



NEWSLETTER EN GASTROENTEROLOGÍA

Efficacy of biologic drugs in short-duration versus long-duration inflammatory bowel disease: A systematic review and an individual-patient data meta-analysis of randomized controlled trials.

Autores

Ben-Horin S, Novack L, Mao R, Guo J, Zhao Y, Sergienko R, Zhang J, Kobayashi T, Hibi T, Chowers Y, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF, Kaplan GG, Chen M.

Referencia

Gastroenterology 2022; 162: 482-494.



Artículo

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es una patología crónica caracterizada por las recidivas y remisión de la inflamación del tracto gastrointestinal, que incluye dos enfermedades principales: la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU). La patogénesis de la enfermedad aún se desconoce, pero se relaciona con una respuesta inmunológica no regulada en pacientes con una predisposición genética frente a factores ambientales, dietéticos y cambios en el microbioma intestinal (1,2).

Los estudios epidemiológicos describen que, aunque la incidencia de la EII está estabilizada en los países occidentales, la importancia sanitaria de la enfermedad sigue siendo muy elevada y se observa con las altas cifras en la prevalencia, situada por encima del 0,3% (3). Además, la incidencia de la EII está incrementándose de forma importante en varios países recientemente industrializados de Asia y Sudamérica (3,4), cuyos cambios se cree que estarían relacionados con la occidentalización. Es decir, en la forma de vida de la población de estos países, en especial con cambios en la dieta alimentaria: el incremento de la ingesta de grasas poliinsaturadas y de azúcares refinados junto con la disminución de los contenidos de fibra y grasas saludables (5,6).

Estos últimos años, los nuevos tratamientos biológicos han revolucionado el manejo de la EII. Sin embargo, la optimización de las estrategias y el establecimiento del momento más adecuado para el inicio de estos tratamientos siguen siendo aspectos controvertidos en el manejo de la EII; aunque en el caso de EC, tiene una mayor relevancia por el curso progresivo y destructivo de la enfermedad (7-9). Actualmente, los estudios disponibles no describen claramente el impacto entre el periodo de duración de la enfermedad con el momento de instauración de las nuevas terapias biológicas. El análisis post-hoc de estudios clínicos no controlados sugieren una mayor respuesta a los fármacos biológicos en los pacientes con EC cuando son tratados en los estadios iniciales de la enfermedad, frente a cuando el tratamiento se instaura en enfermedades de largo tiempo de evolución (10-13). Mientras que, en la CU, los datos sobre los resultados tienen mayor variabilidad (11,14).

Ben Horin y Col. han efectuado una revisión sistemática y metaanálisis de todos los estudios controlados con placebo en los que se han utilizado fármacos biológicos aprobados para el tratamiento de la EII. El objetivo principal del estudio fue determinar el efecto proporcional placebo/tratamiento: en la inducción a la remisión en pacientes con corta duración de la enfermedad (≤ 18 meses) vs. larga duración de la enfermedad (> 18 meses), analizando de forma independiente los datos para pacientes con EC y pacientes con CU.

Para el estudio se realizó una búsqueda bibliográfica sistemática en las bases de datos MEDLINE, EMBASE/EMBASE Classic, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane IBD Group Specialized Trials Register y ClinicalTrials.gov. Además, se revisaron las guías de práctica clínica americana y europea de EII para identificar estudios relevantes que estuvieran referenciados en ellas.

Tras la búsqueda bibliográfica se incluyeron 25 estudios que investigaban la eficacia de infliximab, adalimumab, certolizumab, golimumab, natalizumab y vedolizumab en 6.168 pacientes con EC y en 3.227 pacientes con CU.

En los pacientes con EC, la tasa del efecto combinado de la inducción a la remisión fue mayor en los pacientes tratados con placebo y en los pacientes tratados con biológicos con corta duración de la enfermedad (≤ 18 meses) (41,4%, 244 pacientes de 589) comparada con la de los pacientes con larga duración de la enfermedad > 18 meses (29,8%, 852 pacientes de 2.857) (OR: 1,33; IC 95%: 1,09-1,64). En relación con el objetivo principal del estudio, el efecto proporcional del tratamiento biológico/placebo en la inducción a la remisión, no fue distinto en la duración corta de la enfermedad (≤ 18 meses) (n=589; OR: 1,47; IC 95%: 1,01-2,15) comparada con el de larga duración de la enfermedad (> 18 meses) (n=2.857; OR: 1,43; IC 95%: 1,19-2,72).

En los estudios de CU, tanto el efecto proporcional del tratamiento biológico/placebo en la inducción a la remisión como el efecto combinado biológico/placebo, fueron estables, independientemente de la duración de la enfermedad. Los resultados del objetivo principal del estudio se mantuvieron sin cambios cuando se utilizaron tiempos de corte temporales alternativos y cuando se realizaron análisis complementarios con distintas variables de los pacientes, incluyendo la exposición previa a tratamientos con anti-TNF.

Los autores concluyen que se observan tasas más altas de inducción a la remisión con fármacos biológicos y con placebo en pacientes con EC en estadios iniciales, lo que da como resultado una relación entre el efecto del tratamiento y el placebo similar a lo largo de la duración de la enfermedad. En la CU no se encontraron tales relaciones entre la duración de la enfermedad y los tratamientos empleados.

Entre las limitaciones del estudio se encuentran la heterogeneidad de los estudios y la no disponibilidad de datos endoscópicos de la enfermedad. Por otro lado, aunque los hallazgos del estudio no han mostrado que la respuesta biológica proporcional frente a la del placebo estuviera influenciada por la duración de la enfermedad en la EC y en la CU, la prevención de complicaciones de estas enfermedades no fue objetivo de estudio en este metaanálisis. Por lo tanto, los autores recomiendan tener en cuenta estas consideraciones a la hora de tomar decisiones a iniciar tratamientos intensivos precoces en pacientes de alto riesgo, para quienes el inicio temprano del tratamiento pueda ayudar a prevenir las complicaciones de la enfermedad.



Bibliografía

- 1.- Imhann F, Vich Vila A, Bonder MJ, et al. Interplay of host genetics and gut microbiota underlying the onset and clinical presentation of inflammatory bowel disease. *Gut* 2018; 67: 108-119.
- 2.- Piovani D, Danese S, Peyrin-Biroulet L, et al. Environmental risk factors for inflammatory bowel diseases: an umbrella review of meta-analyses. *Gastroenterology* 2019; 157: 647-659.e4.
- 3.- Ng SC, Shi HY, Hamidi N, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet* 2018; 390: 2769-2778.
- 4.- Alatab S, Sepanlou SG, Ikuta K, et al. The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5: 17-30.
- 5.- Molendijk I, van der Marel S, Maljaars PWJ. Towards a food pharmacy: immunologic modulation through diet. *Nutrients* 2019; 11: 1239.
- 6.- Laing BB, Lim AG, Ferguson LR. A personalised dietary approach a way forward to manage nutrient deficiency, effects of the western diet, and food intolerances in inflammatory bowel disease. *Nutrients* 2019; 11: 1532.
- 7.- D'Haens G, Baert F, van Assche G, et al. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *Lancet* 2008; 371: 660–667.
- 8.- Khanna R, Bressler B, Levesque BG, et al. Early combined immunosuppression for the management of Crohn's disease (REACT): a cluster randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 386: 1825–1834.
- 9.- Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010; 362: 1383–1395.
- 10.- Schreiber S, Colombel JF, Bloomfield R, et al. Increased response and remission rates in short-duration Crohn's disease with subcutaneous certolizumab pegol: an analysis of PRECISE 2 randomized maintenance trial data. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1574–1582.
- 11.- Faleck DM, Winters A, Chablaney S, et al. Shorter disease duration is associated with higher rates of response to vedolizumab in patients with Crohn's disease but not ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17: 2497–2505.e1.
- 12.- Kotze PG, Ludvig JC, Teixeira FV, et al. Disease duration did not influence the rates of loss of efficacy of the anti-TNF therapy in Latin American Crohn's disease patients. *Digestion* 2015; 91: 158–163.
- 13.- Schreiber S, Reinisch W, Colombel JF, et al. Subgroup analysis of the placebo-controlled CHARM trial: increased remission rates through 3 years for adalimumab-treated patients with early Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2013; 7: 213–221.
- 14.- Nguyen NH, Kurnool S, Dulai PS, et al. Short disease duration is associated with increased risk of treatment failure in biologic-treated patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2020; 26: 1429–1435.



NEWSLETTER EN GASTROENTEROLOGÍA

Antibiotic use differentially affects the risk of anti-drug antibody formation during anti-TNF α therapy in inflammatory bowel disease patients: a report from the epi-IIRN.

Autores

Gorelik Y, Freilich S, Gerassy-Vainberg S, Pressman S, Friss Ch, Blatt A, Focht G, Loewenberg Weisband Y, Greenfeld S, Kariv R, Lederman N, Dotan I, Geva-Zatorsky N, Shen-Orr SS, Kashi Y, Chowers Y, on behalf of the IIRN.

Referencia

Gut 2022; 71: 287-295.



Artículo

Durante las últimas décadas, los fármacos biológicos (proteínas recombinantes terapéuticas) han revolucionado el manejo de muchas enfermedades. En 1989, Brennen y Cols. describieron que el bloqueo del factor de necrosis tumoral (TNF) producía una inhibición en la producción de muchas e importantes citoquinas proinflamatorias (1). El papel crucial de TNF en la cascada de los procesos inflamatorios, lo situó rápidamente en un lugar destacado como objetivo terapéutico para el tratamiento de diversas enfermedades inflamatorias como la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), propiciando el desarrollo de anticuerpos monoclonales frente al TNF (anti-TNF) (2).

Numerosos estudios han demostrado la eficacia de los fármacos anti-TNF en diversas enfermedades con una base etiopatogénica proinflamatoria, como son determinadas enfermedades reumáticas (2) y digestivas. Concretamente, estos fármacos han mostrado ser muy útiles en la EII, logrando altas tasas de eficacia en el tratamiento de la inducción y mantenimiento de la remisión, tanto en la enfermedad de Crohn (EC) como en la colitis ulcerosa (CU) (3-7). Sin embargo, a pesar de su alta eficacia, un porcentaje importante de pacientes tienen que interrumpir su tratamiento por sus efectos secundarios o como consecuencia de su falta de eficacia (2). Ambas situaciones pueden ser consecuencia de la inmunogenicidad desarrollada por el paciente frente a estos fármacos debido a la creación de anticuerpos antifármaco (AAF), ya que la gran mayoría de los fármacos anti-TNF inducen la formación de AAF (8-12).

En el caso concreto de la EII, aproximadamente un 40% de los pacientes no responden inicialmente a la terapia con anti-TNF, y la proporción del fracaso en obtener una remisión completa de la enfermedad es aún más elevada (13,14). Además, la tasa de pérdida de respuesta secundaria (PRS) tras 12 meses de tratamiento se encuentra entre el 23% y el 46% para el tratamiento con infliximab y adalimumab, con un riesgo anualizado de pérdida de eficacia del 13% para infliximab (15,16). El desarrollo de AAF se considera el factor más importante en la PRS y también se cree que está involucrado en la falta de respuesta primaria a estos tratamientos (17,18).

El desarrollo de AAF se asocia con una reducción en los niveles del fármaco en sangre, una reducción en la eficacia del tratamiento y, en consecuencia, el fracaso del tratamiento (19). Se han identificado numerosos factores involucrados en el desarrollo de AAF, entre los que se incluyen la predisposición genética (20), el almacenamiento del medicamento, su administración y la formación de complejos medicamento/objetivo terapéutico (19,21,22). Por otro lado, se ha visto que el tratamiento concomitante de tiopurinas o metotrexato con anti-TNF reduce el desarrollo de AAF, incluso cuando se administran después de haber iniciado el tratamiento con el anti-TNF o cuando es combinado con un segundo anti-TNF tras la pérdida de eficacia del tratamiento con el primero (19,23-27). A pesar de este posible efecto anti-inmunogénico, la combinación de anti-TNF con inmunomoduladores se asocia a otros riesgos importantes como son la aparición de neoplasias e infecciones oportunistas (28-31).

En los últimos años, diversos estudios han descrito una posible asociación entre la disbiosis intestinal y el desarrollo de la EII (32). Por otro lado, se ha observado una asociación entre la composición de la flora intestinal y la respuesta a las terapias anti-TNF (33-36). Dentro del contexto de la terapia anti-TNF, esto puede sugerir que la composición de la flora bacteriana intestinal podría ser manipulada con antibióticos o trasplante de heces para producir un efecto beneficioso frente a la inmunogenicidad y la prevención de PRS.

Gorelik y Cols. han desarrollado un estudio para determinar las implicaciones de los tratamientos con antibióticos en la formación de AAF en pacientes con EII.

Para ello, analizaron los datos del grupo epidemiológico de EII israelí (epi-IIRN), que recoge todos los pacientes con EII en Israel desde 2000-2002. Se incluyeron todos los pacientes tratados con anti-TNF de los que se disponía de determinación de niveles de AAF y se seleccionaron los seis grupos antibióticos más frecuentemente prescritos entre los pacientes. El objetivo principal del estudio fue la detección de un resultado serológico positivo de AAF durante el periodo de tratamiento. Además, para evaluar el efecto causal del tratamiento antibiótico y la disbiosis asociada en el microbioma intestinal, se estudiaron ratones con gérmenes patógenos específicos y ratones C57BL libres de gérmenes que se trataron con los antibióticos respectivos y se expusieron a infliximab. Catorce días después se determinaron los niveles de AAF en cada uno de los grupos.

De los 46.303 pacientes incluidos en el registro epi-IIRN, 1.946 pacientes habían sido tratados con infliximab o adalimumab y tenían disponibles niveles de AAF durante el tratamiento (54,7% con adalimumab y 45,3% con infliximab), con un seguimiento medio de 651 días (IQR: 1.175) desde el inicio de la terapia con anti-TNF. De ellos, 363 (18,6%) tenían niveles de AAF positivos. El modelo de riesgo proporcional (Cox) demostró un incremento en el riesgo de desarrollar AAF en los pacientes en los que se utilizaron cefalosporinas (HR=1,97; IC 95%: 1,58-2,44) o penicilinas con inhibidores de la β -lactamasa (HR=1,4; IC 95%: 1,13-2,74); por el contrario, se observó una reducción en el riesgo de desarrollar AAF en los pacientes tratados con macrólidos (HR=0,38; IC 95%: 0,16-0,86) o con fluoroquinolonas (HR=0,20; IC 95%: 0,12-0,35). En los ratones expuestos a infliximab, se observó un incremento selectivo en la producción de AAF en aquellos que fueron previamente tratados con cefalosporinas en comparación con los que fueron tratados con macrólidos, mientras que los ratones libres de gérmenes no produjeron AAF.

Los autores concluyen que la producción de AAF se asocia a la composición microbiana. El riesgo de desarrollar AAF durante el tratamiento con anti-TNF posiblemente pueda reducirse evitando el empleo de cefalosporinas y penicilinas con inhibidores de β -lactamasa, o mediante el tratamiento con fluoroquinolonas o macrólidos.

Entre las limitaciones del estudio se encuentra su diseño retrospectivo. Además, puede haber habido un sesgo de selección en el análisis de únicamente de los pacientes en los que se disponía de niveles de AAF.



Bibliografía

- 1.- Brennan FM, Chantry D, Jackson A, et al. Inhibitory effect of TNF alpha antibodies on synovial cell interleukin-1 production in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1989; 2: 244-7.
- 2.- Atiqi S, Hooijberg F, Loeff FC, et al. Immunogenicity of TNF-Inhibitors. *Front Immunol* 2020; 11: 312.
- 3.- Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the accent I randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 1541-9.
- 4.- Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2462-76.
- 5.- Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the classic II trial. *Gut* 2007; 56: 1232-9.
- 6.- Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW, et al. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial. *Gut* 2011; 60: 780-7.
- 7.- Hazlewood GS, Rezaie A, Borman M, et al. Comparative effectiveness of immunosuppressants and biologics for inducing and maintaining remission in Crohn's disease: a network meta-analysis. *Gastroenterology* 2015; 148: 344-54.
- 8.- Thomas SS, Borazan N, Barroso N, et al. Comparative immunogenicity of TNF inhibitors: impact on clinical efficacy and tolerability in the management of autoimmune diseases. a systematic review and meta-analysis. *BioDrugs* 2015; 29: 241-58.
- 9.- Maneiro JR, Salgado E, Gómez-Reino JJ. Immunogenicity of monoclonal antibodies against tumor necrosis factor used in chronic immune-mediated inflammatory conditions: systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2013; 173: 1416-28.
- 10.- Isaacs JD. The antiglobulin response to therapeutic antibodies. *Semin Immunol* 1990; 2: 449-56.
- 11.- van Schouwenburg PA, Kruithof S, Votsmeier C, et al. Functional analysis of the anti-adalimumab response using patient-derived monoclonal antibodies. *J Biol Chem* 2014; 289: 34482-8.
- 12.- van Schouwenburg PA, van de Stadt LA, de Jong RN, et al. Adalimumab elicits a restricted anti-idiotypic antibody response in autoimmune patients resulting in functional neutralisation. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 104-9.
- 13.- Ben-Horin S, Chowers Y. Tailoring anti-TNF therapy in IBD: drug levels and disease activity. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014; 11: 243-55.
- 14.- Papamichael K, Gils A, Rutgeerts P, et al. Role for therapeutic drug monitoring during induction therapy with TNF antagonists in IBD: evolution in the definition and management of primary nonresponse. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21: 182-97.
- 15.- Gisbert JP, Panés J. Loss of response and requirement of infliximab dose intensification in Crohn's disease: a review. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 760-7.
- 16.- Ben-Horin S, Chowers Y. Review article: loss of response to anti-TNF treatments in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 987-95.
- 17.- Ding NS, Hart A, De Cruz P. Systematic review: predicting and optimising response to anti-TNF therapy in Crohn's disease - algorithm for practical management. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43: 30-51.
- 18.- Bar-Yoseph H, Levhar N, Selinger L, et al. Early drug and anti-infliximab antibody levels for prediction of primary nonresponse to infliximab therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 47: 212-8.
- 19.- Moss AC, Brinks V, Carpenter JF. Review article: immunogenicity of anti-TNF biologics in IBD - the role of patient, product and prescriber factors. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 1188-97.
- 20.- Sazonovs A, Kennedy NA, Moutsianas L, et al. HLA-DQA1*05 carriage associated with development of anti-drug antibodies to infliximab and adalimumab in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2020; 158: 189-99.
- 21.- Vermeire S, Gils A, Accossato P, et al. Immunogenicity of biologics in inflammatory bowel disease. *Therap Adv Gastroenterol* 2018; 11: 1756283X17750355.
- 22.- Bar-Yoseph H, Pressman S, Blatt A, et al. Infliximab-Tumor necrosis factor complexes elicit formation of anti-drug antibodies. *Gastroenterology* 2019; 157: 1338-51.



Bibliografía

- 23.- Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010; 362: 1383–95.
- 24.- Ungar B, Chowers Y, Yavzori M, et al. The temporal evolution of antidrug antibodies in patients with inflammatory bowel disease treated with infliximab. *Gut* 2014; 63: 1258–64.
- 25.- Roblin X, Williet N, Boschetti G, et al. Addition of azathioprine to the switch of anti-TNF in patients with IBD in clinical relapse with undetectable anti-TNF Trough levels and antidrug antibodies: a prospective randomised trial. *Gut* 2020; 69: 1206–12.
- 26.- Ben-Horin S, Waterman M, Kopylov U, et al. Addition of an immunomodulator to infliximab therapy eliminates antidrug antibodies in serum and restores clinical response of patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 444–7.
- 27.- Ungar B, Kopylov U, Engel T, et al. Addition of an immunomodulator can reverse antibody formation and loss of response in patients treated with adalimumab. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 45: 276–82.
- 28.- Kennedy NA, Heap GA, Green HD, et al. Predictors of anti-TNF treatment failure in anti-TNF-naïve patients with active luminal Crohn's disease: a prospective, multicentre, cohort study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019; 4: 341–53.
- 29.- Lemaitre M, Kirchgesner J, Rudnichi A, et al. Association between use of thiopurines or tumor necrosis factor antagonists alone or in combination and risk of lymphoma in patients with inflammatory bowel disease. *JAMA* 2017; 318: 1679–86.
- 30.- Kirchgesner J, Lemaitre M, Carrat F, et al. Risk of serious and opportunistic infections associated with treatment of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2018; 155: 337–46.
- 31.- Singh S, Facciorusso A, Dulai PS, et al. Comparative risk of serious infections with biologic and/or immunosuppressive therapy in patients with inflammatory bowel diseases: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; 18: 69–81.
- 32.- Kostic AD, Xavier RJ, Gevers D. The microbiome in inflammatory bowel disease: current status and the future ahead. *Gastroenterology* 2014; 146: 1489–99.
- 33.- Bazin T, Hooks KB, Barnette T, et al. Microbiota composition may predict anti-TNF alpha response in spondyloarthritis patients: an exploratory study. *Sci Rep* 2018; 8: 1–11.
- 34.- Zhou Y, Xu ZZ, He Y, et al. Gut microbiota offers universal biomarkers across ethnicity in inflammatory bowel disease diagnosis and infliximab response prediction. *mSystems* 2018; 3: 188–205.
- 35.- Dovrolis N, Michalopoulos G, Theodoropoulos GE, et al. The interplay between mucosal microbiota composition and host gene-expression is linked with infliximab response in inflammatory bowel diseases. *Microorganisms* 2020; 8: 438.
- 36.- Estevinho MM, Rocha C, Correia L, et al. Features of fecal and colon Microbiomes associate with responses to biologic therapies for inflammatory bowel diseases: a systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; 18: 1054–69.



NEWSLETTER EN GASTROENTEROLOGÍA

**Prevalence of gastrointestinal symptoms
in severe acute respiratory syndrome
coronavirus 2 infection: results of the
prospective controlled multinational
GI-COVID-19 study.**

Autores

Marasco G, Cremon C, Barbaro MR, Salvi D, Cacciari G, Kagramanova A, Bordin D, Drug V, Miftode E, Fusaroli P, Mohamed SY, Ricci Ch, Bellini M, Rahman MM, Melcarne L, Santos J, Lobo B, Bor S, Yapali S, Akyol D, Sapmaz FP, Urun YY, Eskazan T, Celebi A, Kacmaz H, Ebik B, Binicier HC, Bugdayci MS, Yagci B, Pullukcu H, Kaya Y, Tureyen A, Hatemi I, Koc ES, Sirin G, Caliskan AR, Bengi C, Alis EE, Lukic S, Trajkovska M, Hod K, Dumitrascu D, Pietrangelo A, Corradini E, Simren M, Sjolund J, Tornkvist N, Ghoshal UC, Kolokolnikova O, Colecchia A, Serra J, Maconi G, De Giorgio R, Danese S, Portincasa P, Di Stefano M, Maggio M, Philippou E, Lee YY, Venturi A, Borghi C, Zoli M, Gionchetti P, Viale P, Stanghellini V, Barbara G, and the GI-COVID19 Study Group.

Referencia

American Journal of Gastroenterology 2022; 117: 147-157.



Artículo

En diciembre de 2019 se informó, por primera vez, de la aparición de un brote de neumonía atípica en la ciudad de Wuhan, en la provincia china de Hubei (1,2). El Comité Internacional de Taxonomía de virus (ICTV) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) denominaron al coronavirus causante como SARSCoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) y a la enfermedad causada por el virus como COVID-19 (Coronavirus Disease-2019) (3). Desde entonces la infección se ha expandido por todo el mundo y a finales de enero de 2022, la pandemia ha infectado a más de 370 millones de personas causando más de 5,5 millones de muertes (4).

La infección por SARSCoV-2 puede cursar de forma asintomática, si bien generalmente se manifiesta con fiebre, tos seca, congestión de las vías respiratorias altas, expectoración y sensación de falta de aire. Más raramente se acompaña de cefalea, hemoptisis y diarrea (5,6) y se han descrito también casos de anosmia y ageusia (7). La enfermedad puede evolucionar rápidamente de forma grave con hipoxemia intensa, insuficiencia respiratoria y posible fallo multiorgánico (8). El virus se une a los receptores de la enzima convertidora de la angiotensina 2, que se expresa ampliamente en las células epiteliales, provocando inflamación local y sistémica (9,10). Si bien se han logrado terapias urgentes efectivas para el tratamiento de los casos más graves, aún no existe un tratamiento antiviral específico para la COVID-19. La vacuna es en estos momentos la medida más efectiva para frenar y luchar con esta pandemia; a finales de enero de 2022 se habían administrado más de 720 millones de dosis de vacuna a nivel mundial (4).

La afectación gastrointestinal por la COVID-19 no es infrecuente y se manifiesta con náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea (11). La eliminación por las heces del RNA del SARSCoV-2 en aproximadamente el 50% de los pacientes con COVID-19, confirma que el tracto gastrointestinal es uno de los órganos diana del virus, por lo que puede hacer sospechar la posible transmisión oral-fecal de la infección (12). Un reciente metaanálisis que incluye 29 estudios, con 4.805 pacientes estudiados con COVID-19, describe una prevalencia de síntomas digestivos como las náuseas/vómitos y la diarrea de un 4,6% y un 7,4%, respectivamente (13). Sin embargo, los estudios incluidos en el análisis son muy heterogéneos con prevalencias de los síntomas que van desde el 3,4% al 17% (14,15). Además, la mayoría de los estudios no eran controlados y el diseño es retrospectivo u observacional.

Marasco y Cols. han efectuado un estudio prospectivo, controlado y multicéntrico (36 centros y 12 países) para evaluar la prevalencia de los síntomas gastrointestinales, los factores asociados con su aparición y las variaciones producidas al mes de seguimiento en pacientes hospitalizados por la COVID-19.

Para ello, reclutaron pacientes con y sin el diagnóstico de la COVID-19 de entre 18 y 85 años de las urgencias hospitalarias de los centros participantes en el estudio. Posteriormente, se les interrogó para determinar la presencia de sintomatología gastrointestinal en el momento del ingreso y un mes después mediante la utilización del cuestionario validado Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS).

Se incluyeron en el estudio un total de 2.036 pacientes hospitalizados. En el primer análisis se incluyeron 871 pacientes (575 con COVID-19 y 296 sin COVID-19). Los síntomas gastrointestinales ocurrieron más frecuentemente en los pacientes con COVID-19 (59,7%; 343/575 pacientes) que en el grupo control (43,2%; 128/206 pacientes) ($p < 0,001$). Los pacientes con COVID-19 refirieron con más frecuencia o con mayor intensidad náuseas, diarrea, heces blandas y urgencia defecatoria que los pacientes del grupo control. Al mes de seguimiento, se observó una reducción en la presencia o intensidad de la sintomatología gastrointestinal en los pacientes con COVID-19 y las náuseas fueron más prevalentes en estos pacientes que en el grupo control (8,3% vs 2,3%, $P = 0,038$). Los factores que de forma significativa se asociaron con la persistencia de náuseas fueron el sexo femenino, un alto índice de masa corporal, la presencia de disnea y unos valores aumentados de proteína C reactiva.

Los autores concluyen que la prevalencia de sintomatología gastrointestinal en pacientes hospitalizados por la COVID-19 es mayor que la descrita en estudios anteriores. Los síntomas respiratorios y sistémicos están con frecuencia asociados con molestias gastrointestinales. También concluyeron que las náuseas pueden persistir tras la resolución de la infección por SARSCoV-2.

Entre las limitaciones del estudio se encuentra la posibilidad de que diferentes factores como son las terapias utilizadas, la hospitalización y las comorbilidades pueden haber influido en la población estudiada. Si bien es cierto que la comparación de los resultados con el grupo control debiera haber mitigado estos posibles efectos.



Bibliografía

- 1.- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020; 181: 271–280.e8.
- 2.- Chan JF, Kok KH, Zhu Z, et al. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerg Microbes Infect* 2020; 9: 221–236.
- 3.- Tsang HF, Chan LWC, Cho WCS, Yu ACS, Yim AKY, Chan AKC, Ng LPW, Wong YKE, Pei XM, Li MJW, Wong SC. An update on COVID-19 pandemic: the epidemiology, pathogenesis, prevention and treatment strategies. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2021; 19: 877–888
- 4.- <https://coronavirus.jhu.edu/map.html> (entrada 29 de enero 2022)
- 5.- Jin YF, Yang HY, Ji WQ, et al. Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of COVID-19. *Viruses* 2020; 12: 372.
- 6.- Zhang JJ, Dong X, Cao YY, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected by SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy* 2020; 75: 1730–1741.
- 7.- Spinato G, Fabbris C, Poiesel J, et al. Alterations in smell or taste in mildly symptomatic outpatients with SARS-CoV-2 Infection. *JAMA* 2020; 323: 2089–2091.
- 8.- Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395: 1054–62.
- 9.- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020; 181: 271–e8.
- 10.- Marasco G, Lenti MV, Cremon C, et al. Implications of SARS-CoV-2 infection for neurogastroenterology. *Neurogastroenterol Motil* 2021; 33: e14104.
- 11.- Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: 497–506.
- 12.- Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, et al. Epidemiologic features and clinical course of patients infected with SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA* 2020; 323: 1488–94.
- 13.- Parasa S, Desai M, Thoguluva Chandrasekar V, et al. Prevalence of gastrointestinal symptoms and fecal viral shedding in patients with coronavirus disease 2019: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2020; 3: e2011335.
- 14.- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382: 1708–20.
- 15.- Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), 2020; <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>. Accessed September 28, 2020.