

# GASTROENTEROPATÍA POSTCOVID-19

Alejandra Tepox Padrón, Lourdes Guadalupe  
Pedroza Terán

*No, no podrás olvidarme,  
yo lloro al recordar  
esos dos mudos testigos  
que son la noche y el mar.*

*Monna Bell*

## RESUMEN

El síndrome postCOVID-19 afecta a 31-69% de los pacientes recuperados de esta enfermedad multisistémica. Las manifestaciones gastrointestinales de ocurren hasta en un tercio de los pacientes sobrevivientes de la infección aguda.

A pesar de que la fisiopatología de los síntomas gastrointestinales por COVID-19 no ha sido completamente esclarecida, se han propuesto diversos mecanismos, entre ellos la activación de la enzima convertidora de angiotensina en tubo digestivo por el SARS-CoV-2, la alteración de la respuesta inmunológica y la disbiosis persistentes. Dichos mecanismos se correlacionan tanto con la presencia de síntomas gastrointestinales como extraintestinales.

Las manifestaciones gastrointestinales de los pacientes con síndrome postCOVID-19 son diversas e incluyen, entre otras: pérdida de apetito, náusea, dolor abdominal, alteración en la motilidad intestinal (disfagia, diarrea o constipación), desarrollo de trastornos funcionales (pirosis funcional, síndrome de intestino irritable), disfunción pancreática y hepática, así como colangiopatía grave con riesgo de progresión a insuficiencia hepática aguda. Sin embargo, el diagnóstico y tratamiento de estos pacientes no difiere de lo descrito en padecimientos digestivos no asociados con COVID-19, por lo que es necesaria su valoración por un equipo especializado en patología gastrointestinal.

## INTRODUCCIÓN

El síndrome postCOVID-19 (SPC) se define como el conjunto de signos y síntomas nuevos, persistentes o recurrentes que se presentan luego de más o menos cuatro semanas después de la infección aguda por SARS-CoV-2, y es una enfermedad multisistémica que puede estar relacionada con la gravedad del episodio inicial.<sup>1,2</sup>

El SPC afecta de 9.9 a 96%<sup>4</sup> de los pacientes a 90 días, de acuerdo con datos publicados recientemente. En particular, los síntomas gastrointestinales han sido reportados hasta en 29% de los pacientes recuperados de COVID-19 a seis meses<sup>5</sup> y puede tener una duración variable de semanas, meses e incluso años.<sup>6-8</sup>

Al tratarse de un padecimiento nuevo, la fisiopatología de la COVID-19 aún no está del todo esclarecida; sin embargo, de acuerdo con diversos estudios ahora se sabe que cuenta con diferentes mecanismos de activación inmunológica, entre ellos la disbiosis persistente, que desempeña el papel más importante en el desarrollo de síntomas gastrointestinales y también se relaciona con la presencia de síntomas extraintestinales.<sup>6,7</sup>

Otro mecanismo fisiopatológico tiene que ver con la metaloproteinasa funcional enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), la cual es abundante en el epitelio de la mucosa oral, nasal y enterocitos, y escasa en las células de los islotes pancreáticos y colangiocitos y que, al ser activada por el SARS-CoV2, ocasiona daño celular directo.<sup>9,10</sup>

La sintomatología digestiva de los pacientes con SPC es diversa e incluye pérdida de apetito, náusea, dolor abdominal, pirosis funcional, disfagia, alteración de la motilidad intestinal (diarrea o constipación), desarrollo de síndrome de intestino irritable (SII), disfunción pancreática y daño hepatobiliar, entre otros.<sup>5,8,11</sup>

## MANIFESTACIONES GASTROINTESTINALES DEL SÍNDROME POSTCOVID-19

### ALTERACIÓN DEL MICROBIOMA

Durante la infección aguda grave por SARS-CoV-2 se activa una cascada de inflamación en la que se elevan los niveles de una multitud de citocinas, quimiocinas y marcadores de inflamación. Yeoh y colaboradores<sup>6</sup> detectaron que la elevación de CXCL10, CCL2, IL-10 y TNF- $\alpha$  está involucrada directamente con la pérdida de microorganismos gastrointestinales como *Bifidobacterium adolescentis*, *Eubacterium rectale* y *Faecalibacterium prausnitzii*, las cuales poseen mecanismos inmunomoduladores y al verse depletados contribuyen a la gravedad de la enfermedad. Dicha alteración del microbioma persistió hasta 30 días posteriores al aclaramiento viral, por lo que se considera que la disbiosis puede estar relacionada con la presencia de inflamación crónica y síntomas en el largo plazo.

Un estudio de seguimiento comparó, durante seis meses, a pacientes con SPC con un grupo control.<sup>7</sup> Los pacientes reportaron la presencia de diversos síntomas sistémicos, los más

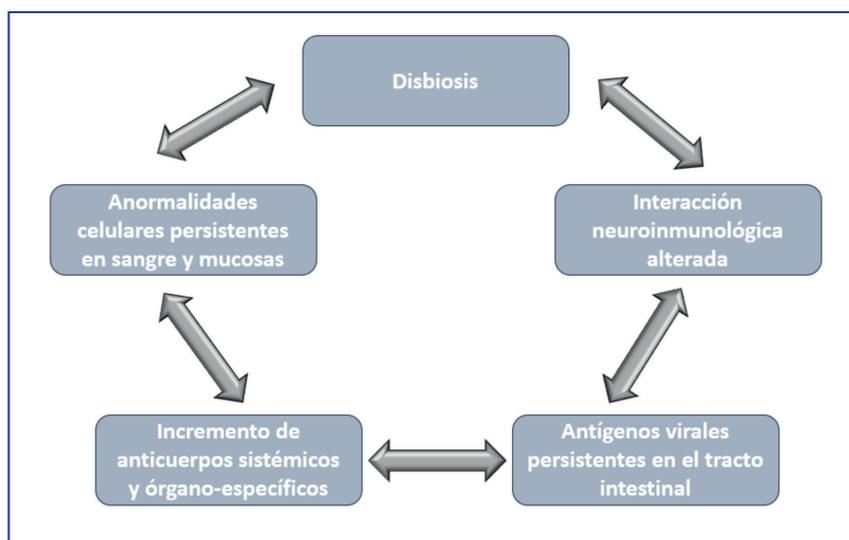
comunes involucran la afección respiratoria, fatiga, pérdida de memoria y pérdida de cabello. Al analizar el microbioma fecal de estos pacientes, se encontraron niveles más bajos de *Collinsella aerofaciens*, *F. prausnitzii*, *Blautia obeum* y un incremento de *Ruminococcus gnavus* y *Bacteroides vulgatus* ( $p < 0.05$ ). También se identificó una relación entre la alteración del microbioma con la presencia de los síntomas referidos.

Un ejemplo es la persistencia de síntomas respiratorios crónicos con patógenos oportunistas intestinales (*Streptococcus anginosus*, *Streptococcus vestibularis*, *Streptococcus gordonii* y *Clostridium disporicum*); los síntomas neuropsiquiátricos y la fatiga se relacionaron con *Clostridium innocuum* y *Actinomyces naeslundii*, mientras que en pacientes que reportaron pérdida de cabello se encontraron niveles disminuidos de *Roseburia inulinivorans* y *F. prausnitzii*. Aunque aún faltan más estudios para definir una asociación directa entre la disbiosis y los síntomas en pacientes con SPC, la relación entre la disbiosis con diversas enfermedades extraintestinales ya se conocía antes de la COVID-19.

Por otro lado, la disbiosis está relacionada con la presencia de diarrea persistente y/o crónica en pacientes con SPC, así como con diarrea ocasionada por patógenos oportunistas; también se ha visto involucrada con la alteración de la inmunomodulación y homeostasis pulmonar.<sup>12</sup>

## MANIFESTACIONES EN ESÓFAGO, ESTÓMAGO E INTESTINO

La expresión de receptores ACE2 en el epitelio gastrointestinal es uno de los principales mecanismos relacionados con la afección digestiva durante la infección por SARS-CoV-2. Se ha propuesto que en pacientes con SPC y síntomas gastrointestinales puede existir



**Figura 1.** Mecanismos fisiopatológicos de daño gastrointestinal en síndrome postCOVID-19. Fuente: imagen tomada y modificada de Blackett et al., 2022.<sup>5</sup>

persistencia de antígenos virales y aumento tanto de anticuerpos sistémicos como de anticuerpos órgano-específicos, disbiosis y alteración celular persistente en la mucosa (Figura 1).<sup>5</sup>

En pacientes convalecientes de COVID-19 y aquellos con SPC agudo se han encontrado niveles elevados de IFN $\beta$ , IFN $\lambda$ 1, IFN $\gamma$ , CXCL9, CXCL10, IL-8 e inmunoglobulina de células T solubles y la proteína 3 que contiene el dominio de mucina (TIM3) en los cuatro meses posteriores a la infección por SARS-CoV2; en pacientes que se han recuperado después de ocho meses, persisten niveles elevados de IFN $\beta$  y IFN $\lambda$ 1, lo cual es, sin duda, reflejo de una respuesta inflamatoria sostenida.<sup>5</sup>

Los síntomas gastrointestinales en el periodo postCOVID-19 son variables, los reportados con mayor frecuencia son anorexia, náusea, pérdida de peso, diarrea, pirosis, disfagia, alteraciones en la motilidad gastrointestinal y SII.<sup>5</sup> En algunos estudios se ha documentado la relación entre la gravedad de la infección por SARS-CoV-2 y las manifestaciones gastrointestinales en el largo plazo, encontrando que los síntomas se presentan más en pacientes que padecieron COVID-19 grave y requirieron hospitalización en comparación con aquellos que no fueron hospitalizados (51 vs. 26%,  $p=0.01$ );<sup>11</sup> por el contrario, otros estudios muestran que pacientes con SPC, independientemente de la gravedad del episodio agudo, presentan persistencia de marcadores de activación inmunológica e inflamación crónica.<sup>1,11,13</sup>

En una cohorte prospectiva de 1,783 pacientes que tuvieron COVID-19, 29% reportó síntomas gastrointestinales luego de seis meses, los más comunes fueron: diarrea (9.6%), estreñimiento (11%), dolor abdominal (9.4%), náusea y/o vómito (7.1%) y pirosis (16%). En este estudio se encontró que la presencia de ansiedad y tristeza pre- y postCOVID-19 se asoció con la presencia de síntomas gastrointestinales (OR 16.5, IC 95%: 6.9-38.9).<sup>11,13</sup> Este hallazgo abre la posibilidad de que los síntomas neuropsiquiátricos tengan como mecanismo fisiopatológico la alteración del eje intestino-cerebro, el cual puede estar directamente relacionado con los trastornos funcionales en pacientes con SPC. Sin embargo, se requieren más estudios que confirmen esta hipótesis, así como estudios de seguimiento para conocer mejor esta enfermedad y documentar las secuelas potenciales en el corto, mediano y largo plazo.

Dentro de los trastornos funcionales y la neuro-inmunidad no es posible dejar a un lado aquellos de tipo gastrointestinal postinfeccioso, entre los que se incluyen pirosis funcional, gastroparesia, dispepsia funcional e intestino irritable, los cuales suelen manifestarse después de una infección aguda. Aunque aún se desconoce la incidencia en pacientes con SPC, deben considerarse dentro de los diagnósticos diferenciales, lo que abre una línea para futuras investigaciones.

## MANIFESTACIONES HEPATOBILIARES

La unión del SARS-CoV-2 a los receptores ACE2 en los colangiocitos puede desencadenar alteraciones funcionales y daño hepatobiliar directo, con el riesgo potencial de desarrollar enfermedad hepática crónica.<sup>8</sup> La alteración de las enzimas hepáticas en pacientes con COVID-19 es un hallazgo frecuente, sobre todo de la aspartato aminotransferasa.<sup>14</sup> Estas

alteraciones se relacionan con infección grave, mayor riesgo de admisión hospitalaria, terapia intensiva y muerte.<sup>15</sup>

En una investigación observacional de pacientes con infección por SARS-CoV-2, de la que fueron excluidos aquellos con hepatopatía previa o que consumían fármacos hepatotóxicos, se realizaron estudios de función hepática durante la hospitalización, antes del egreso, a los 14 días y a un año. Los resultados demostraron que la proporción de pacientes con alteración de las enzimas hepáticas fue de 32.2, 45.8, 54.8 y 28.8%, respectivamente. La elevación de la gamma glutamil transferasa y de las bilirrubinas totales fueron las alteraciones encontradas con mayor frecuencia. Estos hallazgos confirman la necesidad de ofrecer a los pacientes recuperados de COVID-19 seguimiento clínico y bioquímico en el largo plazo.<sup>16</sup>

Recientemente se describió el desarrollo de una colangiopatía grave de novo en pacientes en fase de recuperación de COVID-19 grave.<sup>17,18</sup> El común denominador fue la presencia de colestasis severa prolongada sin causa aparente. Mediante resonancia magnética se documentó en algunos pacientes arrosamiento de la vía biliar y engrosamiento de las paredes de los conductos biliares. El análisis histopatológico reveló daño degenerativo extenso de los colangiocitos, con vacuolización citoplasmática, cambios regenerativos, apoptosis y necrosis, así como daño microangiopático intrahepático. Estos hallazgos se asemejan a los encontrados en la colangitis esclerosante secundaria de los pacientes críticamente enfermos; sin embargo, la presencia de vacuolización y cambios regenerativos no ha sido descrita en la colangiopatía del paciente crítico, mientras que la afección microangiopática ha sido documentada en COVID-19, por lo que estos hallazgos sugieren una nueva entidad asociada al SARS-CoV-2.<sup>17,18</sup> El daño hepático progresivo ocasionado por la COVID-19, se caracteriza por ictericia persistente, insuficiencia hepática aguda y colangitis bacteriana recurrente que puede llevar al paciente a requerir trasplante hepático.<sup>17</sup>

Dennis y colaboradores<sup>19</sup> demostraron la presencia de alteraciones hepáticas en 28% de los pacientes con SPC evaluados por resonancia magnética nuclear funcional 141 días después de la infección aguda. Los hallazgos fueron: inflamación de la glándula hepática (12%), esteatosis hepática (21%) y hepatomegalia (10%). Estas alteraciones se asociaron con disfunción de otros órganos en 63% de los pacientes. Sin embargo, se requiere un mayor seguimiento, debido a que se desconocen las implicaciones en el largo plazo.

## MANIFESTACIONES PANCREÁTICAS

La pancreatitis aguda en pacientes infectados por SARS-CoV-2 en ausencia de otras causas fue descrita desde los inicios de la pandemia.<sup>20</sup> Así mismo, la elevación de amilasa y lipasa séricas ocurren en 17 a 52% de los pacientes admitidos al hospital por COVID-19.<sup>21</sup> Diversos mecanismos fisiopatológicos han sido descritos, e incluyen la autodigestión pancreática, activación de enzimas, activación del complemento, alteraciones de la microcirculación, activación excesiva de leucocitos y apoptosis y necrosis de la células acinares pancreáticas, secundario al daño citopático mediado por la replicación local del virus.<sup>20</sup>

El daño pancreático directo del SARS-CoV-2 se relaciona con el desarrollo de diabetes de novo y cetoacidosis;<sup>22</sup> los pacientes postCOVID-19 muestran niveles basales elevados de insulina, elevación del péptido C, disfunción de células  $\beta$  y resistencia a la insulina, que resultan en la elevación persistente de la glucemia hasta por dos meses después del episodio agudo.<sup>23</sup>

Al realizar la evaluación funcional por resonancia magnética nuclear en pacientes con SPC a cinco meses, 40% mostró disfunción pancreática, caracterizada por inflamación (15%) y/o esteatosis pancreática (38%) y clínicamente por diarrea, fiebre, cefalea y disnea.<sup>19</sup>

## CONCLUSIONES

Las manifestaciones gastrointestinales en pacientes con SPC son frecuentes y diversas. A pesar de esto, el abordaje diagnóstico y el tratamiento no difieren de lo dictaminado por las guías clínicas de las sociedades médicas nacionales e internacionales. Sin embargo, se recomienda que la valoración de estos pacientes sea realizada por un equipo especializado en el área, lo que permitirá lograr un adecuado control de la sintomatología y realizar un abordaje diagnóstico minucioso que descarte patologías concomitantes que no estén relacionadas directamente con secuelas de la infección por SARS-CoV-2 o que pudieran exacerbar los síntomas. Estos incluyen la realización de estudios de laboratorio, imagenología y/o procedimientos endoscópicos en caso necesario, los cuales deben ser individualizados.

## FUENTES CONSULTADAS

1. Su Y, Yuan D, Chen DG et al. Multiple early factors anticipate post-acute COVID-19 sequelae. *Cell*. 2022;185(5):881-895.e20.
2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). CDC's diagnostic test for COVID-19 Only and Supplies. Estados Unidos, 2020. Tomado de <<https://stacks.cdc.gov/view/cdc/107943>>, consultado el 7 de marzo de 2023.
3. Office for National Statistics (ONS). The prevalence of long COVID symptoms and COVID-19 complications. Reino Unido, 2020. Tomado de <<https://www.ons.gov.uk/news/statementsandletters/theprevalenceoflong-covidsymptomsandcovid19complications>>, consultado el 7 de marzo de 2023.
4. Davis HE, Assaf GS, McCorkell L et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *E Clinical Medicine*. 2021;38:101019.
5. Blackett JW, Wainberg M, Elkind MSV, Freedberg DE. Potential long coronavirus disease 2019 gastrointestinal symptoms 6 months after coronavirus infection are associated with mental health symptoms. *Gastroenterology*. 2022;162(2):648-650.e2.
6. Yeoh YK, Zuo T, Lui GCY et al. Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19. *Gut*. 2021;70(4):698-706.
7. Liu Q, Mak JWY, Su Q et al. Gut microbiota dynamics in a prospective cohort of patients with post-acute COVID-19 syndrome. *Gut*. 2022;71(3):544-552.
8. Crook H, Raza S, Nowell J et al. Long COVID-mechanisms, risk factors, and management. *BMJ*. 2021;374:n1648.
9. Hamming I, Timens W, Bulthuis MLC et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol*. 2004;203(2):631-637.
10. Mehandru S, Merad M. Pathological sequelae of long-haul COVID. *Nat Immunol*. 2022;23(2):194-202.
11. Meringer H, Mehandru S. Gastrointestinal post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2022;19(6):345-346.
12. Vilela de Oliveira GL, Simão Oliveira CN, Figueiredo Pinzan C et al. Microbiota modulation of the gut-lung axis in COVID-19. *Front Immunol*. 2021;12:635471.

- 13.** Al-Aly Z, Xie Y, Bowe B. High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19. *Nature*. 2021;594(7862):259-264.
- 14.** Remes-Troche JM, Ramos-de-la-Medina A, Manríquez-Reyes M et al. Initial gastrointestinal manifestations in patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection in 112 patients from Veracruz in southeastern Mexico. *Gastroenterology*. 2020;159(3):1179-1181.
- 15.** Sultan S, Altayar O, Siddique SM et al. AGA Institute rapid review of the gastrointestinal and liver manifestations of COVID-19, meta-analysis of international data, and recommendations for the consultative management of patients with COVID-19. *Gastroenterology*. 2020;159(1):320-334.e27.
- 16.** Zhu X, Wang J, Du J et al. Changes in serum liver function for patients with COVID-19: a 1-year follow-up study. *Infect Drug Resist*. 2022;15:1857-1870.
- 17.** Faruqi S, Okoli FC, Olsen SK et al. Cholangiopathy after severe COVID-19: clinical features and prognostic implications. *Am J Gastroenterol*. 2021;116(7):1414-1425.
- 18.** Roth NC, Kim A, Vitkovski T et al. Post-COVID-19 cholangiopathy: a novel entity. *Am J Gastroenterol*. 2021;116(5):1077-1082.
- 19.** Dennis A, Wamil M, Alberts J et al. Multiorgan impairment in low-risk individuals with post-COVID-19 syndrome: a prospective, community-based study. *BMJ Open*. 2021;11(3):e048391.
- 20.** Hadi A, Werge M, Kristiansen KT et al. Coronavirus Disease-19 (COVID-19) associated with severe acute pancreatitis: Case report on three family members. *Pancreatology*. 2020;20(4):665-667.
- 21.** Wang F, Wang H, Fan J et al. Pancreatic injury patterns in patients with Coronavirus Disease 19 pneumonia. *Gastroenterology*. 2020;159(1):367-370.
- 22.** 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(3):193-199.
- 23.** Montefusco L, Ben Nasr M, D'Addio F et al. Acute and long-term disruption of glycometabolic control after SARS-CoV-2 infection. *Nat Metab*. 2021;3(6):774-785.