

Actualització en Malalties Infeccioses a l'Atenció Primària. **Infeccions Gastrointestinals.**

Rubén Fuentes Mendoza.

Juan C. Ágreda Peña

Mario Andrade Barahona

EAP Breda Hostalric, IAS, Girona.

Diarrea Covid. Que hi ha de nou...

Diarrea Covid

International Journal of Infectious Diseases 126 (2023) 125–131



ELSEVIER

Contents lists available at [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)

International Journal of Infectious Diseases

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijid



Review

COVID-19 and diarrhea: putative mechanisms and management

Rifat Tasnim Juthi¹, Saiful Arefeen Sazed¹, Monira Sarmin², Rashidul Haque¹,
Mohammad Shafiul Alam^{1,*}

¹ Infectious Diseases Division, International Centre for Diarrhoeal Disease Research Bangladesh (icddr)

² Nutrition and Clinical Services Division, International Centre for Diarrhoeal Disease Research Bangladesh (icddr)



International Journal of Infectious Diseases

Open access

10.8

CiteScore

12.073

Impact Factor

*COVID-19 and diarrhea: putative mechanisms and management. Juthi, Rifat Tasnim et al. International Journal of Infectious Diseases, Volume 126, 125 - 131

INTRODUCCIÓ

La Síndrome respiratòria aguda sever coronavirus (SARS-COV-2), l'agent causal de la malaltia per coronavirus 2019 (COVID-19).

La COVID-19 s'ha convertit en una de les principals crisis de salut pública que va infectar al voltant de 533 milions de persones fins al 12 de juny de 2022, prenent més de 6,3 milions de vides reportades en 226 països. *

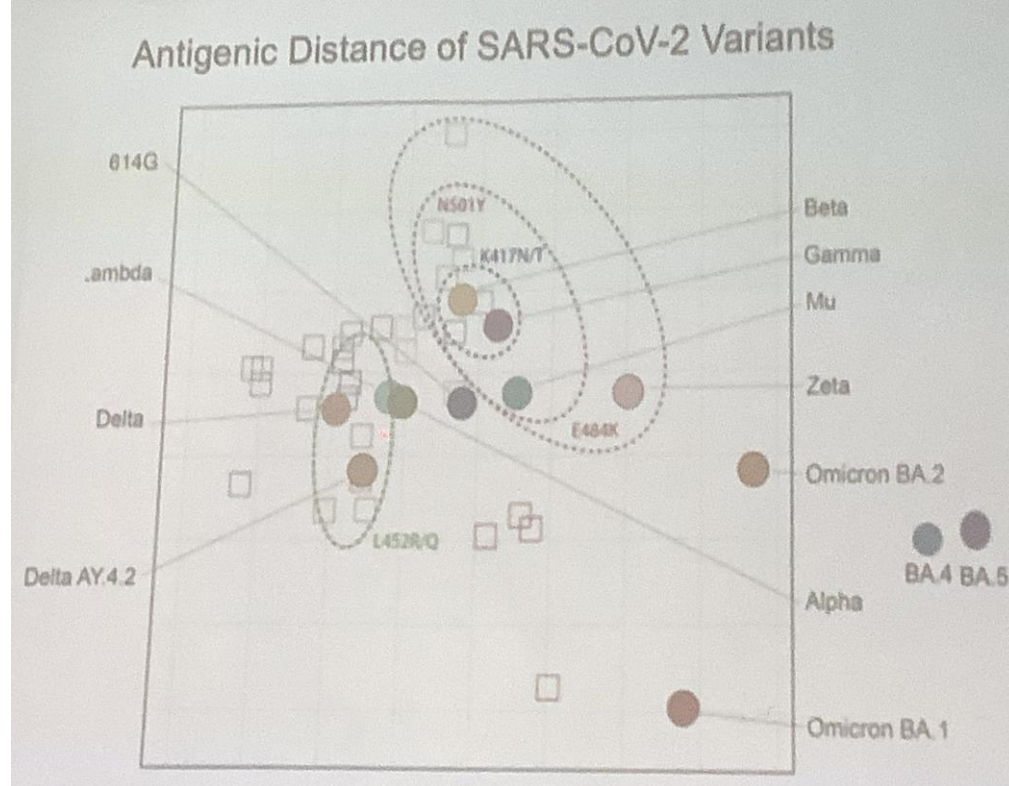
* (Organització Mundial de la Salut, 2022)

INTRODUCCIÓ

L'agent causant de la COVID-19, el SARS-CoV-2, és membre del grup coronavirus i família Nidovirale.

Les principals característiques dels membres d'aquesta família són les estructures en forma d'espiga (S) dels virus, la capacitat de propagar-se ràpidament i convertir-se en una nova variant de preocupació, i majors taxes d'infectivitat i mortalitat, que fan d'aquest un virus nou.

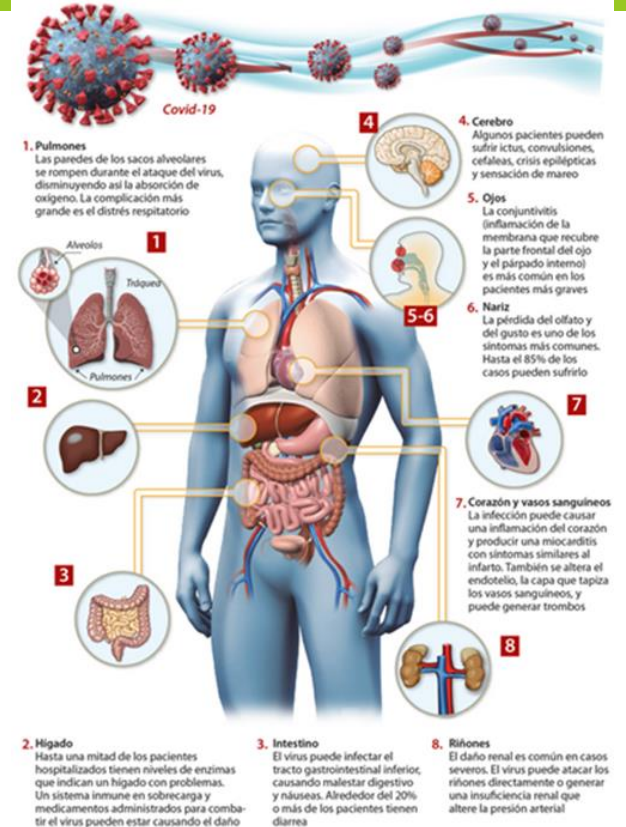
(Lloo i Letchumanan, 2021).



Fisiopatología i mecanisme del tracte gastrointestinal

El impacto del Covid-19 en el organismo

El SARS-CoV-2 entra en el organismo a través de las mucosas, de la nariz, los ojos y la boca. Alcanza los pulmones donde puede dejar daños profundos y también una reacción del sistema inmune que causa daños en muchos otros órganos. Los científicos comienzan a investigar el alcance y la naturaleza de la agresión



Després que el virus ingressa al cos a través de la respiració, afecta els pulmons, la qual cosa resulta en tos amb producció d'esput, falta de respiració i, en casos greus, síndrome de dificultat respiratòria aguda, insuficiència respiratòria i, a vegades, fins i tot la mort (Mohamed et al., 2021).

Fisiopatologia i mecanisme del tracte gastrointestinal

Diversos estudis mostren que ACE2 és innocu dins del cos humà, expressat principalment en la superfície luminal de cèl·lules epitelials, particularment sobre expressades en les cèl·lules epitelials intestinals, cèl·lules del múscul llis i cèl·lules endotelials dels vasos sanguinis, pulmó, cor, cervell, testicles i cèl·lules epitelials tubulars renals però sub expressat en la cripta de les cèl·lules epitelials i en el còlon.*

(Hashimoto et al., 2012)*.



Fisiopatologia i mecanisme del tracte gastrointestinal

SARS-CoV-2 és el virus d'ARN més gran conegut que té un genoma de 30 kb de longitud, i l'ARN és un sentit positiu monocatenari en naturalesa. Tots els coronavirus coneguts comparteixen algunes característiques estructurals comunes. Una d'elles són les proteïnes estructurals (SPs).

Això són quatre SP bàsiques:

Proteïnes (S),

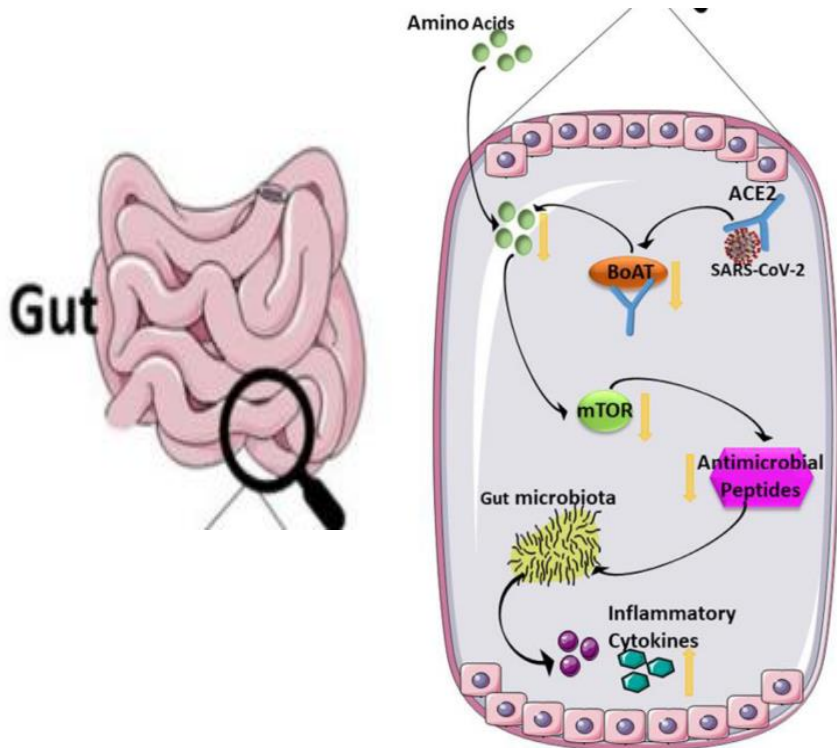
Membrana (M),

Embolcall (E)

Nucleocàpsida (N),

i totes elles estan codificades pel genoma viral (ARN).

Fisiopatologia i mecanisme del tracte gastrointestinal



Mecanismes involucrats en la diarrea associada a COVID-19. El SARS-CoV-2 ingressa a una cèl·lula hoste pel receptor ACE2, on interromp la via d'absorció BoAT/Ace2 i després interromp l'activació de mTOR, la qual cosa resulta en la reducció de la producció de pèptids antimicrobians.

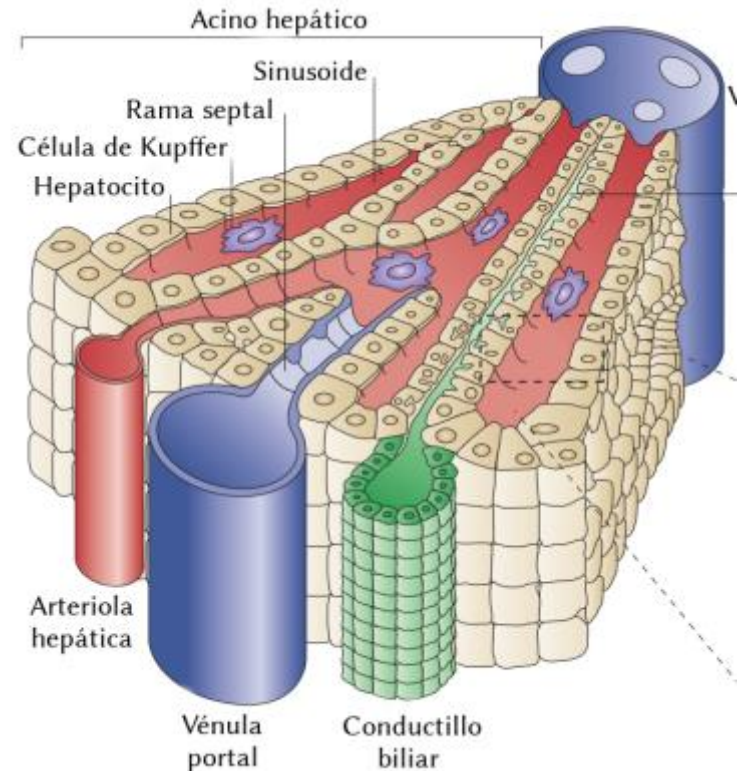
ACE2: enzim convertidor d'angiotensina;

BoAT, transportador amplid'aminoàcidsneutres

mTOR, objectiu mamífer de la rapamicina.

Resposta inflammatòria al tracte gastrointestinal i diarrea per àcids biliars

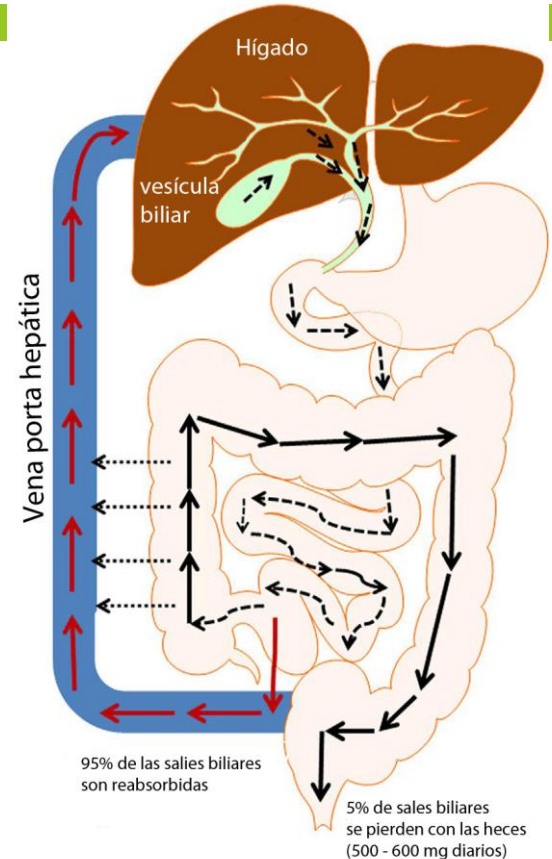
Un dels mecanismes pels quals el SARS-CoV-2 danya el tracte intestinal és a través d'una resposta inflammatòria que condueix a la diarrea, i les principals causes d'aquesta "tempesta inflammatòria" són excessivament citocines alliberades i desregulació immune.*



*(Liu et al., 2020; Wu et al., 2020).

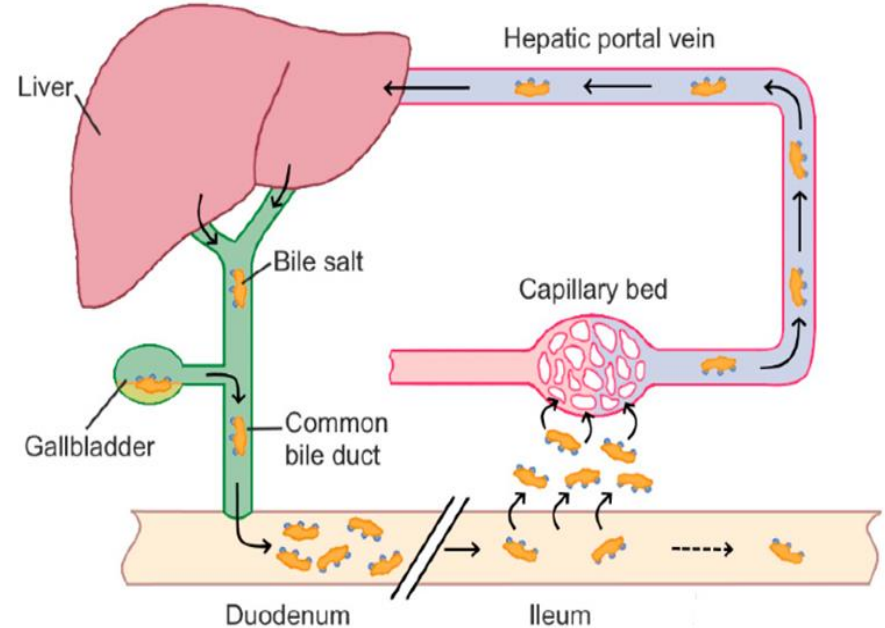
Resposta inflammatòria al tracte gastrointestinal i diarrea per àcids biliars

Els àcids biliars són les principals substàncies orgàniques de la bilis que s'absorbeixen en l'intestí prim distal i després tornen al fetge, on es tornen a secretar, la qual cosa es coneix com a circulació enteropàtica. Durant aquest procés, només el 5% dels àcids biliars totals es perden durant la defecació, cosa que significa que el procés cal.



Resposta inflammatòria al tracte gastrointestinal i diarrea per àcids biliars

En el cas d'inflamació ileal, una gran quantitat de citocines inflammatòries són presents, i en particular, IL-6 és present, disminueix l'expressió de sodi apical transportador d'àcids biliars (ASBT). El que condueix a una disminució de la capacitat d'absorció d'àcids biliars en la part distal ili. Com a resultat, augmenta l'àcid biliar en el còlon i això estimula la secreció d'aigua colònica i el peristaltisme que condueix a la diarrea d'àcids biliars.*



*(Oelkers et al., 1997).

Probiòtics i diarrea

La diarrea associada amb COVID-19 és en la seva majoria moderada o lleu, per la qual cosa sol ser autolimitant. La diarrea induïda per fàrmacs no necessita tractament mèdic atenció i es resol espontàniament amb l'ús continuat o retirada del fàrmac ofensor*.

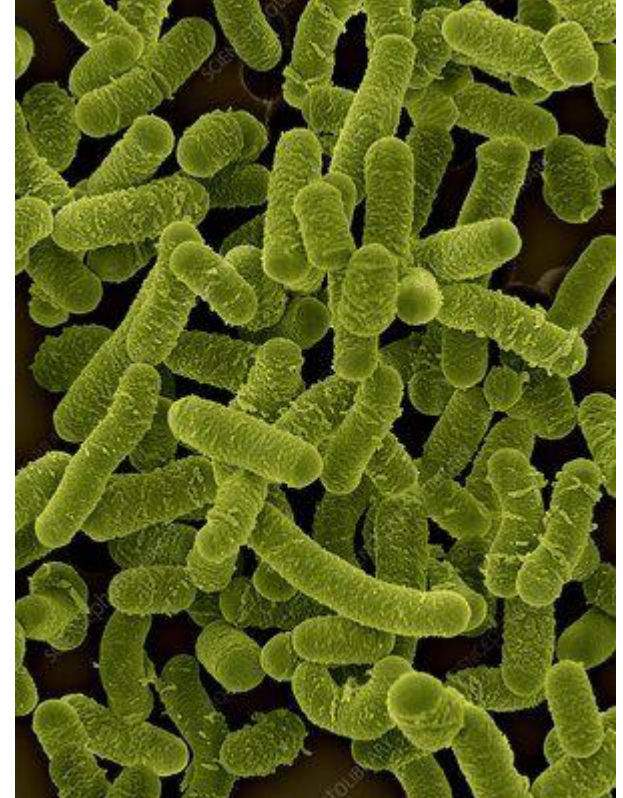


*(Abraham i Sellin, 2007).

Probiòtics i diarrea

Els probiòtics, especialment *Lactobacillus* i la dicotaédrica ontmorillonita, podrien ser una altra opció de tractament per a la diarrea associada amb la COVID-19.*

Malgrat l'efectivitat dels probiòtics (especialment *Lactobacillus* i dicotaédrica montmorillonita) encara es desconeix per a la diarrea associada amb el coronavirus humà, va funcionar per a la diarrea associada amb el coronavirus animal diarrea.**



Conclusions

- ✓ Encara que la diarrea és un dels símptomes més prevalents de COVID-19, no s'han realitzat suficients estudis sobre aquest tema.
- ✓ La fisiopatologia molecular tampoc està ben establerta; La majoria d'ells són hipotètics.
- ✓ Estudis relacionats amb altres manifestacions del GIT com l'anorèxia, les nàusees i els vòmits també són insuficients, i les causes són menys conegudes.

- ✓ La diarrea és el símptoma GI més freqüent en pacients amb COVID-19. **ACE2** és el principal receptor per a entrar en la cèl·lula epitelial intestinal, que es troba abundantment en l'intestí. El virus entra en l'enteròcit i es replica allí, la qual cosa provoca una resposta inflamatòria en l'intestí i la producció de diverses quimiocines i citocines proinflamatòries. Alguns d'ells desencadenen l'augment de la permeabilitat.
- ✓ Viroporinas del SARS-CoV-2 també directament contribueixen al desequilibri iònic en l'intestí que resulta en diarrea associada a COVID-19.

Conclusions

- ✓ Un altre mecanisme intestinal específic de COVID19 és la desregulació del complex **ACE2: BOAT1**, i la modificació d'aquest complex redueix l'absorció de Na⁺ i la inanió d'aminoàcids, que és un factor que contribueix a la diarrea.
- ✓ Alteració de l'intestí la microbiota i els efectes secundaris dels medicaments també estan implicats en causant diarrea.
- ✓ Pel fet que l'elecció de medicaments per a tractar els símptomes associats amb la COVID-19 pot provocar més complicacions, com a mal hepàtic, el monitoratge dinàmic de la funció hepàtica i la producció de citocines és una necessitat per a comprovar si hi ha més complicacions i fatalitat.

Helicobàcter pylori. Que hi ha de nou...

Malalties del sistema nerviós central i infecció per *Helicobacter pylori*

□ Revisió



Baj, J.; Forma, A.; Flieger, W.; Morawska, I.; Michalski, A.; Buszewicz, G.; Sitarz, E.; Portincasa, P.; Garruti, G.; Flieger, M.; et al. *Helicobacter pylori* Infection and Extragastic Diseases—A Focus on the Central Nervous System. *Cells* 2021, 10, 2191. <https://doi.org/10.3390/cells10092191>



Review

Helicobacter pylori Infection and Extragastic Diseases—A Focus on the Central Nervous System

Jacek Baj ^{1,*}, Alicja Forma ², Wojciech Flieger ¹, Izabela Morawska ³, Adam Michalski ³, Grzegorz Buszewicz ², Elżbieta Sitarz ⁴, Piero Portincasa ⁵, Gabriella Garruti ⁶, Michal Flieger ² and Grzegorz Teresiński ²

¹ Chair and Department of Anatomy, Medical University of Lublin, Jaczewskiego 4, 20-090 Lublin, Poland; wwoj24@gmail.com

² Department of Forensic Medicine, Medical University of Lublin, 20-090 Lublin, Poland; aforma@onet.pl (A.F.); g.buszewicz@umlub.pl (G.B.); michalfieeeger@gamil.com (M.F.); grzegorz.teresinski@umlub.pl (G.T.)

³ Department of Clinical Immunology and Immunotherapy, Medical University of Lublin, 20-093 Lublin, Poland; izabelamorawska19@gmail.com (I.M.); adam.96.michalski@gmail.com (A.M.)

⁴ Chair and I Department of Psychiatry, Psychotherapy, and Early Intervention, Medical University of Lublin, 20-439 Lublin, Poland; e.sitarz@gmail.com

⁵ Clinica Medica “A. Murri”, Department of Biomedical Sciences & Human Oncology, University of Bari Medical School, 70124 Bari, Italy; piero.portincasa@uniba.it

⁶ Section of Endocrinology, Department of Emergency and Organ Transplantations, University of Bari “Aldo Moro” Medical School, Piazza G. Cesare 11, 70124 Bari, Italy; gabriella.garruti@uniba.it

* Correspondence: jacek.baj@umlub.pl



Citation: Baj, J.; Forma, A.; Flieger, W.; Morawska, I.; Michalski, A.; Buszewicz, G.; Sitarz, E.; Portincasa, P.; Garruti, G.; Flieger, M.; et al. *Helicobacter pylori* Infection and Extragastic Diseases—A Focus on the Central Nervous System. *Cells* 2021, 10, 2191. <https://doi.org/10.3390/cells10092191>

Academic Editors: Andreina Baj and

Abstract: *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) is most known to cause a wide spectrum of gastrointestinal impairments; however, an increasing number of studies indicates that *H. pylori* infection might be involved in numerous extragastric diseases such as neurological, dermatological, hematologic, ocular, cardiovascular, metabolic, hepatobiliary, or even allergic diseases. In this review, we focused on the nervous system and aimed to summarize the findings regarding *H. pylori* infection and its involvement in the induction/progression of neurological disorders. Neurological impairments induced by *H. pylori* infection are primarily due to impairments in the gut–brain axis (GBA) and to an altered gut microbiota facilitated by *H. pylori* colonization. Currently, regarding a potential relationship between *Helicobacter* infection and neurological disorders, most of the studies are mainly focused on *H. pylori*.

Malalties del sistema nerviós central i infecció per *Helicobacter pylori*

- Deteriors neurològics Induïts per la infecció per *H. pylori* es deu principalment a deficiències en **l'eix intestinal-cervell (GBA)** i a una **microbiota intestinal alterada** facilitada per la colonització de *H. pylori*.

Abstract: *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) is most known to cause a wide spectrum of gastrointestinal impairments; however, an increasing number of studies indicates that *H. pylori* infection might be involved in numerous extragastric diseases such as neurological, dermatological, hematologic, ocular, cardiovascular, metabolic, hepatobiliary, or even allergic diseases. In this review, we focused on the nervous system and aimed to summarize the findings regarding *H. pylori* infection and its involvement in the induction/progression of neurological disorders. **Neurological impairments induced by *H. pylori* infection are primarily due to impairments in the gut–brain axis (GBA) and to an altered gut microbiota facilitated by *H. pylori* colonization.** Currently, regarding a potential relationship between *Helicobacter* infection and neurological disorders, most of the studies are mainly focused on *H. pylori*.

Malalties del sistema nerviós central i infecció per *Helicobacter pylori*. **Malaltia de Parkinson (MP)**

Any	Autors	Contribució o conclusió	tipus de Estudi
1996	Altschuler et al.	Primer suggeriment d'associació Hp i MP	hipòtesi
1999	Charlett et al.	Primer estudi epidemiològic va demostrar que els pacients amb EP (n = 33) tenien un risc tres vegades més de seropositius per a H. pylori en comparació amb els controls (n = 78)	Estudi epidemiològic
2005	Bjarnason et al.	L'anàlisi provisional apunta a un paper directe o substitut (no necessàriament únic) d'una infecció concreta en la patogènesi del parkinsonisme.	Un estudi d'eficàcia aleatoritzat, doble cec i controlat amb placebo
2017	Shen et al.	La infecció per H. pylori podria estar associada amb el risc de la Malaltia de Parkinson.	Metaanàlisi
2018	Huang et al.	Although HP infection was associated with an increased risk of Parkinson's disease, eradication therapy did not ameliorate this association.	Estudi de cohort retrospectiu basat en la població

Malalties del sistema nerviós central i infecció per *Helicobacter pylori*. **Malaltia de Parkinson (MP)**

Any	Autors	Contribució o conclusió	Tipus de Estudi
2020	Gravina et al.	Va suggerir que la infecció per <i>H. pylori</i> causa mucositis crònica, que al seu torn genera una secreció augmentada de llarga durada de citocines proinflamàtores com TNF- α , IL-1 β i IL-8, danyant la Barrera hematoencefàlica. Aquests processos destrueixen les neurones del cervell, incloses les neurones que alliberen dopamina.	Revisió
2012	Béraud et al.	Un vincle estratègic important entre la MP i la infecció per <i>H. pylori</i> és el receptor TLR2 similar al peatge. La inflamació de les cèl·lules cerebrals s'associa amb la regulació de TLR2, que també és important en la funció de la barrera intestinal.	Estudi epidemiològic
2017	Mridula et al	La reducció de l'eficàcia de la teràpia MP és probablement causada per canvis inflamatoris en el duodè que danyen la mucosa, afectant l'absorció de L-3,4-dihidroxifenilalanina (L-dopa)	Un estudi retrospectiu

Malalties del sistema nerviós central i infecció per *Helicobacter pylori*. **Malaltia de Alzheimer (MA)**

Any	Autors	Contribució o conclusió	Tipus d'Estudi
2013	Roubaud Baudron et al.	Risc similar per desenvolupar demència després de 20 anys d'infecció en comparació amb individus sense infecció.	Estudi prospectiu de cohorts basat en la comunitat
2014	Huang et al.	S'ha descrit un risc 1,6 vegades més alt de desenvolupar la malaltia en pacients amb positiu resultats de la presència d'aquest bacteri en el seu cos	Estudi de cohort
2017	Santos et al	Nivells significativament més alts d'específic anticossos anti-H. El pylori IgG tant en el líquid cefaloraquídi (CSF), Una major incidència de polimorfisme d'apolipoproteïna E 4. Associacions de AD amb infecció per H. pylori, com una possible activació de plaqueta agregació, estrès oxidatiu i reacció creuada entre els antígens de H. pylori i l'endoteli, També es van considerar.	Revisió

Infecció per *Helicobacter pylori*: Més enllà de les manifestacions gàstriques



Submit a Manuscript: <https://www.f6publishing.com>

World J Gastroenterol 2020 July 28; 26(28): 4076-4093

DOI: [10.3748/wjg.v26.i28.4076](https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i28.4076)

ISSN 1007-9327 (print) ISSN 2219-2840 (online)

MINIREVIEWS

***Helicobacter pylori* infection: Beyond gastric manifestations**

Maria Luísa Cordeiro Santos, Breno Bittencourt de Brito, Filipe Antônio França da Silva, Mariana Miranda Sampaio, Hanna Santos Marques, Natália Oliveira e Silva, Dulciene Maria de Magalhães Queiroz, Fabrício Freire de Melo

The 2022 edition of Journal Citation Reports® cites the 2021 impact factor (IF) for *WJG* as 5.374

Infecció per *Helicobacter pylori*: Més enllà de les manifestacions gàstriques

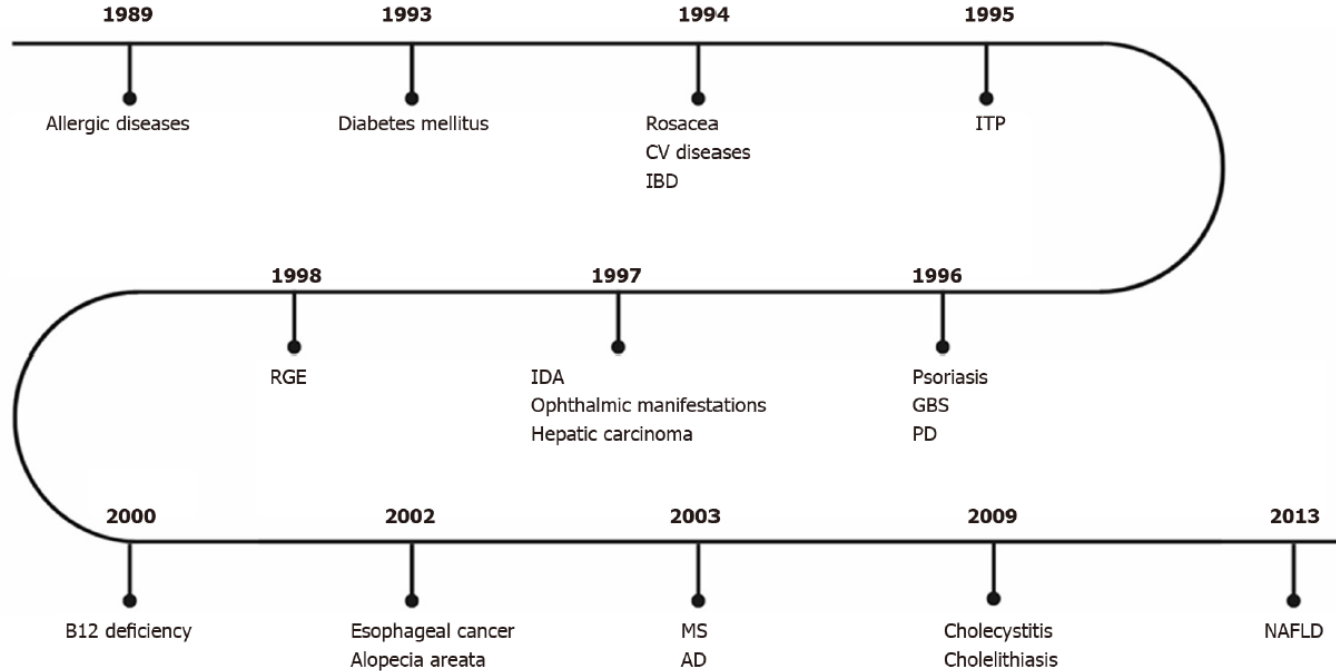


Figure 1 First studies on the association between *Helicobacter pylori* infection and extragastric manifestations over time. CV: Cardiovascular; IBD: Intestinal bowel disease; ITP: Idiopathic thrombocytopenic purpura; GBS: Guillain-Barré Syndrome; IDA: Iron deficiency anemia; RGE: Gastroesophageal reflux disease; PD: Parkinson's disease; MS: Multiple sclerosis; AD: Alzheimer's disease; NAFLD: Non-alcoholic fatty liver disease.

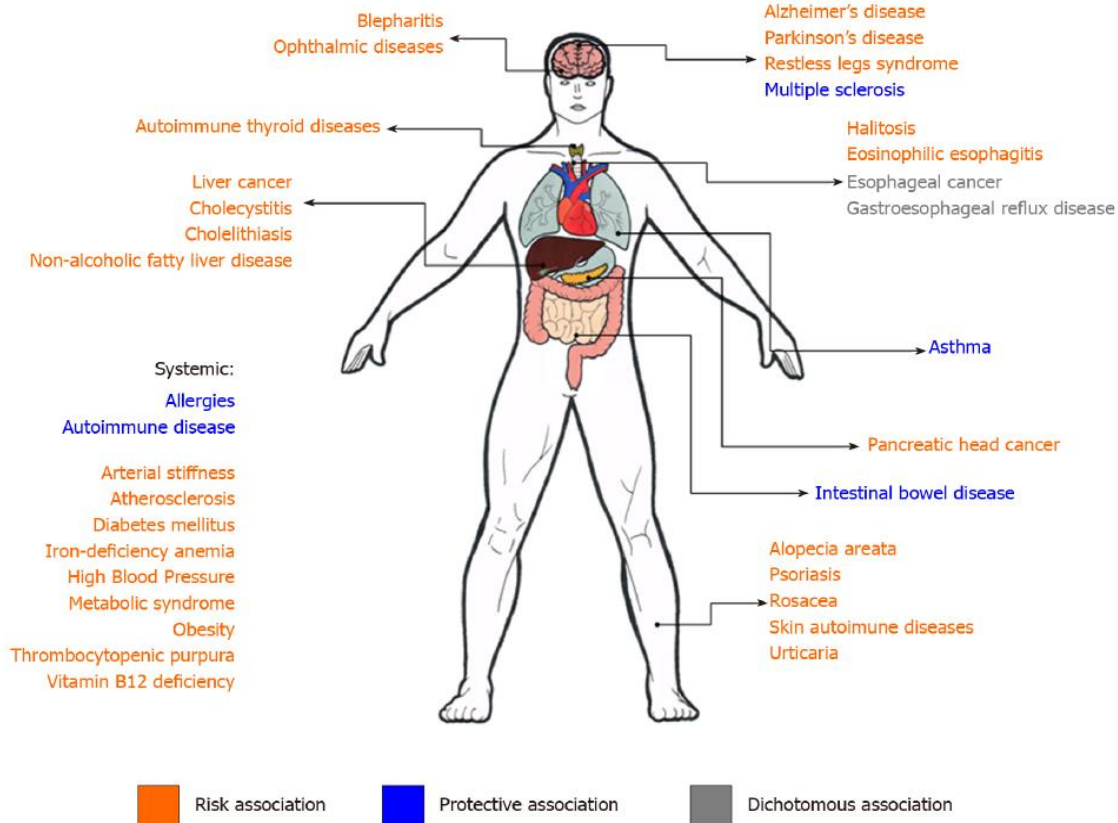


Figure 2 Summary scheme of non-gastric manifestations of *Helicobacter pylori* infection. In orange, the manifestations for which *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection represents a risk association. In green, the manifestations for which *H. pylori* infection represents a protective association. In gray, the manifestations for which studies show a dichotomous association.

Infecció per *Helicobacter pylori*: Més enllà de les manifestacions gàstriques

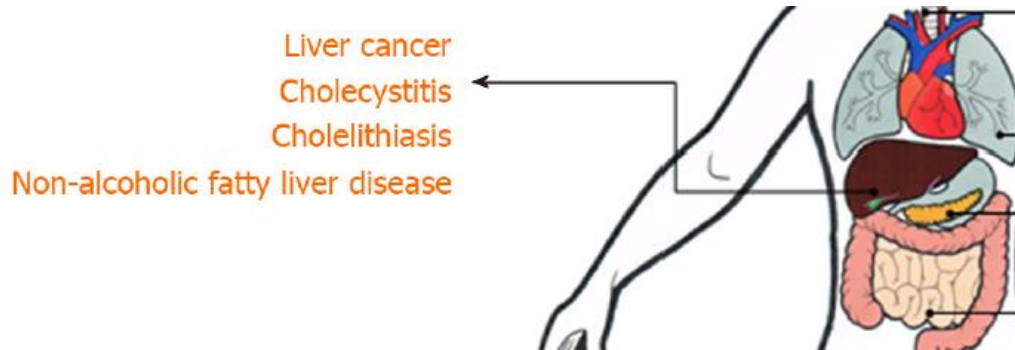


Quant a l'adenocarcinoma d'esòfag, que sol deure's a ERGE, una metaanàlisi recent que va incloure 35 estudis va mostrar que la infecció per *H. pylori* pot reduir el risc de desenvolupament d'aquest càncer (OR = 0,71, IC 95%: 0,57-0,92)

El paper de la infecció per *H. pylori* en la ERGE és controvertit a causa de la gastritis associada pot conduir tant a un augment com a una reducció de la secreció àcida, depenent de la regió gàstrica afectada

Suggereix que l'erradicació d'*H. pylori* no influeix en l'aparició de símptomes de ERGE.

Infecció per *Helicobacter pylori*: Més enllà de les manifestacions gàstriques



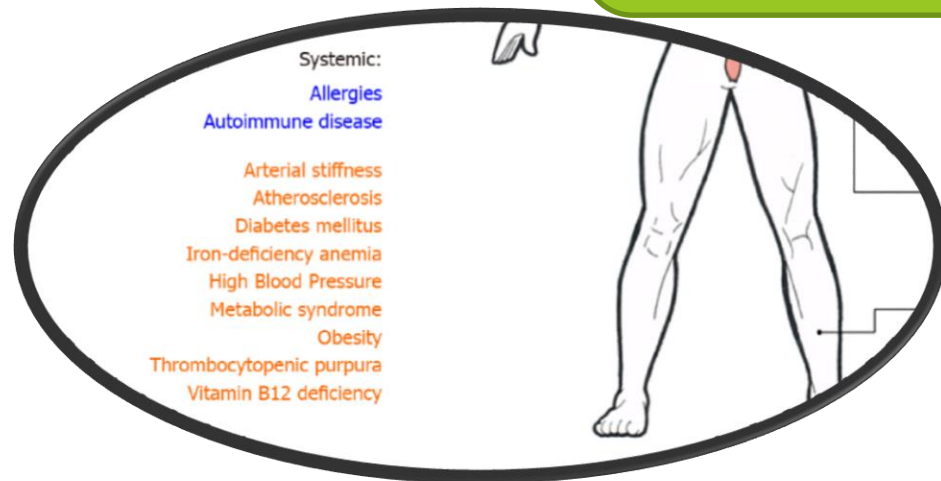
Les taxes d'infecció per *H. pylori* entre pacients hepàtics relacionats amb el VHB pacients amb carcinoma (68,9%) i carcinoma hepàtic VHB negatiu (33,3%) van ser més alts en comparació amb els grups de control.

Una metaanàlisi que va incloure 21 estudis va observar una associació positiva entre aquesta infecció i NAFLD (OR = 1.529, IC 95%: 1,336-1,750, P = 0,000).

Una metaanàlisi va demostrar una associació positiva entre la infecció per *H. pylori* i la colecistitis crònica/colelitiasi (OR = 3,022; IC95%: 1,897-4,815; I2 = 20,1%).

Infecció per *Helicobacter pylori*: Més enllà de les manifestacions gàstriques

Entre les hipòtesis sobre com *H. pylori* augmenta el risc de DM, es creu que l'augment de la producció de citocines condueix a la fosforilació de residus de serina del substrat del receptor d'insulina, l'enllaç de la qual amb els receptors d'insulina es torna deficient



Els estudis de casos i controls i de cohorts prospectives han demostrat que els pacients amb *H. pylori* positiu tenien nivells més baixos de vitamina B12 (cobalamina) en comparació amb els grups de control

Infecció per *Helicobacter pylori*: Més enllà de les manifestacions gàstriques



Alzheimer's disease
Parkinson's disease
Restless legs syndrome
Multiple sclerosis

Entre les diverses hipòtesis que intenten justificar la infecció per *H. pylori* com a factor de protecció per a la EM, la hipòtesi de la higiene sosté que l'exposició a agents microbians durant la infància modula el sistema immunològic humà, evitant el desenvolupament d'hipersensibilitat immune durant l'edat adulta

Kountouras et al, va mostrar que la infecció per *H. pylori* influeix positivament en el polimorfisme ApoEε4 com el major factor de risc genètic per a l'EA.

S'ha descobert que la infecció per *pylori* redueix l'absorció de levodopa, la qual cosa potencialment l'exacerbació dels símptomes de la EP com a conseqüència

CONCLUSION

Although *H. pylori* infection is most commonly associated with gastric manifestations, growing evidence have drawn attention to its role in extragastric diseases. The knowledge on how does that bacterium influence non-gastroduodenal disorders can elucidate little understood points about their pathophysiology and may shed light on new therapeutic targets in the management of these conditions. The *H. pylori* eradication is already a well established therapeutic alternative in some of these diseases. However, further studies are needed in order to evaluate if the bacterial elimination can be a consistent therapeutic alternative in a greater number of health problems. Finally, the beneficial association of *H. pylori* infection with some extragastric diseases should be explored by future research in order to evaluate the use of the bacterium and its products in new prophylactic and therapeutic protocols.

Moltes gràcies