

## REPORTE BREVE N° 31

# FISIOPATOLOGÍA GASTROINTESTINAL Y HEPATOBILIAR EN PACIENTES COVID-19

*Última actualización: 29 de mayo del 2020*

## REPORTE BREVE N° 31: FISIOPATOLOGÍA GASTROINTESTINAL Y HEPATOBILIAR EN PACIENTES COVID-19.

### INTRODUCCIÓN.

El virus SARS-CoV-2 es el responsable de ocasionar COVID-19 (*coronavirus disease 2019*), enfermedad actualmente declarada pandemia (Dondurei et al. 2009; X. Zhao et al. 2020a). SARS-CoV-2 pertenece a la familia de virus coronaviridae. Esta familia de virus presenta envoltura vírica con glicoproteínas de superficie, estas glicoproteínas (i.e., proteínas *spike* o S) sobresalen de la envoltura dándole el aspecto característico al virus, similar a una corona. Son dichas proteínas las que se unen el receptor ACE2, expresado en la superficie de la célula hospedera, y mediante la proteasa TMPRSS2, también expresada en la superficie de la célula hospedera, las proteínas S del SARS-CoV-2 son activadas, logrando así ingresar al interior de la célula (Max-Planck-Gesellschaft 2020).

Esta familia de virus infectan principalmente el epitelio respiratorio e intestinal, ocasionando a su vez enfermedades respiratorias y entéricas (Dondurei et al. 2009), las cuales llevan a que el paciente desarrolle neumonía, daños en el tracto digestivo, falla renal, y que en algunos casos se ocasione la muerte (X. Zhao et al. 2020b). De hecho, entre los pacientes diagnosticados con COVID-19 se han reportado la presencia de síntomas y signos gastrointestinales que se consideran asociados a la enfermedad, así como también valores elevados de enzimas hepáticas (X. Zhao et al. 2020b; CDC 2020).

Hoy en día se conoce, de manera bastante general, que en pacientes con COVID-19 moderado o severo existe un compromiso multiorgánico, así como una importante respuesta inflamatoria, que, en algunos casos, ocasiona sepsis llevando al paciente a desarrollar un síndrome de disfunción multiorgánica, seguido por la muerte. Por lo tanto, existe la necesidad de entender a mayor detalle el proceso fisiopatológico de esta enfermedad. Específicamente, en este reporte breve se describe la evidencia detrás de lo que se conoce de la patogénesis y la fisiopatología de COVID-19 con enfoque en el compromiso gastrointestinal y hepatobiliar.

### MÉTODOS.

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática rápida de la literatura con respecto a la fisiopatología gastrointestinal y hepatobiliar en pacientes con diagnóstico de COVID-19, para ello se ingresó a las principales bases de datos, a través de los motores de búsqueda de PubMed, Cochrane Library, y Google Scholar. Asimismo, se amplió la búsqueda de manera manual revisando el listado de referencias bibliográficas de los estudios previamente identificados. Por último, debido a lo reciente de la enfermedad y a la necesidad de contar con la evidencia más actualizada, se consideró las bases de datos de medRxiv, bioRxiv y [www.preprints.org](http://www.preprints.org), para identificar artículos científicos que estuviesen en proceso de publicación.

#### Estrategia de búsqueda:

((Pathophysiology[tiab] OR physiopathology[tiab] OR physiology[tiab] OR Pathology[Mesh] OR Pathology[tiab] OR Patholog\*[tiab])) OR (("Gastrointestinal Tract"[Mesh] OR "Gastrointestinal Tract" [tiab] OR "Gastrointestinal

## REPORTE BREVE N° 31: FISIOPATOLOGÍA GASTROINTESTINAL Y HEPATOBILIAR EN PACIENTES COVID-19.

Diseases"[Mesh] OR "Gastrointestinal Disease"[tiab] OR Liver[Mesh] OR Liver[tiab])) AND ((("Wuhan seafood market pneumonia virus"[tiab] OR "Wuhan coronavirus"[tiab] OR "COVID-19 drug treatment"[Supplementary Concept] OR "spike glycoprotein, COVID-19 virus"[Supplementary Concept] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept] OR "COVID-19"[Supplementary Concept] OR "COVID-19"[tiab] OR COVID19[tiab] OR "2019-nCoV"[tiab] OR "SARS-CoV-2"[tiab] OR "SARS-CoV2"[tiab] OR "2019 novel coronavirus"[tiab] OR "coronavirus disease 2019"[tiab] OR "coronavirus disease-19"[tiab] OR (pneumonia[tiab] AND Wuhan[tiab] AND 2019[tiab]) OR (coronavirus[tiab] AND 2019[tiab])))

### RESULTADOS.

Se identificaron un total de 680 artículos, de los cuales 96 fueron seleccionados según título y resumen, utilizando la herramienta rayyan <https://rayyan.qcri.org/>. Estos 96 artículos pasaron a ser revisados de manera más detallada, haciendo una lectura rápida del texto completo, de los cuales se seleccionaron 26 artículos que fueron leídos a detalle. Finalmente, en el presente reporte breve, se incluye la evidencia proveniente de 12 de dichos artículos revisados detalladamente: (Alqahtani y Schattenberg 2020; Bourgonje et al. 2020; Feng et al. 2020; Li Jie y Jian-Gao Fan 2020; Sun et al. 2020; Tian et al. 2020; Mönkemüller, Fry, y Rickes 2020; D'Amico et al. 2020; Li y Xiao 2020; Wang et al. 2020, 19) y dos artículos en fase de pre-publicación<sup>1</sup> DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.05.27.20114363> y <https://doi.org/10.1101/2020.05.06.20092718>. Finalmente, debido a la naturaleza del presente reporte y al tipo de evidencia identificada, esta será descrita de manera narrativa siguiendo la siguiente estructura.

#### 1) Patogénesis

Durante el proceso de entrada del virus SARS-CoV-2 a la célula hospedera, éste se une a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), la cual está altamente expresada en la membrana de las células alveolares de tipo II (AT2) de las vías respiratorias bajas, como los pulmones, y en las células del epitelio estratificado de la parte superior del esófago. Asimismo, se ha identificado que ACE2 se encuentra en otras células del organismo como los enterocitos del íleon y el colon, los colangiocitos, los cardiomiocitos, las células del túbulo proximal del riñón, y las células uroteliales de la vejiga; por lo tanto, en el artículo de Astuti y Ysrafil., consideran que éste sería el motivo por el cual algunos pacientes infectados no solo presentan síntomas respiratorios, sino también otros trastornos que involucran otros órganos como el corazón, los riñones y el tracto digestivo (Astuti y Ysrafil 2020). No obstante, dentro de la fisiopatología de COVID-19, existe bastante heterogeneidad con respecto al rol que juega ACE2 en cada órgano. Se cree

---

<sup>1</sup> Estos estudios aun no han sido publicados y tampoco han pasado por una revisión por pares que permita valorar la información brindada por los autores. Por lo tanto, es necesario tener cautela al momento de interpretar los resultados y conclusiones provenientes de estos estudios.

## REPORTE BREVE N° 31: FISIOPATOLOGÍA GASTROINTESTINAL Y HEPATOBILIAR EN PACIENTES COVID-19.

que probablemente esto se deba a los múltiples mecanismos detrás de la fisiopatología del daño tisular específico de cada órgano (Bourgonje et al. 2020).

Por otro lado, también se conoce que luego de que la fusión de la proteína *spike* (proteína S) del SARS-CoV-2 con el receptor ACE2 de la célula hospedera ocurra, la serina proteasa de transmembrana de tipo II (TMPRSS2), también presente en la superficie de la célula hospedera, se encarga de activar la proteína S mediante el clivaje del receptor ACE2, permitiendo que el virus finalmente ingrese a la célula. Es por ello que éstas dos proteínas (i.e., ACE2 y TMPRSS2) se consideran las principales determinantes de la entrada del SARS-CoV-2 (Astuti y Ysrafil 2020).

Tomando en consideración lo mencionado previamente, Bourgonje et al., mencionan que SARS-CoV-2 primero ingresaría a través del sistema respiratorio, siendo los síntomas principales fiebre y tos. Además, el virus en la fase inicial podría entrar al torrente sanguíneo periférico a través de los pulmones resultando en viremia, y luego pasaría a infectar otros órganos que expresen ACE2, como el corazón y los vasos sanguíneos, los riñones, y el tracto gastrointestinal. No obstante, algunos estudios y la plausibilidad biológica sugieren que el tracto gastrointestinal podría infectarse de manera directa por la ruta oral-fecal. Luego de esto, dependiendo de los factores de riesgo de cada paciente, se podría desarrollar enfermedad severa, experimentando un compromiso severo pulmonar como el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), que finalmente llevaría a una inflamación sistemática ocasionado una tormenta de citoquinas que afectaría a otros órganos del cuerpo, causando finalmente un síndrome de disfunción multiorgánica (SDMO).

Específicamente, con respecto al tracto gastrointestinal Bourgonje et al., en línea con lo propuesto por Astuti y Ysrafil., menciona que, en teoría, SARS-CoV-2 podría invadir de manera directa el epitelio gastrointestinal a través de ACE2. Así, en un estudio donde se analizó el transcriptoma de la célula, se observó que ACE2 estaba altamente expresado en la parte alta del epitelio estratificado del esófago, así como en los enterocitos provenientes del íleon y el colon. Adicionalmente, se ha observado que ACE2 está co-expresado con la proteína TMPRSS2 en los enterocitos y las células endoteliales de la parte alta del esófago. También estudios previos han identificado ACE2 expresado en enterocitos de todo el intestino delgado, incluyendo el duodeno, yeyuno y el íleon, específicamente en el borde de las vellosidades intestinales y en la pared del intestino, en especial en las células del músculo liso de las capas internas del intestino y en las células de músculo liso vascular y del endotelio.

Por otro lado, con respecto al sistema hepatobiliar, Bourgonje et al., menciona que un estudio de transcriptómica celular encontró ACE2 altamente expresado en colangiocitos, sugiriendo que SARS-CoV-2 podría llevar a daño intrahepático en los ductos biliares. Considerando esto, los autores sugieren que una hipótesis podría ser que el compromiso hepatobiliar en COVID-19 resulte principalmente en una infección biliar, seguido de daño a hepatocitos.

## REPORTE BREVE N° 31: FISIOPATOLOGÍA GASTROINTESTINAL Y HEPATOBILIAR EN PACIENTES COVID-19.

### Características clínicas y de laboratorio.

Con relación al compromiso gastrointestinal, Bourgonje et al., menciona que los síntomas gastrointestinales han sido ampliamente reportados en pacientes con COVID-19. De hecho, en el meta-análisis de Cheung et al., que incluyó data de 4243 pacientes, se observó una prevalencia de síntomas gastrointestinales de 17.6%. Adicional a ello, también hay estudios donde se ha detectado material genético viral en muestras de heces, de hecho, en dicho meta-análisis se estimó una prevalencia de COVID-19 de 48.1% solo considerando las muestras de heces (Cheung et al. 2020). Los síntomas gastrointestinales más comúnmente observados incluyen falta de apetito, diarrea, vómitos, y dolor abdominal. Además, se ha observado que pacientes que presentaron síntomas gastrointestinales tuvieron un tiempo mayor desde presentación de la enfermedad hasta hospitalización y presentaron una coagulación prolongada y niveles elevados de enzimas hepáticas (Bourgonje et al. 2020).

Con respecto al compromiso del hígado, se menciona que manifestaciones hepáticas también han sido reportadas en pacientes con COVID-19. Específicamente se ha observado señales bioquímicas de daño hepático leve a moderado, incluyendo parámetros elevados de función hepática [i.e., aspartato transferasa (AST), alanina transferasa (ALT), la gama glutamil transpeptidasa (GGT), y la fosfatasa alcalina (ALP)], hipoalbuminemia, tiempo protrombina prologando, aumento de fosfato de creatina (CRP), lactato deshidrogenasa (LDH) e hiperferritinemia, que podrían indicar inflamación aguda (Bourgonje et al. 2020).

### **2) Evidencia acerca de la fisiopatología gastrointestinal y hepatoiliar.**

Los diferentes artículos incluidos mencionan que el daño gastrointestinal y hepatoiliar producido en COVID-19 podría darse de manera directa o indirecta, a continuación, se mencionan los principales posibles mecanismos, directo e indirectos, establecidos por los diversos autores incluidos en este reporte breve. Es de notar que a la fecha ninguno de estos mecanismos ha sido establecido, todos son hipótesis que aun requieren de mayor investigación.

#### **a. Mecanismo directo o daño primario**

Según Sun et al., y Monkemuller et al., mencionan que este mecanismo se daría tomando en consideración lo mencionado previamente en la sección de patogénesis, donde se ha evidenciado expresión de ACE2 y TMPRSS2 en células del sistema gastrointestinal y hepatoiliar, con lo cual existiría plausibilidad biológica para considerar que el virus de manera directa ocasione daño en los órganos de estos sistemas, como resultado de la citotoxicidad ocasionada por la replicación viral. De hecho, en el estudio de las biopsias post-mortem, provenientes de dos pacientes, reportadas en el artículo de Wang et al., se observó presencia de SARS-CoV-2 con envoltura completa en el citoplasma de los hepatocitos, lo que indicaría que este no solo es capaz de entrar al hepatocito, sino también de replicarse dentro del mismo.

Asimismo, como menciona la revisión de Alqahtani y Schattenberg, aunque en la mayoría de los casos la patogénesis suele ser multifactorial, se ha visto que algunos

## REPORTE BREVE N° 31: FISIOPATOLOGÍA GASTROINTESTINAL Y HEPATOBILIAR EN PACIENTES COVID-19.

virus ejercen un efecto citopático directo en los hepatocitos y los colangiocitos<sup>2</sup>. Así, Yang et al., reportó que el virus SARS-CoV (SARS) podría causar un efecto citopático directo, a diferencia de lo que ocurre durante sepsis, donde se observa estrés celular y producción de citoquinas (Yang et al. 2005). Asimismo, se menciona que en un estudio (Farcas et al. 2005) realizado en tejidos obtenidos de autopsias de 19 pacientes que fallecieron por SARS, se observó presencia de SARS-CoV(2002-2004)<sup>3</sup> en 7 de las 17 muestras de tejido hepático, con una carga viral máxima de  $1.6 \times 10^6$  copias por gramo de tejido. Los hallazgos patológicos en pacientes con SARS muestran necrosis hepatocelular, mitosis, infiltración celular y degeneración grasa. Con respecto a estudios específicos para SARS-CoV-2, los autores de esta revisión mencionan el artículo de Xu et al., (Z. Xu et al. 2020) donde se presenta los hallazgos de una autopsia realizada en un paciente con COVID-19, donde se observó esteatosis microvesicular moderada e inflamación por la zona de los lóbulos y la zona portal. No obstante, no se descarta que esas características pueden deberse a otras causas como sepsis o daño hepático inducido por fármacos.

Por otro lado, Alqahtani y Schattenberg., también resaltan el posible rol de los colangiocitos. Esto debido a que estudios recientes han observado que la expresión de ACE2 en los colangiocitos es bastante más alta que en los hepatocitos (59.7% versus 2.6, respectivamente)<sup>4</sup>, con lo cual se considera que la unión de SARS-CoV-2 se podría dar a través de los colangiocitos en vez de los hepatocitos. En consecuencia, el mal funcionamiento de los colangiocitos ocasionaría daño hepatobiliar, lo cual es consistente con lo que se ha observado en algunos reportes de series de casos de COVID-19, donde se ha encontrado marcadores colestáticos, incluyendo la GGT (Fan et al. 2020; L. Xu et al. 2020; Zhang, Shi, y Wang 2020). Asimismo, los autores de esta revisión mencionan un estudio donde se reportó elevaciones de GGT en el 54% de los casos (Zhang, Shi, y Wang 2020). Por último, mencionan un estudio (B. Zhao et al. 2020) realizado en un modelo organoide humano que apoya la susceptibilidad de los colangiocitos en daño hepático asociado a SARs-CoV-2.

Adicionalmente, Li y Xiao., en su revisión de la literatura, mencionan la limitada información proveniente de estudios patológicos realizados en muestras post mortem en pacientes con COVID-19. A pesar de ello, consideran que los cambios microscópicos y los daños hepáticos observados podría deberse a un daño viral directo. Entre los cambios microscópicos observados mencionan dilatación sinusoidal con un leve incremento de infiltración de linfocitos pequeños en espacios sinusoidales y esteatosis leve a moderada reportada en un caso. Además, también menciona que focos de necrosis hepática, tanto en la zona peri portal como en las venas hepáticas sin una inflamación celular circundante importante, sería consistente con un patrón de daño hepático.

Por otro lado, Monkemuller et al., con respecto al intestino delgado menciona que el bloqueo de los receptores ACE2 por SARS-CoV-2 podría resultar en una mala función del transporte de aminoácidos en los intestinos, ocasionando una malnutrición o un estado similar a la pelagra. A esto se le suma, que pacientes adultos mayores son más propensos a tener una deficiencia de vitaminas o sufrir de malnutrición y que, por lo

---

<sup>2</sup> Epitelio de las vías biliares.

<sup>3</sup> SARS-CoV es un tipo de coronavirus que ocasiona la enfermedad conocida como SARS que apareció en China en el 2002. Este virus es distinto al SARS-CoV-2 que es el nuevo coronavirus que ocasiona la enfermedad conocida como COVID-19.

<sup>4</sup> <https://doi.org/10.1101/2020.02.03.931766>

## REPORTE BREVE N° 31: FISIOPATOLOGÍA GASTROINTESTINAL Y HEPATOBILIAR EN PACIENTES COVID-19.

tanto, serían mas susceptibles a este efecto perjudicial ocasionado por el bloqueo de ACE2. Finalmente, un mal funcionamiento del intestino delgado puede ocasionar que se produzca una colitis y una inflamación o alteración de la microbiota intestinal. Esta inflamación ocasionaría a su vez un aumento del espacio intercelular de enterocitos aumentando la permeabilidad intestinal y permitiendo así el ingreso de más bacterias, antígenos y otras toxinas, complicando aun más la sepsis que se observa en pacientes con COVID-19.

No obstante, todo lo previamente mencionado, la hipótesis de daño directo no ha sido probada a la fecha. De hecho, específicamente con respecto al hígado, estudios post-mortem recientes –aun en fase de pre-publicación, como el de Sonzogni<sup>5</sup> y Remmelink et al.,<sup>6</sup> – consideran que las lesiones encontradas son bastante heterogéneas y no muestran un daño viral específico, mencionado que estos hallazgos sugerirían daños secundarios a alteraciones sistémicas inducidas por el virus y no un daño directo.

### **b. Mecanismos indirectos o daño secundario**

A continuación, se menciona algunos de los posibles mecanismos indirectos más resaltados por todos los autores de los artículos incluidos.

#### **i. Activación del sistema inmune**

Sun et al., y Alqahtani y Schattenberg., proponen que este mecanismo se podría dar debido a una inflamación severa, resultado de la infección con SARS-CoV-2. Esto debido a que estudios han mostrado biomarcadores de inflamación significativamente elevados en pacientes con enfermedad severa por SARS-CoV-2. Dentro de estos biomarcadores se incluyen proteína C reactiva, ferritina en suero, baja densidad de granulocitos (LDG), linfocitos, neutrófilos, dímero D (DD), interluquina 6 y 2 (IL-6, IL-2).

Así, Alqahtani y Schattenberg., mencionan que se conoce que la inflamación hepática que incluye activación de las células del sistema inmune innato y la liberación de citoquinas puede ocasionar daño hepático por varios motivos. De hecho, en algunos reportes de series de casos se ha observado correlación entre linfocitopenia y daño hepático. Asimismo, mencionan que se ha observado que valores de proteína C reactiva mayor o igual a 20mg/L y un conteo de linfocitos menor a  $1.1 \times 10^9$  por litro (de manera independiente) pueden ser considerados posibles factores de riesgo para daño hepático, esto se ha visto en estudios en pacientes con COVID-19 donde se reporta linfocitopenia en aproximadamente el 63% al 70.3% de los casos, y aquellos con un conteo menor de linfocitos fueron más susceptibles a desenlaces fatales<sup>7</sup>.

Asimismo, Feng et al., menciona que algunos pacientes con COVID-19 llegan a desarrollar enfermedad severa rápidamente ocasionado falla multiorgánica y que la mayoría de los expertos consideran que esta falla multiorgánica se daría como consecuencia de lo que se denomina la “tormenta de citoquinas” o “tormenta inflamatoria”, que se da como consecuencia de la activación del sistema inmune innato y adaptativo, desencadenado por la infección con SARS-CoV-2. Así, se menciona que

<sup>5</sup> <https://doi.org/10.1101/2020.05.06.20092718>

<sup>6</sup> <https://doi.org/10.1101/2020.05.27.20114363>

<sup>7</sup> <https://doi.org/10.1101/2020.02.28.20028514>

## REPORTE BREVE N° 31: FISIOPATOLOGÍA GASTROINTESTINAL Y HEPATOBILIAR EN PACIENTES COVID-19.

se ha observado que el virus es capaz de inducir múltiples señales pro-inflamatorias a través de los receptores *toll-like* y de los linfocitos T CD8. Luego estos linfocitos atacan a las células infectadas induciendo apoptosis y en algunos casos ocasionando necrosis. De igual manera, los patrones moleculares de las células infectadas muertas pueden amplificar la respuesta inflamatoria, activando vías de señales inflamatorias múltiples, que llevan a su vez a la activación de los macrófagos y una reacción inflamatoria secundaria. Subsecuentemente, cuando mas citoquinas inflamatorias son liberadas se genera mayor daño celular y se observa necrosis y así sucesivamente, produciéndose un círculo vicioso en la respuesta inmune del organismo, la cual ocasiona múltiples daños en los distintos órganos, incluyendo los del sistema gastrointestinal y hepatobiliar.

Li y Xiao., también mencionan que esta respuesta inmune exacerbada sumada a los hepatocitos susceptibles a daño debido a hipoxia puede incrementar el daño generado en los hepatocitos y llevar a que se observen niveles elevados en las pruebas de función hepática, tal como se ha reportado en algunos estudios mencionados previamente. Por otro lado, Monkemuller et al., con respecto al intestino delgado también menciona que los cambios estructurales ocasionados en el intestino delgado a causa del bloqueo de los receptores ACE2, llevaría finalmente a que los linfocitos, las células dendríticas y los macrófagos del intestino delgado inicien o propaguen la tormenta de citoquinas, y que la inflamación del intestino delgado y colon, así como la alteración de la microbiota, contribuyan a una respuesta sistémica exacerbada y a un desbalance en el sistema inmune innato de los intestinos.

### ii. Hepatotoxicidad inducida por fármacos

Sun et al., consideran este posible mecanismo tomando en cuenta que muchas guías de práctica clínica al inicio de la pandemia recomendaron una serie de agentes antivirales, incluyendo lopinavir/ritonavir, remdesivir, cloroquina, tocilizumab, uminefovir, entre otras; de las cuales muchas, a la fecha, han probado no ser eficaces ni seguras para el tratamiento de COVID-19 y a su vez se conoce que tienen como evento adverso la hepatotoxicidad. Asimismo, Feng et al., menciona que muchos pacientes con COVID-19 han utilizado altas dosis de acetaminofén, que es un fármaco que en altas dosis puede causar daño hepático importante e incluso llevar a falla hepática. Con relación a esta hipótesis, Li y Fan., mencionan que en pacientes con COVID se ha observado presencia de esteatosis microvesicular moderada y una inflamación hepática leve que podría indicar daño hepático inducido por fármacos, lo cual va en línea con los medicamentos utilizados en estos pacientes mencionados por Sun et al., y Feng et al., altas dosis de acetaminofén y agentes antivirales.

No obstante, Wang et al., mencionan que la hepatotoxicidad se daría luego de un largo periodo de tratamiento antiviral, indicando que ese no sería el caso de los pacientes observados en su estudio, puesto que el curso clínico de dichos pacientes no permitió que recibiesen un tratamiento prologando. De igual manera Li y Xiao., mencionan que, si bien se postula que tanto acetaminofén como los antivirales podrían tener un efecto hepatotóxico, esto no ocurriría en dosis regulares dadas por perdidos cortos. Por lo tanto, propone que más bien sería el estado hipóxico, (mencionado también como un posible mecanismo en este reporte breve) que es común en pacientes con COVID-19 que presentan neumonitis, el que haría que los hepatocitos estuviesen mas susceptibles al evento adverso de hepatotoxicidad de los fármacos previamente mencionados, ocasionado que se produzca un daño hepático clínicamente importante.

## REPORTE BREVE N° 31: FISIOPATOLOGÍA GASTROINTESTINAL Y HEPATOBILIAR EN PACIENTES COVID-19.

### iii. Anoxia

Sun et al., y Feng et al., consideran este posible mecanismo debido a que los pacientes con COVID-19 suelen presentar falla respiratoria, lo que llevaría a que una hepatitis hipóxica, resultado de la anoxia, sea frecuente en los casos severos de COVID-19. Por otro lado, Li y Fan., también mencionan que puede haber un estrés asociado al estado de hipoxia y re-oxigenación y que se ha visto que la hipoxia severa e hipovolemia son las principales causas de daño hepático por isquemia/hipoxia en pacientes con COVID-19 con falla pulmonar aguda y shock. El estado de hipoxia también es mencionado por Li y Xiao., como una variable que podría actuar haciendo sinergia con la hepatotoxicidad de los fármacos utilizados. Por otro lado, Wang et al., también mencionan que una característica de daño isquémico hepático es la necrosis centribular que suele estar acompañada de una marcada elevación de las transaminasas en suero, tal como se ha visto en las manifestaciones de laboratorio de algunos pacientes.

### iv. Reactivación de enfermedad subyacente

Su et al., y Li y Xiao., consideraron este mecanismo debido a que una gran proporción de pacientes que presenta enfermedad moderada a severa también presenta comorbilidades y, por lo tanto, sería común encontrar pacientes con condiciones pre-existentes de enfermedad hepática crónica, como hepatitis viral crónica o enfermedad de hígado graso no alcohólico, con o sin cirrosis. Quienes serían mas susceptibles a daño hepático por SARS-CoV-2. Asimismo, también se conoce que tratamientos como tocilizumab o baricitinib, utilizados en algunos pacientes con COVID-19, pueden ocasionar una reactivación de hepatitis B y esto llevar finalmente a un deterioro del hígado; o, por otro lado, estas enfermedades subyacentes podría reactivarse como consecuencia de que el tratamiento de dicha enfermedad haya sido interrumpido mientras el paciente este siendo tratado para COVID-19. No obstante, no se cuenta con evidencia clínica ni estudios de cohortes que permitan afirmar de manera sólida estos posibles escenarios.

## ANALISIS.

Existe evidencia de que una proporción considerable de pacientes con COVID-19 presentan manifestaciones clínicas gastrointestinales y un perfil hepático de laboratorio fuera de los rangos normales. Asimismo, se ha observado que los determinantes de la entrada de SARS-CoV-2 a la célula hospedera (i.e., ACE2 y TMPRSS2) no solo se encuentran altamente expresados en el sistema respiratorio, sino también en células de otros órganos, incluyendo los del sistema gastrointestinal y hepatobiliar. Así, las manifestaciones clínicas y de laboratorio sumadas a la plausibilidad biológica llevan a considerar la posibilidad de daño directo a los órganos de estos sistemas. Por otro lado, también se han propuesto varios mecanismos de daño indirecto.

No obstante, los estudios fisiopatológicos identificados provienen de hallazgos de autopsias completas o muestras post mortem de un reducido número de pacientes. Esto debido principalmente a que en muchos países no se realizan autopsias completas o análisis de tejidos postmortem en pacientes con COVID-19, lo cual limita el estudio

## REPORTE BREVE N° 31: FISIOPATOLOGÍA GASTROINTESTINAL Y HEPATOBILIAR EN PACIENTES COVID-19.

fisiopatológico de esta enfermedad. Por otro lado, es de notar que el reducido número de estudios postmortem provienen de pacientes que han fallecido por COVID-19, y, por lo tanto, se asume que presentaron enfermedad severa o crítica. Esto a su vez, estaría relacionado, en un gran número de pacientes, a la presencia de comorbilidades y edad avanzada, lo cual dificulta la interpretación de los resultados, puesto que hace más difícil establecer y caracterizar daños ocasionados específicamente por COVID-19.

La mayoría de los hallazgos histológico y patológicos reportados provienen del sistema hepatobiliar y en general la evidencia es bastante controversial, puesto que si bien muchos autores consideran que existe plausibilidad biológica para daño directo, los hallazgos de los estudios postmortem más recientes concluyen que estos son muy heterogéneos y sugieren más bien que éstos serían más consistentes con daño indirecto o secundario ocasionado por una alteración sistémica, y no por un daño directo ocasionado por la entrada de SARS-CoV-2 al órgano evaluado. Dentro de los principales mecanismos de daño indirecto propuesto, resaltan la exacerbación de la respuesta inmune, la hepatotoxicidad, la anoxia, y reactivación de enfermedades crónicas subyacentes; siendo lo mas probable que el daño visto en estos órganos sea multifactorial y exista sinergia entre todos los mecanismos mencionados.

### CONCLUSIONES.

En la actualidad, se cuenta con evidencia muy escasa que no permite establecer el principal mecanismo de acción detrás del curso fisiopatológico de COVID-19 en el sistema gastrointestinal y hepatobiliar. Esto debido a que las autopsias completas o estudios de muestras post-mortem son bastante limitados dado el tiempo corto que ha transcurrido desde que ha aparecido la enfermedad y al hecho que solo han podido ser realizados estudios de fisiopatología en pequeños subgrupos de pacientes de los que han tenido la enfermedad severa o crítica y que por ello fallecieron.

Así, los estudios revisados en este reporte breve, sumado a lo que se conoce hasta la fecha sobre la patogénesis en general de la enfermedad, sugieren que lo más probable es que el daño visto en los órganos de los sistemas gastrointestinal y hepatobiliar sea multifactorial y resultado de una sinergia dada entre los efectos directos del virus, de la respuesta inflamatoria, efectos de los medicamentos usados durante la enfermedad, y los daños establecidos por las comorbilidades subyacentes. Futuros estudios de fisiopatología son necesarios para poder delinear con mayor precisión qué mecanismos son atribuibles a cada uno de estos factores.

**REPORTE BREVE N° 31: FISIOPATOLOGÍA GASTROINTESTINAL Y HEPATOBILIAR EN PACIENTES COVID-19.****REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.**

- Alqahtani, Saleh A., y Jörn M. Schattenberg. 2020. «Liver Injury in COVID-19: The Current Evidence.» *United European Gastroenterology Journal* 8 (5): 509-19. <https://doi.org/10.1177/2050640620924157>.
- Astuti, Indwiani, y Ysrafil. 2020. «Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): An overview of viral structure and host response». *Diabetes & Metabolic Syndrome* 14 (4): 407-12. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.020>.
- Bourgonje, Arno R., Amaal Eman Abdulle, Wim Timens, Jan-Luuk Hillebrands, Gerjan J. Navis, Sanne J. Gordijn, Marieke C. Bolling, et al. 2020. «Angiotensin-Converting Enzyme-2 (ACE2), SARS-CoV-2 and Pathophysiology of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19).» *The Journal of Pathology*, mayo. <https://doi.org/10.1002/path.5471>.
- CDC. 2020. «Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)». Centers for Disease Control and Prevention. 11 de febrero de 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-criteria.html>.
- Cheung, Ka Shing, Ivan F. N. Hung, Pierre P. Y. Chan, K. C. Lung, Eugene Tso, Raymond Liu, Y. Y. Ng, et al. 2020. «Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples From a Hong Kong Cohort: Systematic Review and Meta-Analysis». *Gastroenterology*, abril. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.03.065>.
- D'Amico, Ferdinando, Daniel C. Baumgart, Silvio Danese, y Laurent Peyrin-Biroulet. 2020. «Diarrhea During COVID-19 Infection: Pathogenesis, Epidemiology, Prevention, and Management.» *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association*, abril. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.04.001>.
- Dondurei, E. A., L. V. Osidak, E. G. Golovacheva, A. K. Golovanova, I. V. Amosova, y L. N. Gladchenko. 2009. «Acute Viral Infections with Combined Involvement of the Respiratory and Gastrointestinal Tracts in Children. Therapy with Interferon». *Bulletin of Experimental Biology and Medicine* 148 (2). <https://doi.org/10.1007/s10517-009-0700-2>.
- Fan, Zhenyu, Liping Chen, Jun Li, Xin Cheng, Jingmao Yang, Cheng Tian, Yajun Zhang, Shaoping Huang, Zhanju Liu, y Jilin Cheng. 2020. «Clinical Features of COVID-19-Related Liver Functional Abnormality.» *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association* 18 (7): 1561-66. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.04.002>.
- Farcas, Gabriella A., Susan M. Poutanen, Tony Mazzulli, Barbara M. Willey, Jagdish Butany, Sylvia L. Asa, Peter Faure, Poolak Akhavan, Donald E. Low, y Kevin C. Kain. 2005. «Fatal Severe Acute Respiratory Syndrome Is Associated with Multiorgan Involvement by Coronavirus». *The Journal of Infectious Diseases* 191 (2): 193-97. <https://doi.org/10.1086/426870>.
- Feng, Gong, Kenneth I. Zheng, Qin-Qin Yan, Rafael S. Rios, Giovanni Targher, Christopher D. Byrne, Sven Van Poucke, Wen-Yue Liu, y Ming-Hua Zheng. 2020. «COVID-19 and Liver Dysfunction: Current Insights and Emergent Therapeutic Strategies.» *Journal of Clinical and Translational Hepatology* 8 (1): 18-24. <https://doi.org/10.14218/JCTH.2020.00018>.
- Li Jie, y Jian-Gao Fan. 2020. «Characteristics and Mechanism of Liver Injury in 2019 Coronavirus Disease». <http://publine.xiahepublishing.com/journals/10.14218/JCTH.2020.00019.pdf>.
- Li, Yueying, y Shu-Yuan Xiao. 2020. «Hepatic Involvement in COVID-19 Patients: Pathology, Pathogenesis, and Clinical Implications.» *Journal of Medical Virology*,

## REPORTE BREVE N° 31: FISIOPATOLOGÍA GASTROINTESTINAL Y HEPATOBILIAR EN PACIENTES COVID-19.

- mayo. <https://doi.org/10.1002/jmv.25973>.
- Max-Planck-Gesellschaft. 2020. «The spikes of the virus crown». 2020. <https://www.mpg.de/14657720/corona-spike-protein>.
- Mönkemüller, Klaus, Lucia Fry, y Steffen Rickes. 2020. «COVID-19, Coronavirus, SARS-CoV-2 and the Small Bowel.» *Revista Espanola de Enfermedades Digestivas: Organo Oficial de La Sociedad Espanola de Patologia Digestiva* 112 (5): 383-88. <https://doi.org/10.17235/reed.2020.7137/2020>.
- Sun, Jian, Alessio Aghemo, Alejandro Forner, y Luca Valenti. 2020. «COVID-19 and Liver Disease.» *Liver International: Official Journal of the International Association for the Study of the Liver*, abril. <https://doi.org/10.1111/liv.14470>.
- Tian, Sufang, Yong Xiong, Huan Liu, Li Niu, Jianchun Guo, Meiyang Liao, y Shu-Yuan Xiao. 2020. «Pathological Study of the 2019 Novel Coronavirus Disease (COVID-19) through Postmortem Core Biopsies.» *Modern Pathology: An Official Journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*, abril, 1-8. <https://doi.org/10.1038/s41379-020-0536-x>.
- Wang, Yijin, Shuhong Liu, Hongyang Liu, Wei Li, Fang Lin, Lina Jiang, Xi Li, et al. 2020. «SARS-CoV-2 Infection of the Liver Directly Contributes to Hepatic Impairment in Patients with COVID-19.» *Journal of Hepatology*, mayo. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.05.002>.
- Xu, Ling, Jia Liu, Mengji Lu, Dongliang Yang, y Xin Zheng. 2020. «Liver Injury during Highly Pathogenic Human Coronavirus Infections.» *Liver International: Official Journal of the International Association for the Study of the Liver* 40 (5): 998-1004. <https://doi.org/10.1111/liv.14435>.
- Xu, Zhe, Lei Shi, Yijin Wang, Jiyuan Zhang, Lei Huang, Chao Zhang, Shuhong Liu, et al. 2020. «Pathological Findings of COVID-19 Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome.» *The Lancet. Respiratory Medicine* 8 (4): 420-22. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X).
- Yang, Zhang, Min Xu, Jun-Qing Yi, y Wei-Dong Jia. 2005. «Clinical Characteristics and Mechanism of Liver Damage in Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome.» *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International: HBPD INT* 4 (1): 60-63.
- Zhang, Chao, Lei Shi, y Fu-Sheng Wang. 2020. «Liver Injury in COVID-19: Management and Challenges.» *The Lancet. Gastroenterology & Hepatology* 5 (5): 428-30. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30057-1](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30057-1).
- Zhao, Bing, Chao Ni, Ran Gao, Yuyan Wang, Li Yang, Jinsong Wei, Ting Lv, et al. 2020. «Recapitulation of SARS-CoV-2 Infection and Cholangiocyte Damage with Human Liver Ductal Organoids.» *Protein & Cell*, abril, 1-5. <https://doi.org/10.1007/s13238-020-00718-6>.
- Zhao, Xianxian, Bili Zhang, Pan Li, Chaoqun Ma, Jiawei Gu, Pan Hou, Zhifu Guo, Hong Wu, y Yuan Bai. 2020a. «Incidence, Clinical Characteristics and Prognostic Factor of Patients with COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis». Preprint. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*. <https://doi.org/10.1101/2020.03.17.20037572>.
- . 2020b. «Incidence, Clinical Characteristics and Prognostic Factor of Patients with COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis». *MedRxiv*, marzo, 2020.03.17.20037572. <https://doi.org/10.1101/2020.03.17.20037572>.