

## Diarrea en pacientes con COVID-19 y en el síndrome pos-COVID

### Diarrhea in patients with COVID-19 and pos-COVID syndrome

Ania Hernández-Ortega<sup>1\*</sup>  <https://orcid.org/0000-0001-8804-5390>

Roxana Ávalos-García<sup>2</sup>  <https://orcid.org/0000-0003-4561-1676>

Ibis Umpiérrez-García<sup>3</sup>  <https://orcid.org/0000-0001-5799-8172>

<sup>1</sup> Hospital General Docente Dr. Mario Muñoz Monroy. Colón, Matanzas, Cuba.

<sup>2</sup> Hospital Universitario Clínico Quirúrgico Comandante Faustino Pérez Hernández. Matanzas, Cuba.

<sup>3</sup> Hospital Militar Dr. Mario Muñoz Monroy. Matanzas, Cuba.

\* Autor para la correspondencia: [aniahernandez2202@gmail.com](mailto:aniahernandez2202@gmail.com)

## RESUMEN

La COVID-19, actual pandemia global, es causada por el coronavirus SARS-CoV-2, capaz de provocar un síndrome respiratorio agudo grave. Esta enfermedad es multisistémica y heterogénea, y no siempre se relaciona con la gravedad de la enfermedad pulmonar. De hecho, hasta un tercio de los pacientes puede presentar síntomas gastrointestinales como la diarrea —que se ha reportado como uno de los de mayor impacto—, tanto a consecuencia de la infección aguda como del síndrome pos-COVID-19. Además, los diversos esquemas de tratamientos que se indican pueden tener efectos sobre la diarrea, lo que la convierte en un motivo frecuente de consulta en la especialidad de gastroenterología. Los pacientes con enfermedades intestinales previas podrían ser más susceptibles a esta manifestación. Debido a esto, se realizó una búsqueda exhaustiva de artículos sobre el tema, publicados en revistas científicas de alta visibilidad, cubanas y extranjeras, con el objetivo de exponer las causas y



características de la diarrea que se presenta en pacientes infectados con SARS-CoV-2. Se recopilaron 168 artículos, de los cuales 30 fueron utilizados en la presente revisión, que permitirá documentar a los médicos de asistencia, para un mejor manejo de la diarrea en pacientes en las fases mencionadas.

**Palabras clave:** SARS-CoV-2; COVID-19; diarrea; síndrome pos-COVID-19.

## ABSTRACT

COVID-19, the current global pandemic, is produced by the SARS-CoV-2 coronavirus, capable of causing a severe acute respiratory syndrome. This disease is multi-systemic and heterogeneous, and is not always related to the severity of the lung disease. In fact, up to a third of the patients can show gastrointestinal symptoms like diarrhea—which has been reported as one of the most impactful—both as a consequence of the acute infection and of the post-COVID-19 syndrome. In addition, the various treatment schemes indicated may have effects on diarrhea, what makes them a frequent reason for consultation in the specialty of gastroenterology. Patients with previous intestinal diseases could be more susceptible to this manifestation. Due to this, an exhaustive search of articles on the theme, published in Cuban and foreign journals of high visibility, was carried out, with the aim of exposing the causes and characteristics of the diarrhea that occurs in patients infected by SARS-CoV-2. 168 articles were compiled, of which 30 were used in the current review, which will allow documenting the attending physician for a better management of diarrhea in patients in the mentioned phases.

**Key words:** SARS-CoV-2; COVID-19; diarrhea; post-COVID-19 syndrome.

Recibido: 12/11/2021.

Aceptado: 26/04/2023.

## INTRODUCCIÓN

La COVID-19 es una pandemia global causada por el coronavirus SARS-CoV-2, capaz de provocar un síndrome respiratorio agudo grave. Esta entidad patológica ha sido considerada como una enfermedad multisistémica y heterogénea, y no siempre se relaciona con la gravedad de la enfermedad pulmonar. De hecho, hasta un tercio de los pacientes puede presentar otros síntomas, como los gastrointestinales, incluyendo la diarrea.<sup>(1)</sup>

Desde que se notificó el inicio de la enfermedad en la ciudad de Wuhan, en diciembre de 2019, la comunidad científica internacional ha documentado la presencia de diarrea como uno de los síntomas más frecuentes en su impacto sobre el aparato digestivo.<sup>(2)</sup>



Además, se han reportado numerosos casos después del período agudo de la enfermedad, como parte del llamado síndrome pos-COVID-19, recientemente definido por la Organización Mundial de la Salud (OMS): “La afección posterior a la COVID-19 que ocurre en personas con antecedentes de infección probable o confirmada por SARS-CoV-2, generalmente tres meses desde el inicio del COVID-19 con síntomas que duran al menos dos meses y que no pueden explicarse con un diagnóstico alternativo”.<sup>(3)</sup>

La presencia de comorbilidades intestinales, como la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) como máximo exponente, ha sido tema de preocupación para la comunidad médica internacional y un motivo frecuente de solicitud de interconsulta gastroenterológica en los pacientes que padecen ambas condiciones. Esto se debe a que se han incrementado los reportes de diarrea en el curso de la COVID-19, lo que ha generado diversos esquemas de tratamiento y protocolos desde entonces, encaminados a disminuir el riesgo de desarrollar formas graves de COVID-19 en esta población, o recaídas de la enfermedad de base. La propia fisiopatología de ambas afecciones puede potenciar el daño intestinal, lo que hace que el tratamiento adecuado sea aún más importante.<sup>(4)</sup>

El conocimiento sobre el nuevo coronavirus y la enfermedad que produce está en constante evolución y renovación. La COVID-19 es una patología de aparición reciente, sobre la que antes no se tenía ningún conocimiento y sobre la que cada día se realizan más descubrimientos en la medida en que los científicos progresan en sus investigaciones y los médicos atienden mayor número de pacientes y convalecientes. Lo que sí es totalmente cierto es que la COVID-19 ha supuesto una sobrecarga para todos los sistemas de salud en su fase pandémica. Además, se espera un continuado incremento de la atención médica y del uso de los recursos de salud desde el ángulo de las secuelas inmediatas, mediatas y tardías, que se están observando en un gran número de sujetos que padecieron la enfermedad, incluyendo el personal de salud.

El objetivo de esta revisión es exponer las causas y características de la diarrea que se presenta como síntoma frecuente en pacientes infectados con SARS-CoV-2 y también como secuela intestinal de la COVID-19, teniendo en cuenta la evidencia científica publicada hasta el momento.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se llevó a cabo una revisión exhaustiva de los principales artículos publicados por autores extranjeros y cubanos, en inglés y en español, durante los años 2020 y 2021. Los artículos están relacionados con la diarrea como manifestación digestiva producida por el SARS-CoV-2 y como parte del síndrome pos-COVID-19. Se consultó información en revistas científicas de alta visibilidad como *Gastroenterology*, *Gut*, *Gastroenterology & Hepatology* y *Revista Española de Enfermedades Digestivas*. También se realizaron búsquedas en las bases de datos Medline, LILACS, las de la red Infomed, y en los sitios web de la OMS y del Ministerio de Salud Pública de Cuba.



Las palabras claves utilizadas fueron: COVID-19, SARS-CoV-2, diarrea y síndrome pos-COVID-19, porque exponen los significados esenciales de la publicación. Se localizaron 168 artículos, de los cuales 30 fueron utilizados en la presente revisión, que permitirá documentar a los médicos de asistencia, para un mejor manejo de la diarrea en pacientes en las fases mencionadas.

## DISCUSIÓN

Los coronavirus son una familia de virus de ARN (ácido ribonucleico). El SARS-CoV-2 tiene afinidad por el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2), al que se une mediante la proteína S para infectar las células humanas. Los receptores ECA2 están presentes en varios tejidos del organismo humano, incluyendo el tejido pulmonar y las células intestinales.<sup>(5)</sup>

El tropismo del nuevo coronavirus hacia las células intestinales está determinado por una alta coexpresión de la ECA2 y de la serina proteasa TMPRSS2 en las células epiteliales de revestimiento del tubo digestivo, siendo la misma muy alta en los enterocitos. La envoltura del virus se fusiona con las membranas de las células intestinales, un proceso en el que participan múltiples proteínas de fusión o *spike*.

Las serina proteasas endógenas, como la furina y la serina proteasa transmembrana (TMPRSS2), son esenciales para separar el pico S del virus y permitir su adherencia de manera eficiente a la membrana celular. Estas serina proteasas separan el pico S del coronavirus en dos pinzas (S1 y S2). De hecho, la separación del pico S en S1 y S2 es esencial para la unión del virión, tanto al receptor ECA como a la membrana celular.

Los viriones del SARS-CoV se liberan preferentemente apicalmente y no en el sótano de las células de las vías respiratorias. Por lo tanto, en el contexto de una infección productiva de los epitelios de las vías respiratorias conductoras, el SARS-CoV liberado apicalmente puede eliminarse mediante aclaramiento mucociliar y obtener acceso al tracto gastrointestinal a través de una exposición luminal.<sup>(6)</sup> Todo esto puede explicar la presencia de síntomas digestivos al inicio o en el curso de la infección.

### Perturbaciones del virus sobre las células gastrointestinales infectadas

Cuando el virus se une al receptor ECA2 y a la membrana celular externa, el virión es engullido por la célula y el ARN viral ingresa al citoplasma a través de endocitosis. Además de aumentar la endocitosis viral y la replicación posterior, la gran carga viral de SARS-CoV-2 puede bloquear aún más la ECA2, afectando la nutrición y la capacidad de los huéspedes para montar una respuesta inmune equilibrada. La ECA2 también funciona como acompañante del transportador de aminoácidos unido a la membrana BOAT1, esencial para el tráfico de aminoácidos hacia las células. Cuando el SARS-CoV-2 bloquea la ECA2, también bloquea a la BOAT1, interrumpiendo así el transporte de aminoácidos en los intestinos, como el triptófano, que regula la secreción de péptidos antimicrobianos por las células de Paneth, mediante la activación de la vía mTOR. Los péptidos antimicrobianos impactan en la composición y diversidad de la microbiota.<sup>(6,7)</sup>



Se sabe que los pacientes infectados con SARS-CoV-2 tienen comunidades microbianas enriquecidas de *Streptococcus*, *Rothia*, *Veillonella* y *Actinomyces*, las cuales se correlacionan con niveles elevados de los marcadores inflamatorios de la proteína C reactiva (PCR) y el dímero D.<sup>(8)</sup> La alteración de la microbiota intestinal y, por ende, de todas las funciones beneficiosas que realiza, podría provocar inflamación, diarrea, desregulación inmunológica, además de comprometer el resto de las funciones que se atribuyen a esta comunidad de microorganismos o microbioma intestinal.<sup>(9,10)</sup>

La respuesta inflamatoria masiva (tormenta de citocinas) también puede originarse o perpetuarse en el intestino delgado, y es un evento clave en el desarrollo de formas clínicas graves y críticas de la COVID-19, con desenlace fatal en un alto porcentaje de los casos. El intestino delgado tiene la mayor masa de tejido linfóide del cuerpo humano: placas de Peyer, linfangiectasias submucosas, ganglios linfáticos mesentéricos y submucosos, población densa de varios tipos de glóbulos blancos como células T, células plasmáticas, mastocitos, células dendríticas y macrófagos, localizados principalmente en la lámina propia y dentro de las criptas.

Las células epiteliales también actúan como sensores microbianos, secretando factores como IL-8, MCP-1, RANTES, TNF e IL-6 en respuesta a la entrada microbiana. Esto tiene como resultado el reclutamiento de neutrófilos, eosinófilos, monocitos, macrófagos fagocíticos y células T, lo que puede provocar respuestas aberrantes e incontroladas, como la tormenta de citocinas. El origen de la respuesta inmune inflamatoria masiva desde el intestino se explica por la inflamación del intestino y el colon unido a la alteración del microbioma intestinal ("inflamatosoma alterado"), lo que provoca una inflamación más sistémica y un desequilibrio del sistema inmunológico innato del intestino. Por otra parte, la perpetuación de la respuesta inmune inflamatoria masiva desde el intestino, se expone por un aumento de los espacios intercelulares entre los enterocitos, lo que conduce a un aumento de la permeabilidad intestinal. Por lo tanto, permite una mayor captación de antígenos bacterianos y otras toxinas, lo que complica aún más el estado séptico de los pacientes con COVID-19.<sup>(6,11)</sup>

En los últimos estudios, se ha postulado una relación entre las microbiotas del intestino y el pulmón, fenómeno conocido como "eje intestino-pulmón", que se piensa tenga un papel importante, ya que se influyen mutuamente, interactúan con el sistema inmunológico y son claves en la respuesta a las enfermedades respiratorias.<sup>(12)</sup>

Los datos indican que los niveles de serotonina o 5-hydroxytryptamine (5-HT) se correlacionan positivamente con una citocina proinflamatoria IL-6, que es una citocina patogénica esencial para la gravedad de la COVID-19. Existe evidencia de que los niveles de 5-HT están marcadamente elevados en la diarrea asociada a la COVID-19.<sup>(13)</sup>

El sistema nervioso entérico se ve afectado directa o indirectamente por el virus SARS-CoV-2, lo que condiciona cambios que favorecen el sobrecrecimiento bacteriano y el inicio progresivo de la translocación bacteriana. Esto altera la función de la barrera intestinal y favorece la disbiosis. Después de que el SARS-CoV-2 invade el sistema gastrointestinal, también puede llegar al sistema nervioso central a través de una neuroinvasión directa o activación inmune indirecta del sistema nervioso intestinal, o a través de las aferencias del nervio vago intestinal, que recibe estimulación indirecta de metabolitos intestinales y compuestos bacterianos, e integra información al sistema



nerviosos central para mantener el equilibrio entre el cerebro y el tracto intestinal.<sup>(14-16)</sup>

Es importante señalar que la diarrea en el curso de la COVID-19 y en la etapa pos-COVID, también se puede presentar como reacción adversa medicamentosa a los antibióticos y antivirales administrados en el tratamiento, según los protocolos que se han venido instaurando desde el comienzo de la enfermedad. Por ejemplo, el uso de cefalosporinas y fluoroquinolonas cuando hay sospecha de una infección bacteriana secundaria, puede producir diarrea asociada a antibióticos. Los agentes antivirales como ritonavir-lopinavir, hidroxicloroquina, remdesivir, producen diarrea dentro de sus reacciones adversas descritas.<sup>(17)</sup>

Teóricamente, es posible esperar un empeoramiento de la diarrea, usualmente experimentada por los pacientes con comorbilidades digestivas preexistentes, como síndrome del intestino irritable (SII), la EII y el síndrome de malabsorción intestinal.<sup>(17)</sup>

#### Características de la diarrea en el contexto de la COVID-19

La frecuencia de la diarrea en 24 horas es variable, no causa deshidratación y su duración es autolimitada. La misma puede aparecer sin clínica respiratoria asociada. La coexistencia de manifestaciones gastrointestinales y respiratorias podría implicar mayor gravedad de la enfermedad. A pesar de haber detectado ARN vírico en las heces, que puede negativizarse más tarde en las muestras del tracto respiratorio, no se ha conseguido cultivar el virus en las heces, ni se ha demostrado fehacientemente la transmisión fecal-oral.<sup>(2)</sup>

#### Diarrea en el síndrome pos-COVID-19

La mayoría de los pacientes que padecen la enfermedad de COVID-19 se recuperan por completo, pero algunos permanecen con efectos a largo plazo en varios sistemas corporales, siendo la diarrea uno de los síntomas digestivos mayormente reportados.<sup>(18)</sup>

Estos efectos parecen ocurrir independientemente de la gravedad inicial de la infección, pero suceden con más frecuencia en mujeres de mediana edad y en aquellas con más síntomas inicialmente. La OMS publicó el 6 de octubre de 2021 un consenso sobre la definición de los casos clínicos con la condición pos-COVID, teniendo en cuenta la evidencia científica sobre la aparición o permanencia de múltiples síntomas en los pacientes que fueron afectados por la enfermedad.<sup>(3)</sup>

#### Causas de los síntomas gastrointestinales de larga duración

Se ha reconocido que la disbiosis juega un importante papel en la presencia de diarrea en la pos-COVID. Ha sido demostrado que la composición de la microbiota intestinal de los pacientes recuperados con COVID-19 se mantiene significativamente distinta de los controles no infectados,<sup>(19)</sup> incluso seis meses después de haber padecido la enfermedad.<sup>(20)</sup>





Otros mecanismos que contribuyen son:

- Disfunción intestinal mediada por la afectación directa o indirecta del sistema nervioso entérico por el virus SARS-CoV-2, pudiendo originar sobrecrecimiento bacteriano al disminuir la motilidad intestinal.
- Estado inflamatorio de la mucosa intestinal inducido por la respuesta inflamatoria o la regulación positiva de las llamadas tormentas de citosinas, lo que puede traer como consecuencia una ruptura de esta barrera natural con un importante rol en la protección contra daños exógenos y la prevención de infecciones.
- Secuelas y reacciones adversas del uso de antibióticos durante la COVID-19.
- Síndrome del intestino irritable postinfeccioso: existen teorías desde la década de 1990 que plantean que enfermedades infecciosas de larga duración pueden condicionar un riesgo mayor de 10 veces de desarrollar síndrome del intestino irritable postinfeccioso.<sup>(21,22)</sup> La mayoría de los modelos señalan que la duración media de COVID-19 de 12 días aumenta 10 veces el riesgo de desarrollo de síndrome del intestino irritable postinfeccioso.<sup>(23)</sup>

## Tratamiento

En la actualidad no hay tratamiento farmacológico específico para la diarrea en estos pacientes. La piedra angular descansa en tratamientos personalizados, donde se oriente hacia un apoyo nutricional, corrección o prevención de alteraciones hídricas y electrolíticas, con equipos multidisciplinarios y medicina de rehabilitación como parte fundamental. El uso de medicamentos antidiarreicos no ha mostrado eficacia, por lo que no se recomienda.<sup>(5)</sup> Algunos autores plantean que, si se descarta la infección por *Clostridium difficile* y no existe sangre en heces, puede considerarse su uso.<sup>(24)</sup>

Cuando se inicia el tratamiento antiviral, en la mayoría de los pacientes la diarrea mejora o desaparece durante el episodio agudo de COVID-19.<sup>(2,5)</sup>

Teniendo en cuenta la importante implicación que se ha atribuido a la disbiosis, las posibles opciones de tratamiento pueden incluir a los probióticos. La utilidad de estos radica en la producción de metabolitos antivirales, así como en el apoyo de la inmunidad adaptativa. La literatura reporta escenarios donde se han incluido en los protocolos de tratamiento, como en el caso de la Comisión Nacional de Salud de China, que recomendó el uso de probióticos para el tratamiento de pacientes con COVID-19 grave, para preservar el equilibrio intestinal y prevenir infecciones bacterianas secundarias.<sup>(25)</sup> Otros investigadores sugieren que, para una inmunomodulación adecuada, se debe considerar un suplemento de prebióticos, probióticos, posbióticos, polifenoles y zinc, que sean capaces de restaurar la inmunidad innata y adaptativa, ya que la hiponutrición agrava la inmunidad deteriorada en la COVID-19.<sup>(26)</sup>

Novedades en el tratamiento de la diarrea en pacientes con COVID-19: trasplante de microbiota fecal

Se reportan algunos estudios<sup>(27,28)</sup> de pacientes pos-COVID-19 con diarrea que han sido tratados con trasplante de microbiota fecal (TMF), experimentando una mejoría significativa de sus síntomas. Estos ensayos parten de la determinación de la composición del microbioma intestinal de los pacientes con COVID-19 dados de alta, lo cual difiere de la población general, tanto a nivel de filo como de género,



caracterizándose por una menor proporción de firmicutes (41,0 %) y actinobacteria (4,0 %), y mayor proporción de bacteroidetes (42,9 %) y proteobacterias (9,2 %). EL TMF puede restaurar parcialmente la disbiosis intestinal, aumentando la abundancia relativa de actinobacteria (15,0 %) y reduciendo proteobacteria (2,8 %) a nivel de filo, y a nivel de género, aumentando *Bifidobacterium* y *Faecalibacterium*.

## EII y COVID-19

En este grupo de pacientes, el intestino inflamado provee una sobreexpresión de la ECA2 y, como consecuencia, mayor riesgo de ingreso del virus al organismo. Inicialmente, se planteó la hipótesis de que estarían en riesgo de desarrollar COVID-19 con mayor impacto en su sistema digestivo; sin embargo, la evidencia científica no ha confirmado esta premisa, estableciendo una paradoja, lo cual ha sido explicado por la presencia de dos tipos de receptores ECA2: uno soluble y otro transmembrana. Este último sería el que permitiría el paso del virus al interior de la célula intestinal. Por estudios *in vitro* se ha demostrado que el receptor soluble puede unirse al SARS-CoV-2 de manera competitiva, así evita la unión al receptor ECA2 transmembrana y contribuye a limitar la infección por el nuevo coronavirus en pacientes con el intestino inflamado, como ocurre en las EII.<sup>(2,4)</sup>

Se han elaborado varios protocolos de manejo y tratamiento para los pacientes con EII y COVID-19, los cuales han sufrido variaciones en dependencia de los resultados de los estudios y las estadísticas acumulativas publicadas internacionalmente. En un inicio, en Cuba se recomendó enmarcar el manejo de estos pacientes en tres grupos fundamentales:<sup>(29)</sup> paciente con EII sin estar infectado con SARS-CoV-2, paciente con EII infectado con SARS-CoV-2 pero sin manifestaciones clínicas, y paciente con EII que presenta COVID-19 con o sin inflamación intestinal activa u otros síntomas digestivos.

Hasta la fecha, no hay evidencia de que la EII en sí misma aumente el riesgo de infección por SARS-CoV-2. Tampoco hay evidencia de que la EII esté implicada en el agravamiento de los síntomas de COVID-19. El grupo de trabajo COVID-19 European Crohn's and Colitis Organization recomienda que los médicos traten a los pacientes con EII como lo hacían antes de la pandemia. Los pacientes con EII, a menudo, reciben tratamiento inmunorregulador, como esteroides, inmunomoduladores y biológicos. Hasta el momento, se cree que los medicamentos utilizados para tratar la EII no tienen ningún efecto sobre la infectividad del SARS-CoV-2 o el agravamiento de la COVID-19, excepto los esteroides sistémicos de dosis alta.<sup>(30)</sup>

## CONCLUSIONES

La diarrea es un síntoma frecuente en los pacientes con COVID-19 y también forma parte de los síntomas digestivos descritos en el síndrome pos-COVID, con una proporción considerable. Es causada por múltiples mecanismos etiopatogénicos, cuyas características y tratamiento son de importancia en el manejo de estos pacientes.





## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pan L, Mu M, Yang P, et al. Clinical characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: A descriptive, cross-sectional, multicenter study. *Am J Gastroenterol*. 2020; 115(5):766-73. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000620.
2. Infante Velázquez M. Implicaciones de la infección por el nuevo coronavirus SARS-Cov-2 para el sistema digestivo. *Arch Cubanos Gastroenterol [Internet]*. 2020 [citado 14/04/2021]; 1(2). Disponible en: <https://revgastro.sld.cu/index.php/gast/article/view/38>
3. World Health Organization. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus, 6 October 2021 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2021 [citado 14/01/2022]. Disponible en: [https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post\\_COVID-19\\_condition-Clinical\\_case\\_definition-2021.1](https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1)
4. Norsa L, Indriolo A, Sansotta N, et al. Uneventful Course in Patients with Inflammatory Bowel Disease during the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Outbreak in Northern Italy. *Gastroenterology*. 2020; 159(1):371-2. Citado en PubMed; PMID: 32247695.
5. D'Amico F, Baumgart DC, Danese S, et al. Diarrhea during COVID-19 infection: Pathogenesis, Epidemiology, Prevention, and Management. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020; 18(8):1663-72. Citado en PubMed; PMID: 32278065.
6. Mönkemüller K, Fry L, Rickes S. COVID-19, coronavirus, SARS-CoV-2 and the small bowel. *Rev Esp Enferm Dig*. 2020; 112(5):383-8. Citado en PubMed; PMID: 32343593.
7. Penninger JM, Grant MB, Sung JJY. The Role of Angiotensin Converting Enzyme 2 in Modulating Gut Microbiota, Intestinal Inflammation, and Coronavirus Infection. *Gastroenterology*. 2021; 160(1):39-46. Citado en PubMed; PMID: 33130103.
8. Gu S, Chen Y, Wu Z, et al. Alterations of the Gut Microbiota in Patients With Coronavirus Disease 2019 or H1N1 Influenza. *Clin Infect Dis [Internet]*. 2020 [citado 19/04/2021]; 71(10):2669-78. Disponible en: <https://academic.oup.com/cid/article/71/10/2669/5851452?login=false>
9. Castañeda Guillot C. Microbiota intestinal y salud infantil. *Rev Cubana Pediatr [Internet]*. 2018 [citado 19/04/2021]; 90(1):94-110. Disponible en: <http://www.revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/320/176>
10. Patel P, Roper J. Gut Microbiome Composition is associated with COVID-19 Disease Severity. *Gastroenterology [Internet]*. 2021 [citado 15/10/2021]; 161(2):722-4. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8116123/>
11. Azkur AK, Akdis M, Azkur D, et al. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy*. 2020; 75(7):1564-81. Citado en PubMed; PMID: 32396996.



12. Castañeda Guillot C. Microbiota pulmonar y el eje intestino-pulmón. Rev Cubana Pediatr [Internet]. 2021 [citado 12/01/2022];93(4). Disponible en: <http://www.revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/1403>
13. Ha S, Jin B, Clemmensen B, et al. Serotonin is elevated in COVID-19-associated diarrhoea. Gut. 2021;70(10):2015-7. Citado en PubMed; PMID: 33402416.
14. Xu J, Wu Z, Zhang M, et al. The Role of the Gastrointestinal System in Neuroinvasion by SARS-CoV-2. Front Neurosci. 2021;15. DOI: 10.3389/fnins.2021.694446.
15. Margolis KG, Cryan JF, Mayer EA. The Microbiota-Gut-Brain Axis: From Motility to Mood. Gastroenterology. 2021;160(5):1486-501. Citado en PubMed; PMID: 33493503.
16. Marasco G, Lenti MV, Cremon C, et al. Implications of SARS-CoV-2 infection for neurogastroenterology. Neurogastroenterol Motil. 2021;33(3):e14104. Citado en PubMed; PMID: 33591607.
17. Perisetti A, Gajendran M, Goyal H. Putative Mechanisms of Diarrhea in COVID-19. Clin Gastroenterol Hepatol. 2020;18(13):3054-5. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.06.008.
18. Rizvi A, Patel Z, Liu Y, et al. Gastrointestinal Sequelae 3 and 6 Months After Hospitalization for Coronavirus Disease 2019. Clin Gastroenterol Hepatol. 2021;19(11):2438-40. Citado en PubMed; PMID: 34217880.
19. Yeoh YK, Zuo T, Lui GC, et al. Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19. Gut. 2021;70(4):698-706. Citado en PubMed; PMID: 33431578.
20. Chen Y, Gu S, Chen Y, et al. Six-month follow-up of gut microbiota richness in patients with COVID-19. Gut. 2022;71(1):222-5. Citado en PubMed; PMID: 33833065.
21. Johnson DA. Post-COVID-19 GI Symptoms: Are We in for the Long Haul? [Internet]. New York: Medscape; 2021 [citado 12/10/2021]. Disponible en: <https://www.medscape.com/viewarticle/950733>
22. Klem F, Wadhwa A, Prokop LJ, et al. Prevalence, Risk Factors, and Outcomes of Irritable Bowel Syndrome After Infectious Enteritis: A Systematic Review and Meta-analysis. Gastroenterology. 2017;152(5):1042-54. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.12.039.
23. Noviello D, Costantino A, Muscatello A, et al. 782 Persistent Gastrointestinal Symptoms and Chronic Fatigue after SARS-COV-2 infection. Gastroenterology [Internet]. 2021 [citado 12/10/2021];160(6):S-158. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8108222/>
24. Vespa E, Pugliese N, Colapietro F, et al. Stay (GI) Healthy: COVID-19 and Gastrointestinal Manifestations. Tech Innov Gastrointest Endosc. 2021;23(2):179-89. DOI: 10.1016/j.tige.2021.01.006.



25. Gao QY, Chen YX, Fang JY. 2019 Novel coronavirus infection and gastrointestinal tract. *J Dig Dis*. 2020;21(3):125-6. Citado en PubMed; PMID: 32096611.
26. Di Renzo L, Merra G, Esposito E, et al. Are probiotics effective adjuvant therapeutic choice in patients with COVID-19? *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(8):4062-3. DOI: 10.26355/eurev\_202004\_20977.
27. Biliński J, Winter K, Jasiński M, et al. Rapid resolution of COVID-19 after faecal microbiota transplantation. *Gut* [Internet]. 2022 [citado 02/05/2022];71(1):230-2. Disponible en: [https://gut.bmj.com/content/71/1/230?fbclid=IwAR38LOPiG\\_yGb7GstGu\\_Ar3guAsjOuz\\_uqBnGhE\\_5lam8sJtqECOEdcZA1GQ](https://gut.bmj.com/content/71/1/230?fbclid=IwAR38LOPiG_yGb7GstGu_Ar3guAsjOuz_uqBnGhE_5lam8sJtqECOEdcZA1GQ)
28. Liu F, Ye S, Zhu X, et al. Gastrointestinal disturbance and effect of fecal microbiota transplantation in discharged COVID-19 patients. *J Med Case Reports* [Internet]. 2021 [citado 12/10/2021];15(60). Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13256-020-02583-7>
29. Samada Suárez M, Chao González L. Enfermedad inflamatoria intestinal y la COVID 19. *Boletín Científico del Cimeq* [Internet]. 2020 [citado 25/04/2021];1(11):4-5. Disponible en: <https://instituciones.sld.cu/bolcimeq/2020/06/01/enfermedad-inflamatoria-intestinal-y-la-covid-19/>
30. Hisamatsu T. Management of inflammatory bowel disease during the COVID-19 pandemic. *Immunol Med* [Internet]. 2021 [citado 12/10/2021];45(3):128-35. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/25785826.2021.1978205>

### Conflicto de intereses

Las autoras declaran que no existe conflicto de intereses.

### CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Hernández-Ortega A, Ávalos-García R, Umpiérrez-García I. Diarrea en pacientes con COVID-19 y en el síndrome pos-COVID *Rev Méd Electrón* [Internet]. 2023 May.-Jun. [citado: fecha de acceso];45(3). Disponible en: <http://www.revmedicaelectronica.sld.cu/index.php/rme/article/view/4832/5624>

