebre. Los individuos asintomáticos especialmente los niños pueden comportarse como transmisores de la enfermedad dado el menor índice de sospecha y por tanto menor oportunidad de detección.⁶

Es un virus sin envoltura capaz de sobrevivir al pH bajo del estómago y al efecto detergente de las sales biliares. Esto podría deberse a que comparte condiciones con otros coronavirus SARS; características como la glicosilación intensa de la proteína S, su evolución intrínseca a pH bajo y enzimas digestivas y también a la formación de un complejo estrecho con mucinas. Condiciones que además podrían explicar su gran estabilidad en el ambiente.⁶

SARS-CoV-2 y síntomas digestivos:

El compromiso intestinal originado por SARS-CoV-2 está explicado por varias razones. Primero, se ha establecido como un probable receptor celular para SARS-CoV-2 al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), este receptor está asociado a un gen ligado a X lo que le da un dimorfismo sexual en hígado y tracto gastrointestinal.⁷

Al igual que en la mucosa respiratoria (en las células alveolares tipo II), el receptor de la ACE-2 y la serina proteasa transmembrana 2 (TMPRSS2) se coexpresan en el tracto gastrointestinal, específicamente en las células



glandulares del esófago y en los enterocitos de la superficie apical de íleon y colon. También se expresan en monocitos, macrófagos y en células endoteliales. Ambas proteínas son claves en la fisiopatología de la enfermedad. Su coexpresión en la misma célula es crítica para permitir la entrada del virus.⁷

El virus codifica 4 proteínas estructurales: la proteína S (spike protein o espícula), la proteína E (envelope), la proteína M (membrane) y la proteína N (nucleocápside). Es la proteína S de SARS-CoV-2 la que tiene una alta afinidad por ACE2 y es la principal responsable de la invasión viral.⁸

Durante la maduración viral, la proteína S es glicosilada y dividida en dos partes S1 y S2. La proteína S1 es esférica y está principalmente involucrada en el reconocimiento y unión del virus a las células hospederas. S2 es capaz de promover la fusión del virus con la membrana celular. Gracias a estas características SARS-CoV-2 tiene una alta eficiencia al unirse a las células lo cual podría explicar su alto porcentaje de transmisión.⁸

Después de la entrada del virus, el RNA específico del virus y las proteínas son sintetizadas en el citoplasma celular para producir nuevos viriones, los cuales son liberados al tracto gastrointestinal.⁸

Por lo tanto, tiene un tropismo gastrointestinal que explica los síntomas digestivos y la diseminación viral en las deposiciones. La diarrea asociada podría deberse a proteínas o toxinas producidas durante la replicación viral, otra posibilidad es que se produzca inflamación intestinal mediada por linfocitosT.⁹

A nivel intestinal la microbiota tiene un rol importante, se ha propuesto que SARS-CoV-2 causaría disbiosis; la razón está en que en condiciones fisiológicas el receptor de ACE2 en el intestino serviría para la expresión del transportador de aminoácidos BoAT1. Esta asociación receptor ACE2-BoAT1 permite la entrada del triptófano al enterocito, el triptófano se regula vía mTOR, que es una vía de activación de la secreción de péptidos antimicrobiales que definen de forma importante la composición de la microbiota intestinal. Cuando este receptor ACE2 está ocupado por SARS-CoV-2, el triptófano no puede ser metabolizado eficientemente, alcanzando una secreción aberrante de péptidos antimicrobiales y consecuentemente una disbiosis que confiere susceptibilidad a la inflamación del intestino delgado.¹⁰

La microbiota intestinal y la respiratoria se desarrollan simultáneamente después del nacimiento; en individuos sanos estas comunidades son predominantemente *phyla*, *bacteroidetes* y *firmicutes*. La microbiota intestinal influye la microbiota pulmonar y también la respuesta inmune; en infección respiratoria aguda se produce un estado disbiótico que produce



un incremento en la prevalencia de bacterias y metabolitos bacterianos, tales como ácidos grasos de cadena corto (SCFA). Este efecto es llamado “eje intestino- pulmón”, lo que explicaría porque pacientes con neumonía por SARS-CoV-2 tienen a menudo síntomas digestivos.¹¹

La relación de síntomas digestivos descritos en la literatura científica actual aparece reflejada en la Tabla 1. 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 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 respiratorios. En los pacientes más graves, los síntomas digestivos están más presentes; en especial, la hiporexia. Hay descrita en la literatura médica un caso de abdomen agudo, en un adulto de 53 años con dilatación importante de sigma y neumonía bilateral. Los síntomas gastrointestinales que se asocian a la infección por SARSCoV-2 son: anorexia, náuseas, dolor abdominal y vómitos, este último es el síntoma más frecuente en la población pediátrica. Los pacientes que presentaron diarrea se relacionaron con una evolución desfavorable de la enfermedad, aunque aún no se confirman las hipótesis planteadas al respecto.¹²

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



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 respecto. 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 ECA2.¹²

Las tiopurinas tampoco se lo ponen fácil a los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, pues uno de sus efectos adversos clásicos es la linfopenia. 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 células.¹³

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.¹³

Manifestaciones hepáticas:

En la fisiopatología del compromiso hepático juegan un rol las células del ducto biliar las que son conocidas por jugar un importante rol en la regeneración hepática y en la respuesta inmune; éstas células así como los hepatocitos expresan ACE2. La expresión del receptor ACE2 en colangiocitos es veinte veces mayor en hepatocitos (donde alcanza el 2,6%) muy similar al de la célula alveolar tipo 2. Por otro lado, las células de Kupffer y endoteliales del hígado no expresan ACE2.¹³

SARS-CoV-2 se une a ACE2 en los colangiocitos y esta unión podría producir un daño directo del ducto biliar; los hepatocitos no serían un target del virus, no al menos a través de ACE2. SARS-CoV-2 causaría injuria al producir un aumento en la expresión de ACE2, causando una proliferación compensatoria de hepatocitos derivados desde células epiteliales del ducto biliar.¹³

Por lo tanto las alteraciones hepáticas observadas no se deberían necesariamente a injuria directa al hepatocito. Podrían estar causadas



también por drogas (antibióticos, esteroides y antivirales) o por la respuesta inflamatoria sistémica inducida por la neumonía.¹³

Tanto en el TGI como en hígado el virus gatilla una respuesta células T que conduce a la activación, diferenciación y producción de citocinas asociadas a sus estirpes, produciendo una tormenta de citoquinas "cytokine storm" manifestada por un incremento de respuesta TH17 y alta citotoxicidad de LTCD8. La hipoxia isquémica secundaria a la falla respiratoria jugarían un rol en aquellos pacientes con un severo daño hepatocelular.¹³

Otro mecanismo podría ser la reactivación de enfermedades hepáticas preexistentes conocidas o no. Hay drogas que por ejemplo pueden reactivar la actividad del virus Hepatitis B. No es del todo conocido si SARS-CoV-2 puede exacerbar enfermedades colestásicas previas.¹⁴

Es común la elevación de transaminasas apareciendo hasta en un 40-60% en pacientes con enfermedad grave en comparación con los que son asintomáticos o con enfermedad leve donde se eleva hasta en 18-25% de casos. Esta elevación de transaminasas va a menudo acompañada de creatinquinasa (CK) y lactato deshidrogenasa (LDH) elevadas. La elevación de CK y LDH concomitantes sugieren la posibilidad de que la miositis viral tuviera efecto en la elevación de glutamato oxalacetato transaminasa (GOT).¹⁴

El número de pacientes con GPT (glutamato piruvato transaminasa) y GOT elevada es significativamente mayor en pacientes con síntomas digestivos lo que sugiere que en estos pacientes ocurren diferentes grados de daño hepático.¹⁴

Los niveles de bilirrubina se duplican en infección severa hasta en un 10%-53% de pacientes. Esto probablemente esté relacionado con las células T autorreactivas provocadas por virus y la tormenta de citoquinas.¹⁴

El patrón colestásico es visto raramente y muchos reportes sugieren que la fosfatasa alcalina es normal. La albúmina está disminuida en casos severos y es marcador de peor pronóstico. La disfunción hepática grave es poco común.¹⁴

El daño hepático debe ser cuidadosamente monitorizado, ya que se han encontrado elevaciones de GPT y condiciones coexistentes en pacientes con COVID-19 con síntomas gastrointestinales. Todo niño con SARS-CoV-2 y persistencia de transaminasas elevadas debiera ser investigado para otras causas de enfermedad hepática. Se sugiere que pacientes con ictericia de reciente diagnóstico, GOT/GPT >500 UI/L o descompensación hepática de inicio reciente deben ser hospitalizados. Las transaminasas moderadamente



elevadas en la enfermedad SARS-CoV-2 no son una contraindicación para la terapia antiviral, pero requieren monitoreo regular de la función hepática.¹⁴

Transmisión fecal-oral:

La transmisión humano a humano puede ocurrir en diferentes formas: secreciones respiratorias, aerosoles, superficies contaminadas y también mediante deposiciones, ya que SARS-CoV-2 ha sido detectada en tracto gastrointestinal, saliva y orina. Se ha detectado SARS-CoV-2 en deposiciones de hasta 50% de pacientes. En muchos casos esta detección no coincidió con la presencia de síntomas digestivos.¹⁵

Xing, describió a tres pacientes pediátricos con SARS-CoV-2 (donde sólo uno de ellos tenía síntomas digestivos); al realizar PCR tanto en hisopado faríngeo como en deposiciones se demostró un clearance viral que alcanzaba a ser de dos semanas en tracto respiratorio y mayor a 4 semanas en deposiciones.¹⁵

En otro estudio donde se describe una cohorte de 59 pacientes adultos en Hong Kong y donde se realizó además una revisión sistemática y metaanálisis se detectó SARS-CoV-2 en deposiciones en un 15,3%, incluyendo pacientes sin síntomas gastrointestinales. En la revisión sistemática hasta el 48% de pacientes tuvieron deposiciones con RNA de SARS-CoV-2 durante la enfermedad.¹⁶

La persistencia de RNA en deposiciones fue más prolongada que en muestras respiratorias, apareciendo de forma tan precoz como 2-5 días desde el inicio de enfermedad, permaneciendo positiva hasta por más de 3 semanas de iniciada. En estos estudios entre el 70,3% y 82% de pacientes tuvieron RNA SARS-CoV-2 en de posiciones con muestra respiratoria negativa. Lo que es incierto es el significado de este hallazgo, si son partículas de virus vivo o sólo fragmentos de RNA. Los pacientes tratados con corticoides tuvieron positividad más prolongada en deposiciones, y pacientes con diarrea al inicio de enfermedad tuvieron mayor carga viral en deposiciones en relación a los pacientes sin diarrea.¹⁷

A partir de esta descripción en algunos hospitales se incluyó el testeo de ácido nucleico en muestra fecal como un estándar para suspender aislamiento. Esta observación es relevante considerando la posibilidad de diseminación viral en centros preescolares y escolares. Por lo tanto la transmisión fecal-oral debe ser considerada independientemente de la presencia de síntomas gastrointestinales. Deben realizarse esfuerzos para impedir la diseminación por esta vía cuando se reanuden las actividades en guarderías y centros preescolares y escolares, más aun en los países en desarrollo.¹⁷



CONCLUSIONES

Es clara la presencia de síntomas digestivos y hepáticos en pacientes infectados por SARS-CoV-2. Éste coexiste en el tracto gastrointestinal y en el respiratorio, pero persiste por más tiempo en el tracto gastrointestinal. No hay claridad absoluta acerca del significado pronóstico de estos hallazgos.

Sin embargo; el significado de los síntomas gastrointestinales no debe ser subestimado. Es importante y urgente ser capaces de reconocer el espectro clínico de esta enfermedad. En especial, el reconocimiento de los síntomas digestivos y la potencial transmisión fecal oral que pueden influir en la diseminación de esta enfermedad. Su reconocimiento temprano permitirá la identificación temprana, triage y aislamiento adecuado. Una desinfección y adecuado manejo de deposiciones es crucial en regiones endémicas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cañete Villafranca R, Noda Albelo AL, Ferreira Moreno V, Brito Pérez K, García Herrera Arístides L. SARS-Cov-2, el virus emergente que causa la pandemia de COVID-19. Rev Med Electrón. 2020 [acceso 2021 Sept 2];42(3):1862-81 Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242020000301862&lng=es
2. Zuo T, Zhang F, Grace CYL, Yeoh YK, Li AYL. Alterations in Gut Microbiota of Patients With COVID-19 During Time of Hospitalization. Gastroenterology. 2020;159(3):944–55.e8. doi: <http://doi:10.1053/j.gastro.2020.05.048>
3. López PGT, Ramírez SMLP, Torres AMS. Participantes de la respuesta inmunológica ante la infección por SARS-CoV-2. Alerg Asma Inmunol Pediatr. 2020;29(1):5-15. doi: <http://doi:10.35366/93321>
4. Filippis F, Pellegrini N, Vannini L, Jeffery IB, La Stora A, Laghi L, et al. Highlevel adherence to a Mediterranean diet beneficially impacts the gut microbiota and associated metabolome. Gut. 2016;65:1812-21. doi: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309957>.
5. Organización Mundial de la Salud. Línea del tiempo. 2020. <https://www.who.int/es/news-room/detail/27-04-2020-who-timeline---covid-19>.
6. Jiatong S, Wenjun L. Epidemiological characteristics and prevention and control measures of Corona Virus Disease 2019 in children. J Trop Med. 2020; 20(2):153-156.



7. Organización Mundial de la Salud. Informe de la misión conjunta OMS-China sobre la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) 16-24 de febrero de 2020. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2020 Disponible en: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>.
8. Yang X, Zhao J, Yan Q, Zhang S, Wang Y, Li Y. A case of COVID-19 patient with the diarrhea as initial symptom and literature review. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2020;44(5):e109-e112. doi: <http://doi.org/10.1016/j.clinre.2020.03.013>
9. Azwar MK, Kirana F, Kurniawan A, Handayani S, Setiati S. Gastrointestinal Presentation in COVID-19 in Indonesia: A Case Report. *Acta Med Indones.* 2020;52(1):63-7.
10. Fuentes Díaz CF, Zabaleta Taboada OY. Manifestaciones gastrointestinales de la infección por el "nuevo coronavirus". *Rev Colomb Gastroenterol.* 2020;35(1):69-72. doi: <http://doi.org/10.22516/25007440.541>
11. Hashimoto T, Perlot T, Rehman A, Trichereau J, Ishiguro H. ACE2 links amino acid malnutrition to microbial ecology and intestinal inflammation. *Nature.* 2012 [acceso 2021 Sept 2];487:477-81. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nature1122>
12. 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
13. Quintero Marzola ID, Rodríguez Blanco JD, Galindo Velásquez HA, Quintana Pájaro L, Ramos Villegas Y. Evidencia de alteraciones gastrointestinales en COVID- 19: Manifestaciones y teorías en fisiopatología. *Rev Colomb Gastroenterol.* 2020;35(2):248-52. doi: <https://doi.org/10.22516/25007440.559>
14. Guan GW, Gao L, Wang JW, et al. [Exploring the mechanism of liver enzyme abnormalities in patients with novel coronavirus-infected pneumonia]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi.* 2020;28(2):E002. PMID: 32077659. DOI: 10.3760/cma.j.is.sn.1007-3418.2020.02.002.
15. Xing YH, Ni W, Wu Q, et al. Prolonged viral shedding in feces of pediatric patients with coronavirus disease 2019. *J Microbiol Immunol Infect.* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.03.021>. [Links]



16. Xu Y, Li X, Zhu B, et al. Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding. Nat Med. 2020;26(4):502-5. doi.org/10.1038/s41591-020-0817-4.

17. 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. <https://doi.org/10.1111/apt.15731>.

La autora certifica la autenticidad de la autoría declarada, así como la originalidad del texto