



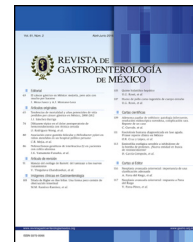
Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



# REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

[www.elsevier.es/rgmx](http://www.elsevier.es/rgmx)



## ARTÍCULO ESPECIAL COVID-19

# Dos ataques de diarrea consecutivos en 15 pacientes de COVID-19: uno asociado con antibióticos posterior a uno viral



R. Maslennikov<sup>a,b,\*</sup>, V. Ivashkin<sup>a</sup>, A. Ufimtseva<sup>a</sup> y E. Poluektova<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Department of Internal Medicine, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov University, Moscow, Russian Federation

<sup>b</sup> Scientific Community for Clinical Study of the Human Microbiome Research, Moscow, Russian Federation

Recibido el 12 de febrero de 2021; aceptado el 15 de junio de 2021

Disponible en Internet el 5 de noviembre de 2021

### PALABRAS CLAVE

COVID-19;  
Diarrea

**Resumen** De los 971 pacientes admitidos en nuestra clínica por sospecha de COVID-19, 15 (1.5%) presentaron dos ataques de diarrea consecutivos. Uno de dichos pacientes (una mujer de 47 años) requirió admisión a la unidad de cuidados intensivos y ventilación mecánica. Murió el 11.º día de hospitalización (18 días de enfermedad). El primer ataque de diarrea en dichos pacientes ocurrió el 6.º (4.º -7.º) día de enfermedad, con una duración de 3 (3-5) días. El segundo ataque de diarrea se desarrolló 11 (8-12) días después del comienzo inicial de diarrea. A pesar de la tendencia existente, la diferencia en la duración de la diarrea y el número máximo de movimientos intestinales por día entre el primer y el segundo ataque no fue estadísticamente significativa ( $p=0.130$ ;  $p=0.328$ ). Tampoco existió diferencia significativa respecto a los resultados del conteo sanguíneo completo, las pruebas bioquímicas sanguíneas, ni los biomarcadores inflamatorios, entre los pacientes que presentaron un doble ataque de diarrea y los que no presentaron diarrea.

© 2021 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

### KEYWORDS

COVID-19;  
Diarrhea

### Two consecutive attacks of diarrhea in 15 COVID-19 patients: An antibiotic-associated one following the viral one

**Abstract** Of the 971 patients admitted to our Clinic with suspected COVID-19, 15 (1.5%) presented with two consecutive attacks of diarrhea. One of those patients (a 47-year-old woman) required admission to the intensive care unit and mechanical ventilation. She died on the 11th day of hospitalization (18th day of illness). The first attack of diarrhea in those patients occurred on the 6th (4th-7th) day of disease and lasted 3 (3-5) days. The second attack of diarrhea developed 11 (8-12) days after the initial onset of diarrhea. Despite the existing trend, the difference

\* Autor para correspondencia. Pogodinskaya str., 1, bld. 1, 119435, Moscú, Federación Rusa. Teléfono: ++7-916-0825701; fax: ++7-499-2483533.

Correo electrónico: [mmmm00@yandex.ru](mailto:mmmm00@yandex.ru) (R. Maslennikov).

<https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2021.06.007>

0375-0906/© 2021 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

in the duration of the diarrhea and the maximum number of bowel movements per day between the first and second attacks was not statistically significant ( $p=0.130$ ;  $p=0.328$ ). There was no significant difference between the patients with a double attack of diarrhea and those with no diarrhea, regarding the results of the complete blood count, biochemical blood tests, and inflammation biomarkers.

© 2021 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

La nueva infección por coronavirus (COVID-19) se ha convertido en un nuevo desafío de nuestros tiempos<sup>1</sup>, pero no solamente como una enfermedad del sistema respiratorio. Aproximadamente el 10% de los pacientes COVID-19 presentan diarrea<sup>2,3</sup>. Además, el uso intenso de antibióticos puede llevar al desarrollo de diarrea asociada con antibióticos<sup>4</sup>. Nuestra intención fue llamar la atención a los 15 casos de pacientes COVID-19 que presentaron dos ataques consecutivos de diarrea: diarrea asociada con antibióticos a continuación de diarrea por coronavirus.

## Materiales y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo en centro único, donde se incluyó a todos los pacientes admitidos en la Clínica de Enfermedades Internas, Gastroenterología y Hepatología de la Universidad de Sechenov, por sospecha de COVID-19, de acuerdo con los lineamientos de la Organización Mundial de la Salud<sup>5</sup>, entre abril y julio del 2020.

La diarrea fue definida como la presencia de heces acuosas o sueltas, con una frecuencia de más de 3 veces al día. Un segundo ataque de diarrea fue definido como heces acuosas o sueltas al menos 2 días después de la normalización de la motilidad intestinal.

Los datos fueron presentados como valores de mediana (rango intercuartil) y las comparaciones grupales fueron realizadas utilizando la prueba de Mann-Whitney.

## Resultados

De los 971 pacientes con sospecha de COVID-19 que fueron admitidos a la Clínica<sup>5</sup>, 235 presentaron diarrea. Quince de dichos pacientes tuvieron dos ataques consecutivos de diarrea. Todos los pacientes recibieron antibióticos. Además, recibieron anticoagulantes, glucocorticoides, hidroxcloroquina y anticitocinas, de acuerdo con las indicaciones y contraindicaciones.

La distribución por sexo fue de dos veces más mujeres que hombres (10/5), el índice de masa corporal fue de 29.8 kg/m<sup>2</sup> (26.0-33.9), la edad fue de 64 años (49-69), y la temperatura corporal al ingreso fue 37.7 (37.7-38.3).

Uno de los pacientes que presentó doble ataque de diarrea había sido hospitalizado 3 meses antes.

Otro de los pacientes mencionados arriba (una mujer de 47 años) fue ingresada a la unidad de cuidados intensivos y requirió ventilación mecánica. La paciente murió el 11.º día de hospitalización (18.º de la enfermedad).

Los pacientes con dos ataques de diarrea estuvieron hospitalizados durante 15 días (13-20) y la duración total de la enfermedad fue de 25 días (20-29).

El primer ataque de diarrea se presentó antes de la toma de antibióticos, y el segundo se presentó posteriormente al uso de antibióticos en los 15 pacientes ( $p < 0.001$ ).

El primer ataque de diarrea sucedió el 6.º día (4.º-7.º) de la enfermedad y tuvo una duración de 3 (3-5) días. El número máximo de movimientos intestinales fue de 3.5 por día (2-4.5). La diarrea inicial fue autolimitante y no requirió tratamiento especial en la mayoría de los casos.

El segundo ataque de diarrea se desarrolló a los 11 días (8-12) del inicio del primer ataque (es decir, 5 días [4-11] posteriores al fin del ataque inicial). Ocurrió en el 15.º día (12.º-19.º) de la enfermedad y tuvo una duración de 5 días (3-8). El número máximo de movimientos intestinales fue de 4 por día (3-7). El segundo ataque fue tratado con metronidazol oral ( $n=7$ ), vancomicina oral ( $n=4$ ), y el probiótico *Saccharomyces boulardii* ( $n=11$ ) en diferentes combinaciones.

A pesar de la tendencia existente, la diferencia en la duración de la diarrea y el número máximo de movimientos intestinales por día entre el primer y el segundo ataque no llegó a la significación estadística ( $p=0.130$ ;  $p=0.328$ ), quizá debido al pequeño número de casos.

Los medicamentos utilizados en los pacientes previamente al desarrollo del segundo ataque de diarrea fueron: azitromicina ( $n=13$ ), levofloxacina oral y parenteral ( $n=4$  y  $n=2$ , respectivamente), moxifloxacino oral y parenteral ( $n=3$  y  $n=3$ , respectivamente), amoxicilina/clavulanato oral y parenteral ( $n=4$  y  $n=2$ , respectivamente), meropenem ( $n=2$ ), ceftriaxona ( $n=12$ ), claritromicina oral y parenteral ( $n=1$  y  $n=1$ , respectivamente), josamicina ( $n=1$ ), hidroxcloroquina ( $n=4$ ), y dexametasona parenteral ( $n=10$ ).

Se realizó la prueba para toxinas *Clostridioides difficile* en 2 pacientes durante el primer ataque de diarrea (todos los resultados fueron negativos) y en 4 pacientes durante el segundo ataque (todos los resultados fueron positivos). Debido a que es raro detectar infecciones intestinales de otras etiologías por los altos estándares sanitarios existentes, no se realizaron pruebas para detectar la presencia de otros patógenos de diarrea infecciosa.

En 3 pacientes se detectó colitis por medio de colonoscopia durante el segundo ataque de diarrea: la totalidad del colon estaba afectado en 2 de ellos y el colon descendente y el colon sigmoide estaban afectados en otro paciente. No se realizó biopsia de colon. Todos los pacientes con colitis dieron positivos a toxinas *C. difficile* y presentaron diarrea grave. El ataque inicial de diarrea no fue grave en ninguno de los pacientes y el segundo ataque no fue grave en 12 pacientes, por lo que la colonoscopia no fue realizada en ellos.

Los síntomas por COVID-19 en los pacientes con doble ataque de diarrea incluyeron fiebre (n = 14), fatiga (n = 14), tos (n = 10), dificultad para respirar (n = 9), dolor en pecho (n = 3), dolor de cabeza (n = 3), mialgia (n = 2), dolor abdominal (n = 2), pérdida de sentido de gusto (n = 2), pérdida de sentido de olfato (n = 1), flujo nasal (n = 1), vómito (n = 1), y anorexia (n = 1).

Las enfermedades crónicas en los pacientes con dos ataques de diarrea incluyeron enfermedad cardiovascular (n = 9), enfermedad respiratoria (n = 2), enfermedad hepática (n = 1), y enfermedad renal (n = 3). Tres de los pacientes presentaban obesidad, un paciente presentaba cáncer, y 4 presentaban diabetes. Cinco de los 15 pacientes con doble ataque de diarrea no presentaban enfermedades crónicas.

No existió diferencia significativa entre los pacientes con un doble ataque y los pacientes sin diarrea respecto a los resultados del conteo completo sanguíneo, las pruebas de bioquímica sanguínea, ni los biomarcadores de inflamación.

La mortalidad de los pacientes con un doble ataque de diarrea (6.7%) no difirió significativamente de la mortalidad de los pacientes sin diarrea (3.8%; p = 0.596) ni de la de los pacientes con un solo ataque de diarrea (4.5%; p = 0.707).

Los pacientes con un doble ataque de diarrea no tenían historia de enfermedad inflamatoria intestinal o síndrome de intestino irritable, y no presentaron diarrea posterior a la baja hospitalaria durante los 6 meses de seguimiento.

## Discusión

La diarrea es una de las manifestaciones de infección por coronavirus (SARS-CoV-2) y también puede ser una complicación del tratamiento con antibióticos para neumonía mixta virus-bacteria. La separación entre los dos tipos de diarrea es aún un desafío. La diarrea en COVID-19 puede ser dividida en diarrea temprana (aquella que se desarrolla previamente a la hospitalización) y diarrea tardía (aquella que aparece durante la hospitalización)<sup>6,7</sup>. Además, en un estudio realizado por Lin et al., la diarrea tardía se desarrolló casi exclusivamente en pacientes a quienes se les administró antibióticos<sup>6</sup>. La incidencia de diarrea tardía fue aproximadamente del 25% en los pacientes que recibieron antibióticos y de cerca del 5% en quienes no los recibieron. Por lo tanto, creemos que, en la mayoría de los casos, la diarrea temprana (pre-hospitalización) tiene un origen viral, mientras que la diarrea tardía (durante la hospitalización) está asociada con antibióticos. En nuestros casos, la diarrea tardía se desarrolló posteriormente al uso de antibióticos en todos los casos, y las toxinas *C. difficile* fueron detectadas en las heces de los 4 pacientes a quienes se les realizaron las pruebas.

El diagnóstico diferencial de diarrea tardía también incluyó otras diarreas infecciosas, enfermedad inflamatoria

intestinal, y síndrome de intestino irritable. El desarrollo de otro tipo de diarrea infecciosa durante la hospitalización en nuestra clínica es muy poco probable debido a los altos estándares sanitarios. La enfermedad inflamatoria intestinal y el síndrome de intestino irritable presentan diarrea crónica, pero en nuestros casos la diarrea fue aguda. Tampoco existía historia de dichas enfermedades intestinales, ni se presentaron nuevos ataques de diarrea durante los 6 meses de seguimiento, lo que hace poco probable que las casusas de diarrea en nuestros pacientes fueran la enfermedad inflamatoria intestinal y el síndrome de intestino irritable.

Presentamos aquí una serie de casos de pacientes COVID-19 que tuvieron un doble ataque de diarrea, en quienes el primer ataque se desarrolló previamente al tratamiento con antibióticos, y el segundo ataque se desarrolló posteriormente a que los pacientes comenzaron a recibir antibióticos. Nuestras observaciones ofrecen evidencia de la heterogeneidad de la diarrea en COVID-19: el primer ataque puede ser interpretado como diarrea viral, y el segundo como diarrea asociada con antibióticos.

La fortaleza de nuestro manuscrito reside en el hecho de que es el primero en describir una serie de casos en pacientes COVID-19 con un doble ataque de diarrea. Una limitación de nuestro estudio es el pequeño número de casos, al igual que la baja cobertura de pruebas para la presencia de toxinas *C. difficile* en dichos pacientes. Para confirmar nuestras conclusiones se requiere de más estudios con un número mayor de casos y pruebas para *C. difficile* en cada ataque.

## Consideraciones éticas

Todos los procedimientos que involucraron a participantes humanos fueron realizados de acuerdo con los estándares éticos del comité institucional de investigación y la Declaración de Helsinki de 1964 y sus enmiendas posteriores o estándares éticos comparables. Se obtuvo el consentimiento informado de todos los participantes incluidos en el estudio.

El estudio fue aprobado por el comité de ética de la Universidad de Sechenov.

## Financiación

Sin financiación.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

## Referencias

1. Madabhavi I, Sarkar M, Kadakol N. COVID-19: a review. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2020;90, <http://dx.doi.org/10.4081/monaldi.2020.1298>.
2. Tariq R, Saha S, Furqan F, et al. Prevalence and mortality of COVID-19 patients with gastrointestinal symptoms: a systematic review and meta-analysis. *May Clin Proc.* 2020;95:1632–48, <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.06.003>.
3. Maslennikov R, Poluektova E, Ivashkin V, et al. Diarrhoea in adults with coronavirus disease—beyond incidence and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Infect Dis*

- (Lond). 2021;53:348–60, <http://dx.doi.org/10.1080/23744235.2021.1885733>.
4. Mullish BH, Williams HR. Clostridium difficile infection and antibiotic-associated diarrhoea. Clin Med (Lond). 2018;18:237–41, <http://dx.doi.org/10.7861/clinmedicine.18-3-237>.
  5. Clinical management of COVID-19. WHO/2019-nCoV/clinical/2020.5 Clinical management of COVID-19: interim guidance, 27 May 2020.(who.int).
  6. Lin L, Jiang X, Zhang Z, et al. Gastrointestinal symptoms of 95 cases with SARS-CoV-2 infection. Gut. 2020;69:997–1001, <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2020-321013>.
  7. Zhang L, Han C, Zhang S, et al. Diarrhea and altered inflammatory cytokine pattern in severe coronavirus disease 2019: Impact on disease course and in-hospital mortality. J Gastroenterol Hepatol. 2021;36:421–9, <http://dx.doi.org/10.1111/jgh.15166>.