

Manifestaciones gastrointestinales en el síndrome post covid agudo: Revisión de la literatura y su impacto en la actualidad

Isaac A. Necochea Cacho¹

RESUMEN

El síndrome post COVID-19 (o post COVID agudo) se caracteriza por la persistencia o prolongación de síntomas durante más de 4 semanas después de la infección inicial por SARS-CoV-2. La prevalencia del síndrome post COVID-19, va del 10% al 87% en los pacientes que tuvieron COVID-19. Este síndrome fue descartado inicialmente por muchos, pero ahora se la reconoce como una enfermedad multiorgánica, la cual refleja un desafío constante en la atención médica. Existen factores neuropsiquiátricos que, asociados a la inflamación del tubo digestivo y la activación del sistema nervioso entérico, son los mecanismos potenciales para el desarrollo del Trastorno de la Interacción Intestino Cerebro (DGBI) Post COVID agudo.

Abstract

Post-COVID-19 (or acute post-COVID) syndrome is characterized by the persistence or prolongation of symptoms for more than 4 weeks after the initial SARS-CoV-2 infection. The prevalence of post-COVID-19 syndrome ranges from 10% to 87% in patients who had COVID-19. This syndrome was initially dismissed by many, but is now recognized as a multiorgan disease, reflecting a constant challenge in medical care. There are neuropsychiatric factors that, associated with the inflammation of the digestive tract and the activation of the enteric nervous system, are the potential mechanisms for the development of acute Post-COVID Gut-Brain Interaction Disorder (GBID)

Palabras clave: Síndrome post COVID agudo; COVID-19; SARS-CoV-2; Enfermedad multiorgánica; Secuelas; Trastorno de la Interacción Intestino Cerebro.

Keywords: Acute post-COVID syndrome; COVID-19; SARS-CoV-2; Multi-organ disease; Aftermath; Gut Brain Interaction Disorder.

1. Médico Residente del Servicio de Gastroenterología de la Clínica Internacional.

Introducción

El SARS-CoV-2 es el virus responsable de la COVID-19. Su cuadro clínico varía ampliamente, tanto en términos de gravedad como de multiorganidad.⁽¹⁾ El SARS-CoV-2 afecta principalmente al tracto respiratorio, causando desde un síndrome similar a la gripe hasta la neumonía intersticial aguda severa. Su receptor de entrada es la enzima convertidora de angiotensina⁽²⁾ (ACE2) y se expresa típicamente en las células epiteliales de las vías respiratorias, sin embargo, también existe un compromiso extrapulmonar.⁽¹⁾ Las manifestaciones gastrointestinales en COVID-19 pueden explicarse por la abundante expresión de ACE2 en el epitelio intestinal, además, hay datos que muestran una replicación activa del ARN viral en el epitelio intestinal y el potencial riesgo de infección fecal-oral.⁽²⁾ Las secuelas a largo plazo de la enfermedad por la COVID-19 denominadas como el síndrome post COVID-19 reflejan un desafío de atención médica significativamente creciente.⁽³⁾ Hasta la fecha, la fisiopatología de esta debilitante enfermedad multiorgánica es poco conocida.^(2,3) Por lo tanto, comprender los mecanismos de la lesión gastrointestinal es crucial para una estrategia terapéutica armonizada.

Síndrome Post COVID Agudo

El síndrome post COVID agudo (PACS, por sus siglas en inglés) se caracteriza por síntomas persistentes o prolongados durante más de 4 semanas después de la infección aguda por SARS-CoV-2.^(2,3) La prevalencia del PACS, va del 10% al 87% en los pacientes que tuvieron COVID-19. Existe un considerable desacuerdo sobre la definición. Si bien, este síndrome fue descartado inicialmente por muchos, ahora se la reconoce como una enfermedad multiorgánica, la cual refleja un desafío constante en la atención médica.⁽³⁾

Aunque los mecanismos fisiopatológicos de la COVID-19 aguda están bien definidos,^(1,2) las secuelas de la COVID-19 son poco comprendidas. Parece plausible que la perturbación inmune viral y/o la lesión inflamatoria del tejido durante la infección aguda representen al PACS.⁽³⁾ Así mismo,

se observó la acumulación neuronal de células T de memoria en las secuelas neuropsiquiátricas del síndrome post COVID-19 (ej. ansiedad y depresión). Además, se demostró que las células inmunitarias innatas (células T y B) persisten hiperactivas, junto con un aumento de la expresión de citoquinas proinflamatorias (IL-6), aunque se desconoce la causa de tal perturbación inmune prolongada.⁽³⁾

Presencia prolongada de ARN Viral del SARS-CoV-2 en muestras fecales

Este estudio se desarrolló entre el 16 de enero y el 15 de marzo de 2020. Se recolectaron muestras respiratorias y fecales solo de 74 (76%) de los 98 pacientes. Las muestras fecales de 33 (45%) de los 74 pacientes fueron negativas para el ARN del SARS CoV-2, mientras que las muestras respiratorias se mantuvieron positivas durante una media de 15 días desde el inicio del primer síntoma; los otros 41 (55%) de los 74 pacientes, presentaron muestras fecales positivas para el ARN del SARS-CoV-2 y permanecieron positivas durante una media de 28 días después del inicio del primer síntoma y las muestras respiratorias de ese grupo permanecieron positivas durante una media de 16 días. En particular, el paciente N°01 tuvo muestras fecales positivas durante 33 días continuamente después de que las muestras respiratorias se negativizaran, y el paciente N°04 dio positivo para ARN SARS-CoV-2 en su muestra fecal durante 47 días después del primer inicio del síntoma.⁽⁴⁾

Los datos sugieren la posibilidad de una duración prolongada de la excreción viral en las heces durante casi 5 semanas después de que las muestras respiratorias de los pacientes dieran negativo para el ARN del SARS-CoV-2.⁽⁴⁾ Aunque el conocimiento sobre la viabilidad del SARS-CoV-2 es limitado, el virus podría permanecer viable en el medio ambiente durante días. El tropismo intestinal es evidente y este estudio postula no descartar una posible transmisión fecal-oral.^(2,4) Por ello, sugieren tomar las precauciones del caso a fin de evitar la transmisión entre los pacientes que se encuentren hospitalizados o en cuarentena si sus muestras fecales dieran positivo.⁽⁴⁾

Los estudios concluyeron lo siguiente:

- El ARN viral ha sido detectado en muestras de heces, incluso después de haberse negativizado en muestras respiratorias.
- La presencia de síntomas gastrointestinales no se asociaron con la positividad del ARN viral de la muestra fecal ($p=0.45$).
- La gravedad de la enfermedad no se asoció con la duración prolongada de la positividad del ARN viral de la muestra fecal ($p=0.60$).
- El virus podría seguir siendo viable en el medio ambiente durante días, lo que no descarta totalmente el “potencial riesgo de transmisión fecal-oral”.

Trastornos Gastrointestinales Post COVID-19

En una revisión sistemática de la JAMA del 2021, se postuló saber cuáles eran las secuelas post agudas de la infección por COVID-19 (PASC). Definieron entonces PASC a corto plazo (1 mes); a mediano plazo (de 2 a 5 meses); y a largo plazo (mayor a 6 meses) después del diagnóstico de COVID-19 o al alta hospitalaria. Concluyeron que, la tasa general de trastornos gastrointestinales fue del 14% e incluyó dolor abdominal, disminución del apetito, diarrea y vómitos.⁽⁵⁾ (Figura 1)

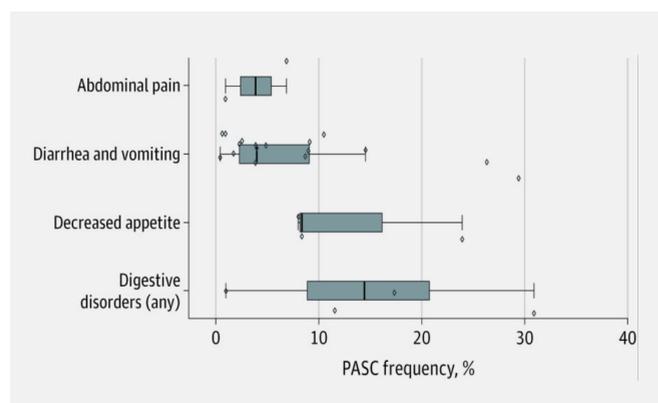


Figura 1: Secuelas gastrointestinales post COVID-19.

En otro estudio del 2021, la JAMA publicó un artículo sobre las secuelas en adultos 6 meses después de la infección por COVID-19. Llama la atención cómo es que los síntomas sistémicos y respiratorios a menudo se asociaban con las molestias gastrointestinales, sobretodo en aquellos que tuvieron una presentación de enfermedad severa. Por último, hallaron como

factores asociados a la persistencia de náuseas: el sexo femenino, el alto índice de masa corporal (IMC), la presencia de disnea y el aumento de PCR.⁽⁶⁾

En un estudio prospectivo de cohorte de 1,783 pacientes con COVID-19, 220 (29%) relataron síntomas gastrointestinales a los 6 meses, que incluyeron diarrea (10%), estreñimiento (11%), dolor abdominal (9%), náuseas/vómitos (7%) y acidez estomacal (16%).^(7,8)

En un metaanálisis del 2021, se notificó que los síntomas gastrointestinales prolongados en sobrevivientes de la COVID-19 fueron las náuseas, vómitos, diarrea, hiporexia, dolor abdominal y disgeusia. Se postula por ejemplo, que la diarrea persistente puede estar relacionada con el deterioro de la actividad no catalítica de la ACE2. Así mismo, la gravedad de la COVID-19 no se asoció con la presencia de vómitos o pérdida de apetito en estos pacientes.⁽⁹⁾ Hasta la fecha, no hay ninguna explicación exacta sobre por qué el virus dura más tiempo en el intestino que en otros sistemas.^(4,9) Otro dato importante de este estudio es el microbioma intestinal, el cual está implicado en la respuesta inmunitaria, este inhibe la acción de las citocinas proinflamatorias como IL-1 β , IL-6 y TNF- α , y promueven la acción de las citocinas antiinflamatorias como IL-10.⁽⁹⁾ Por lo tanto, un desequilibrio en la homeostasis conllevará a una disregulación de la integridad de la barrera del epitelio intestinal.^(7,9)

Noviello et al, publicaron un estudio de cohorte controlado, sobre los síntomas gastrointestinales y trastornos somatomorfos 5 meses después de la infección por SARS-CoV-2. Comparó 2 grupos, un grupo que dio positivo a SARS-CoV-2 y otro que dio negativo. Destacan los síntomas como: dolor abdominal/ discomfort, diarrea/ incontinencia fecal y ERGE/ regurgitación. El estudio concluye que el grupo con infección previa por SARS-CoV-2 presentó un cuadro clínico más grave que el grupo control.⁽¹⁰⁾ (Tabla 1)

Tabla 1
 Manifestaciones gastrointestinal después de la resolución de la infección por SARS-CoV-2 de acuerdo con los cinco dominios del cuestionario de la Escala de Evaluación Estructurada de Síntomas Gastrointestinales (SAGIS)

SAGIS domain	SARS-CoV-2		p-value	Adjusted score difference	
	Mean score ± SD			(95% confidence interval)	p-value
	Positive	Negative			
Abdominal pain/discomfort	0.49 ± 0.60	0.33 ± 0.53	0.009	0.11 (-0.04; 0.26)	0.15
Diarrhea/incontinence	0.41 ± 0.55	0.28 ± 0.40	0.03	0.07 (-0.05; 0.19)	0.27
Gastroesophageal reflux disease/regurgitation	0.39 ± 0.51	0.26 ± 0.44	0.06	0.07 (-0.05; 0.20)	0.28
Nausea/vomiting	0.20 ± 0.33	0.17 ± 0.35	0.76	0.06 (-0.03; 0.16)	0.20
Constipation	0.31 ± 0.62	0.35 ± 0.68	0.82	-0.01 (-0.17; 0.16)	0.95

Ghoshal et al. informaron que 26 (9%) de 288 adultos con infección por COVID-19 desarrollaron trastornos gastrointestinales funcionales (FGID). Después de 6 meses de la infección por COVID-19 un grupo desarrolló síndrome de intestino irritable (SII) en un 5,3%, dispepsia no investigada en un 2,1% y SII/dispepsia superpuesta en un 1,8 %.^{7,11} Los factores predictivos para el desarrollo de FGID posterior al COVID-19 incluyeron pacientes sintomáticos en la presentación, síntomas gastrointestinales basales y enfermedad COVID-19 severa.^(6,11) Además, los autores observaron una mayor tasa de trastornos psicosociales entre los adultos con FGID en comparación con los que no lo tienen, se habla de una plausibilidad biológica para el desarrollo de FGID después de COVID-19.⁽¹¹⁾

La primera descripción formal del síndrome de intestino irritable (SII) post infección fue publicada en 1962. Una revisión sistemática y metaanálisis mostró que el riesgo de desarrollar SII aumentó 6 veces después de una infección GI, permaneciendo elevado durante los siguientes 2-3 años.⁽⁷⁾ En otro estudio, Marshall et al, describieron una prevalencia significativamente mayor de SII post infección después de un brote de síntomas gastrointestinales (GI) por Norovirus en comparación con los individuos no infectados (23,6 % vs 3,4 %) a los 3 meses. Sin embargo, no hubo diferencia a los 6, 12 y 24 meses.⁽⁷⁾

Un metaanálisis comprobó trastornos digestivos post COVID-19 en el 12% de los pacientes.^(6,7) Actualmente se están investigando los Trastornos de la Interacción Intestino-Cerebro (DGBI, por sus siglas en inglés).^(7,10)

En un estudio multicéntrico prospectivo con control de casos que comparó 280 pacientes con COVID-19 con 264 controles sanos históricos, halló que a los 6 meses de seguimiento el 5,3% desarrolló SII, 1,8% tenían SII y dispepsia superpuesta no investigada, mientras que el 2,1% desarrolló dispepsia. El subtipo más común de SII fue el asociado a diarrea (60%).⁽⁷⁾

COVID-19 ha sido asociado al uso indiscriminado de antibióticos y esteroides, que es sabido, alteran la microbiota intestinal y predisponen al SII.⁽⁷⁾ Después de un episodio de diarrea aguda se produce un profundo agotamiento de la flora comensal, seguido por una pérdida de ácidos grasos de cadena corta, con un aumento asociado del pH luminal. Esto permite el crecimiento excesivo de organismos que son generalmente inhibidos por la abundancia de ácidos grasos de cadena corta en el colon.^(7,8) Un metaanálisis mostró menor cantidad de *Lactobacillus fecal* y *Bifidobacterium* y un aumento de patógenos como *Escherichia coli* y *Enterobacter*.⁽⁷⁾

Un estudio prospectivo reciente realizado en Hong Kong hizo el seguimiento de 106 pacientes con PACS y se descubrió que la composición de la microbiota intestinal basal podría predecir la ocurrencia de PACS y no PACS en pacientes con COVID-19. La conclusión fue que los pacientes que no habían recuperado la composición microbiana intestinal desarrollaron PACS.⁽⁷⁾

Se ha comprobado que la disfunción del sistema nervioso entérico (SNE) es un mecanismo desencadenante fisiopatológico importante asociado al SII post infección.⁽¹¹⁾ Por ello, la asociación de factores psicológicos, como la depresión y la ansiedad, es predictiva de SII post infección después de gastroenteritis, indicando

Sobre el manejo de esta entidad, se limita predominantemente al alivio sintomático. El SII tiene un pronóstico relativamente bueno en comparación con la gastroenteritis bacteriana o protozoaria relacionada con el SII. Hay pocos estudios que han evaluado terapias farmacológicas para el SII post infección.^(5,14) Se ha estudiado el papel de la glutamina en pacientes con SII post infección y diarrea y se comprobó que posee una reducción de ≥ 50 puntos en el puntaje de gravedad de los síntomas del SII.⁽⁵⁾ También se ha probado la mesalamina, pero hay disparidad en los estudios respecto de su eficacia en el SII post infección. Los probióticos en cambio, parecen ser una opción atractiva para el manejo de DGBI, especialmente en la variante diarreica.^(5,14)

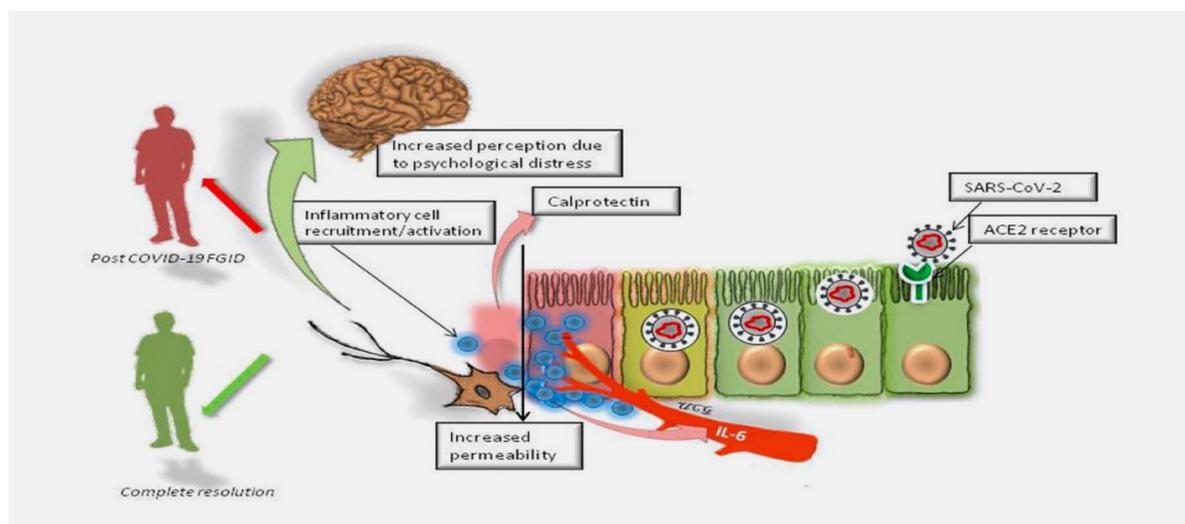


Figura 2: Patología propuesta del Trastorno de Interacción Intestino-Cerebro (DGBI) post COVID-19.

consistentemente el papel de la interacción intestino-cerebro.^(3,7,10) En una encuesta realizada en Japón, durante la pandemia, participaron más de 5,000 personas con antecedentes de COVID-19. Las comorbilidades de enfermedades psicológicas, la ansiedad y el estrés fueron factores predictivos asociados para el desarrollo del SII.^(3,7,12)

Sobre la fisiopatología del DGBI, la persistencia de la inflamación intestinal de bajo grado junto calprotectina elevada, el incremento de la permeabilidad intestinal, la disbiosis intestinal y los factores neuropsiquiátricos parecen ser los desencadenantes más importantes para el desarrollo de esta entidad.^(6,13) (Figura 2)

En vista del conocimiento actual, se está investigando la modulación de la microbiota como una posible terapia adyuvante para COVID-19.⁽¹⁴⁾ Otros agentes farmacológicos que podrían beneficiar incluyen antagonistas de los receptores 5HT-3, probióticos, antidepresivos tricíclicos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y rifaximina.^(7,14,15)

Finalmente, vale recordar que la COVID-19 es un trastorno multisistémico que puede tener secuelas a largo plazo y que causa una morbilidad significativa. El desarrollo del DGBI o de enfermedades intestinales funcionales constituye

un desafío importante para los médicos tratantes. Es por ello, que los médicos deben conocer esta entidad y tener un elevado grado de sospecha ante cualquier paciente que presente síntomas GI después de la recuperación de COVID-19. Es importante que la investigación continúe explorando esta entidad con mayor detalle.

Conclusiones

El síndrome post COVID agudo (PACS) es una enfermedad multisistémica, con una alta prevalencia tanto a corto como a largo plazo y la presencia de síntomas gastrointestinales se ha asociado con una mayor carga viral.

La mayor expresión del receptor ACE2 se encuentran en las células epiteliales intestinales, una vez anclada, generará los síntomas gastrointestinales. Así mismo, las secuelas gastrointestinales se caracterizan por la persistencia del antígeno (Ag) viral SARS-CoV-2 en el intestino, más no en la muestra fecal. Además, que esta no se relaciona con la gravedad de la enfermedad,

El ARN viral ha sido detectado en muestras de heces, incluso después de haberse negativizado en muestras respiratorias. Sin embargo, los síntomas GI y la gravedad de la enfermedad tampoco se asociaron con la duración prolongada y la positividad del ARN viral en las heces.

Las secuelas gastrointestinales se pueden presentar después de 1 mes, de 2 a 5 meses, incluso después de 6 meses del diagnóstico de COVID-19 o al alta hospitalaria. Estos pueden estar presentes hasta en un 14%, caracterizado principalmente por diarrea y náuseas, sobretodo si la infección inicial por SARS-CoV-2 fue severa.

Finalmente, del Trastorno Interacción Intestino-Cerebro (DGBI) Post COVID-19, sabemos que los factores neuropsiquiátricos (ansiedad, depresión, etc.) asociado a la inflamación del tubo digestivo (con elevación de calprotectina fecal), la disbiosis y activación del sistema nervioso entérico, son mecanismos potenciales para su desarrollo. Y sobre su abordaje, debe ser tratado como cualquier trastorno gastrointestinal.

Ayudas o fuentes de financiamiento

No existe financiamiento externo.

Recibido: 06 noviembre 2022

Aceptado: 20 noviembre 2022

Conflictos de interés

No existen conflictos de interés.

Bibliografía

1. Aberdeen CH. Obstructive sleep apnea: diagnosis, epidemiology and J. Clin. Med. 2020, 9(11), 3630
2. Vespa et al, Techniques and Innovations in Gastrointestinal Endoscopy. 2020; Vol. 23, N°2
3. Zollner A, Koch R, Jukic A, et al. Postacute COVID-19 is Characterized by Gut Viral Antigen Persistence in Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*. 2022;163(2):495-506.e8. doi:10.1053/j.gastro.2022.04.037
4. Wu Y, Guo C, Tang L, et al. Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(5):434-435. doi:10.1016/S2468-1253(20)30083-2
5. Groff D, Sun A, Ssentongo AE, et al. Short-term and Long-term Rates of Postacute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection: A Systematic Review. *JAMA Netw Open*. 2021;4(10):e2128568. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.28568
6. Logue JK, Franko NM, McCulloch DJ, et al. Secuelas en adultos a los 6 meses de la infección por COVID-19. *Abierto de la Red JAMA*. 2021;4(2):e210830. doi:10.1001/jamannetworkopen.2021.0830
7. Golla R , Vuyyuru SK , Kante B , et al. Trastornos de la interacción intestino-cerebro en el síndrome post-agudo de COVID-19.
8. Weng J, Li Y, Li J, et al. Gastrointestinal sequelae 90 days after discharge for COVID-19. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021;6(5):344-346. doi:10.1016/S2468-1253(21)00076-5
9. Yusuf F, Fahriani M, Mamada SS, et al. Global prevalence of prolonged gastrointestinal symptoms in COVID-19 survivors and potential pathogenesis: A systematic review and meta-analysis. *F1000Res*. 2021;10:301. doi:10.12688/f1000research.52216.1
10. Noviello D, Costantino A, Muscatello A, et al. Functional gastrointestinal and somatoform symptoms five months after SARS-CoV-2 infection: A controlled cohort study. *Neurogastroenterology & Motility*. 2022;34:e14187. <https://doi.org/10.1111/nmo.14187>
11. Siah KTH, Mahadeva S. Post-COVID-19 functional gastrointestinal disorders: Prepare for a GI aftershock. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2022 Mar;37(3):413-414. DOI: 10.1111/jgh.15776.
12. Gubatan J, Zikos T, Spear Bishop E, et al. Gastrointestinal symptoms and healthcare utilization have increased among patients with functional gastrointestinal and motility disorders during the COVID-19 pandemic. *Neurogastroenterology & Motility*. 2022;34:e14243. <https://doi.org/10.1111/nmo.14243>
13. Schmulson M et al. Managing the Inevitable Surge of Post-COVID-19 Functional Gastrointestinal Disorders. *The American Journal of Gastroenterology*. 2020;116(1):4-7 doi: 10.14309/ajg.0000000000001062
14. d'Ettorre G, Ceccarelli G, Marazzato M, et al. Challenges in the Management of SARS-CoV2 Infection: The Role of Oral Bacteriotherapy as Complementary Therapeutic Strategy to Avoid the Progression of COVID-19. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:389. doi:10.3389/fmed.2020.00389
15. Ponziani FR, Zocco MA, D'Aversa F, Pompili M, Gasbarrini A. Eubiotic

properties of rifaximin: Disruption of the traditional concepts in gut microbiota modulation. *World J Gastroenterol* 2017; 23(25): 4491-4499. DOI: 10.3748/wjg.v23.i25.4491

Correspondencia:

Isaac A. Necochea Cacho
Médico Residente del Servicio de
Gastroenterología de la Clínica Internacional
Sede San Borja, Av. Guardia Civil 433.

E-mail: isaac_necochea@usmp.pe