

## Relación entre el SARS-CoV-2, la microbiota intestinal y la presencia de síntomas digestivos

Relationship between SARS-CoV-2, gut microbiota and the presence of digestive symptoms

Vivian Rosario Mena Miranda<sup>1\*</sup> <http://orcid.org/0000-0002-5366-8018>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Pediátrico de Centro Habana. La Habana, Cuba.

\*Autor para la correspondencia: [ymena@infomed.sld.cu](mailto:ymena@infomed.sld.cu)

### RESUMEN

**Introducción:** Los síntomas gastrointestinales asociados a la COVID-19 puede afectar entre el 3 y 39 % de los enfermos.

**Objetivo:** Examinar la relación entre la infección por el virus, la microbiota intestinal y la presencia de síntomas digestivos.

**Métodos:** Búsqueda bibliográfica en Medline, Pubmed, Scielo, LILACS y Cochrane en los últimos 6 meses de 2020 en idioma inglés y español, sobre la presencia de síntomas digestivos en enfermos de COVID-19.

**Resultados:** El eje pulmón-intestino está conectado bidireccionalmente, por lo que los metabolitos y microbios del pulmón pueden afectar la microbiota intestinal y se justifica así, la posibilidad de que SARS-CoV-2 tenga impacto en ese ecosistema. Se ha confirmado la detección de ARN del SARS-CoV-2 en muestras de heces incluso después que los resultados de muestras respiratorias han sido negativas, lo que supone que el mecanismo fecal-oral es una posible ruta de transmisión de la enfermedad. Los síntomas gastrointestinales que se asocian a la infección por SARS-CoV-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.

**Consideraciones finales:** Se necesitan más investigaciones sobre las alteraciones de la microbiota intestinal, la potencial transmisión fecal-oral del SARS-CoV-2 y la caracterización de las manifestaciones digestivas en los enfermos de COVID-19. Son importantes las medidas de bioseguridad para la manipulación de los desechos biológicos de los enfermos.

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

## ABSTRACT

**Introduction:** Gastrointestinal symptoms associated with COVID-19 can affect between 3 and 39% of patients.

**Objective:** Examine the relationship between infection with the virus, the gut microbiota and the presence of digestive symptoms.

**Methods:** Bibliographic search in Medline, Pubmed, Scielo, LILACS and Cochrane in the last 6 months of 2020 in English and Spanish languages on the presence of digestive symptoms in COVID-19 patients.

**Results:** The lung-intestinal axis is bidirectionally connected, so the metabolites and microbes of the lung can affect the gut microbiota and thus justify the possibility that SARS-CoV-2 will have an impact on that ecosystem. SARS-CoV-2 RNA detection has been confirmed in stool samples even after respiratory sample results have been negative, implying that the fecal-oral mechanism is a possible route of transmission of the disease. Gastrointestinal symptoms associated with SARS-CoV-2 infection are: anorexia, nausea, abdominal pain and vomiting, the latter is the most common symptom in the pediatric population. Patients who had diarrhea were associated with an unfavorable evolution of the disease, although the hypotheses raised in this regard are not yet confirmed.

**Final considerations:** More research is needed on alterations of the gut microbiota, the potential fecal-oral transmission of SARS-CoV-2 and the characterization of digestive manifestations in COVID-19 patients. Biosecurity measures are important for the handling of biological waste of the patients.

**Keywords:** Gut microbiota; SARS-CoV-2; gastrointestinal symptoms, transmission of the disease.

Recibido: 23/09/2020

Aceptado: 30/11/2020

## Introducción

La COVID 19 es una enfermedad respiratoria emergente, que afecta globalmente al planeta y aunque se relaciona con grados diferentes de insuficiencia respiratoria también aparecen casos en los que aparecen síntomas gastrointestinales y la presencia del SARS-CoV-2 RNA en heces.<sup>(1)</sup>

El objetivo de este trabajo es examinar la relación entre la infección por el virus, la microbiota intestinal y la presencia de síntomas digestivos.

## Métodos

Se realizó una búsqueda bibliográfica en Medline, Pubmed, Scielo, LILACS y Cochrane en los últimos 6 meses 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

## Resultados

Hay estudios que reflejan que existe una relación entre la microbiota intestinal, las citocinas proinflamatorias y la evolución de los enfermos, aspectos que se confirman a través de los análisis metabolómicos de las heces. Estos resultados sugieren que la presencia de aminoácidos en las excretas pueden predecir la evolución desfavorable de los pacientes asociada a un estado de disbiosis de la mucosa intestinal con disminución de *Bifidobacteria* y *Lactobacillus* y aumento del *Corynebacterium* y *Ruthenibacterium*, como respuesta a la hipoxia sufrida a nivel celular por alteración de los patrones de la inflamación.<sup>(2)</sup>

Aunque esta hipótesis está por demostrar, es necesario conocer las alteraciones de la microbiota intestinal relacionadas con la enfermedad, las cuales pueden tener un impacto en la respuesta inmune del ser humano que sirvan como soporte para desarrollar estrategias relacionadas con la prevención y control de la enfermedad.

La diversidad de la microbiota intestinal puede jugar una función moduladora en la evolución de la infección, ya que la respuesta inmune desorganizada conduce a la ruptura del equilibrio entre la respuesta proinflamatoria modulada por los

linfocitos T helper 17, las interleucinas 1 y la 16, el factor de necrosis tumoral alfa y la respuesta antiinflamatoria modulada por la célula reguladora de linfocitos T, esto predispone a un estado de dishomeostasia, que en cualquiera de los extremos condiciona una evolución desfavorable del enfermo.<sup>(3)</sup>

Las funciones de la microbiota intestinal son de protección, trofismo y regulación metabólica, la cual puede variar según la composición de la dieta, con grandes diferencias entre las basadas en proteína animal y en las que predominan los vegetales. Se conoce que el estrés sistemático, el daño tisular y la inflamación sostenida pueden producir cambios agudos en la microbiota con repercusión en la respuesta del organismo a través de la inmunidad. Las estrategias de nutrición personalizadas deben estar dirigidas hacia los aspectos vulnerables del enfermo, durante en el tratamiento, la convalecencia y muy importante en la prevención de la enfermedad..<sup>(4)</sup>

El eje pulmón-intestino está conectado bidireccionalmente, por lo que las endotoxinas, metabolitos y microbios del pulmón pueden afectar la microbiota intestinal<sup>(5)</sup> lo que justifica la posibilidad de que el virus tenga un impacto en este ecosistema.<sup>(6)</sup>

## Manifestaciones digestivas de la COVID 19

Los síntomas digestivos varían entre las poblaciones y pueden aparecer antes o durante el transcurso clásico de la enfermedad, (síntomas respiratorios y fiebre) o coexistiendo todas las manifestaciones, lo que aumenta las interrogantes sobre cuáles son los factores que influyen específicamente en la afectación de cada sistema.<sup>(7,8,9)</sup>

Dentro de los síntomas gastrointestinales que se asocian a la infección por SARS-CoV-2 se encuentran la anorexia, las náuseas, el dolor abdominal y el vómito, el cual es el síntoma más frecuente en la población pediátrica. Los pacientes que presentan diarrea se relacionan con una evolución desfavorable de la enfermedad aunque todavía está por confirmar.<sup>(2)</sup>

Aunque no está del todo claro el por qué el tropismo del SARS-CoV-2 por el tracto gastrointestinal, se propone que esté mediado por los receptores de ACE, enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) que tiene una alta expresión en el sistema gastrointestinal, fundamentalmente en el intestino delgado proximal y en los colonocitos. La hipótesis principal está relacionada con la invasión del virus a los enterocitos absorbentes, lo que produciría alteraciones en la absorción y como consecuencia diarrea en estos pacientes

Además, se conoce que la proteasa transmembrana serina es una importante enzima que se libera en la unión virus-receptor que facilita la infección de la célula huésped, por lo que una vez que el virus ingresa a la célula, comienza un proceso de replicación de su ARN, que produce nuevos viriones, que se liberan al tracto gastrointestinal y se emplean como receptores de entrada del virus al enterocito e indica infectividad.

Esta teoría se ha confirmado con la detección de ARN del SARS-CoV-2 en muestras de heces, incluso hasta cinco semanas después de que los resultados de muestras respiratorias sean negativos, lo que supone el mecanismo fecal-oral como una posible ruta de transmisión de la enfermedad.<sup>(10,11,12)</sup> La enzima convertidora de angiotensina 2 modula la inflamación intestinal del ecosistema intestinal y regula el transporte de aminoácidos.<sup>(2,13,14)</sup>

El SARS-Cov-2 puede bloquear la función ACE2 y provocar diarrea lo que ocasiona un cuadro de mala absorción, asociada a un desequilibrio en la secreción intestinal y activación del sistema nerviosoentérico.<sup>(5)</sup>

Es importante destacar que las manifestaciones gastrointestinales pueden ser los únicos síntomas iniciales en algunos pacientes con COVID19<sup>(15,16)</sup> y representan un desafío importante para esclarecer la posibilidad de la trasmisión fecal del virus.<sup>(17,18,19)</sup> aunque aparecen entre el 3-33 % de los afectados.<sup>(15)</sup>

### **Otras manifestaciones digestivas: alteración del perfil hepático y pancreático<sup>(10)</sup>**

La evidencia sobre la fisiopatología de la lesión hepática en pacientes con infección por SARS-CoV-2 es limitada, aunque se han documentado diferentes grados de alteración del perfil bioquímico hepático y su asociación con una tasa mayor de mortalidad.

En los enfermos con lesión del hepatocito se informa concentraciones de transaminasas hasta tres veces mayor que el límite superior permitido, aparece lesión del colagiocito, aumento de la fosfatasa alcalina y la gamma-glutamyltransferasa, hasta dos veces de su límite superior. En 43 % de los enfermos pueden aparecer lesiones mixtas con afectación tanto del hepatocito como del colagiocito.<sup>(20,21)</sup>

Además de la lesión hepática producida de forma directa por el virus, se plantea que, al igual que en el alvéolo, la respuesta inflamatoria es mediada por linfocitos

T CD8 citotóxicos, los cuales también ocasionan daño hepatocelular.<sup>(22)</sup> Otra fuente de noxa hepática es el uso de medicamentos, como lopinavir/ritonavir.<sup>(23)</sup>

No hay datos relacionados con la afectación pancreática en los casos confirmados con la infección por el virus, aunque hipotéticamente pudiera existir el riesgo de afectación en los islotes de Langerhans, ya que disponen del receptor ECA2. En el transcurso de la enfermedad se documentaron algunos casos de diabetes desencadenada por el daño a los islotes, no así en relación con la infección por SARS-CoV-2.<sup>(24)</sup>

El tratamiento de los síntomas digestivos debe ser fundamentalmente sintomático y garantizar una nutrición saludable.<sup>(25,26)</sup>

Se ha logrado documentar la posibilidad de transmisión fecal-oral luego de demostrar la existencia del virus en las heces, incluso hasta pasados de 7-12 días después de la conversión negativa en la muestra faríngea, independientemente de la presencia o no de síntomas gastrointestinales. La afectación del sistema gastrointestinal en pacientes con infección por COVID-19 no es infrecuente; los datos plantean que los pacientes con síntomas gastrointestinales tienen un peor pronóstico. El conocimiento de estas manifestaciones nos permite aumentar la sospecha clínica y, de esta manera, establecer diagnósticos tempranos.<sup>(10)</sup>

Se recomienda que los trabajadores de la salud deben tener precauciones al recolectar las muestras de heces o tratar residuos en pacientes con COVID-19, incluso durante la recuperación del enfermo por el riesgo epidemiológico potencial que constituye su manipulación.<sup>(27)</sup>

## Consideraciones finales

Se necesitan más investigaciones sobre la importancia de la microbiota intestinal, la caracterización de los síntomas digestivos y la potencial transmisión fecal-oral del SARS-CoV-2 sin dejar de ser importante las medidas de bioseguridad para la manipulación de desechos biológicos, donde el lavado de manos es una acción indispensable para la prevención y control de la enfermedad independientemente de las vías de transmisión demostradas.

## 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 24/11/2020];42(3):1862-81 Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1684-18242020000301862&lng=es](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.* High-level 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. Dumas A, Bernard L, Poquet Y, Lugo-Villarino G, Neyrolles O. The role of the lung microbiota and the gut-lung axis in respiratory infectious diseases. *Cell Microbiol.* 2018;20(12):e12966 doi: <http://doi:10.1111/cmi.12966>.
6. He Y, Wen Q, Yao F, Xu D, Huang Y, Wang J. Gut-lung axis: The microbial contributions and clinical implications. *Crit Rev Microbiol.* 2017;43(1):895. doi: <http://doi.org/10.1080/1040841X.2016.1176988>
7. Song Y, Liu P, Shi XL, Chu YL, Zhang J, Xia J, *et al.* SARSCoV-2 induced diarrhoea as onset symptom in patient with COVID-19. *Gut.* 2020;69:1143-1144. doi: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-320891>
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. 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>
12. Yeo C, Kaushal S, Yeo D. Enteric involvement of coronaviruses: is faecal-oral transmission of SARS-CoV-2 possible? Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020;5(4):335-7. doi: [http://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30048-0](http://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30048-0)
13. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S *et al* SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. Cell. 2020;81(2):27180.e8. doi: <http://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>.
14. Hashimoto T, Perlot T, Rehman A, Trichereau J, Ishiguro H. ACE2 links amino acid malnutrition to microbial ecology and intestinal inflammation. Nature. 2012 [acceso 20/11/2020];487:477-81. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nature11228>
15. Schmulson M, Dávalos MF, Berumen J. Beware: Gastrointestinal symptoms can be a manifestation of COVID-19. Rev Gastroenterol Mex. 2020;85(3):282-7. doi: <http://doi:10.1016/j.rgmx.2020.04.001>
16. Lee IC, Huo TI, Huang YH. Gastrointestinal and Liver Manifestations in Patients with COVID-19. J Chin Med Assoc. 2020;83(6):521-3. doi: <https://doi.org/10.1097/JCMA.0000000000000319>
17. Liang W, Feng Z, Rao S, Xiao C, Xue X. Diarrhoea may be underestimated: a missing link in 2019 novel coronavirus. Gut. 2020;69:1141-3. doi: <http://doi:10.1136/gutjnl-2020-320832>
18. Xu Y, Li X, Zhu B, Liang H, Fang C. Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding. Nature Med. 2020;26(4):502-4. doi: <http://doi.org/10.1038/s41591-020-0817-4>
19. Musa S. Hepatic and gastrointestinal involvement in coronavirus disease 2019 (COVID-19): What do we know till now? Arab J Gastroenterol. 2020;21(1):3-8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajg.2020.03.002>.
20. Cai Q, Huang D, Yu H, Zhu Z, Xia Z, Su Y, *et al*. COVID-19. Abnormal liver functions test. J Hepatol. 2020;73(3):566-74. doi: <http://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.04.006>
21. Fen G, Zheng KI, Yan QQ, Rios RS, Targher G. Covid 19 and liver dysfunction: current insight and emergent therapeutic strategies. J Clin Trans Hepatol. 2020;8(1):18-24. doi: <http://doi:10.14218/JTCH.2020.00018>
22. Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z. Coronavirus infections and immune responses. J Med Virol. 2020;92(4):424-32. doi: <http://doi:10.1002/jmv.25685>
23. Herrera-Lasso Regas V, Leonart Bellfill R. Reacciones adversas a fármacos utilizadas en el tratamiento específico de la infección por SARS-CoV-2. Med Clin. 2020;155(10):448-53. doi: <http://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.06.019>.

24. Yang JK, Lin SS, Ji XJ, Guo LM. Biding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetol* 2010;47(3):193-9. doi: <http://doi.org/10.1007/00592-009-0109-4>
25. Laviano A, Koverech A, Zanetti M. Nutrition support in the time of SARS-CoV-2 (COVID-19) [editorial]. *Nutrition*. 2020;74:110834. doi: : <http://doi.org/10.1016/j.nut.2020.110834>
26. Carabaño Aguado I. SARS-CoV-2 aparato digestivo. *Rev Ped Aten Primaria*. 2020 [acceso:14/09/2020];22(86):189-94. Disponible en: <https://www.pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/es/>
27. Tian Y, Rong L, Nian W, He Y. Gastrointestinal features in COVID-19 and the possibility of faecal transmission. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;51(9):84351. doi: <http://doi.org/10.1111/apt.15731>

### Conflicto de intereses

La autora de este artículo declara que no tener ningún conflicto de intereses.