

# SÍNDROME DIARREICO

Rosa González ME, Vallejo Hernández R, Gómez González del Tánago P, López Llerena A, Gómez Gómez-Macaraque E, Panadero Carlavilla FJ.

*La diarrea se define como cualquier variación de las características de las deposiciones, respecto al hábito deposicional previo del paciente, tanto un aumento del volumen o de la frecuencia de las heces, como a una disminución de su consistencia, estableciendo de manera arbitraria las 3 semanas como el límite entre la diarrea aguda y la crónica. Es un problema común tanto en las consultas de atención primaria, como en el ámbito hospitalario, para realizar un buen diagnóstico diferencial de este síndrome es necesario conocer no solo las causas más frecuentes, sino otras, cuyo descubrimiento puede modificar la calidad de vida del paciente, así como las claves que ayudan a diferenciar el origen orgánico o funcional y el protocolo a seguir, en función de la orientación inicial proporcionada por una historia y examen físico minuciosos.*

Debemos ser capaces de diferenciar la diarrea de la pseudodiarrea, ya que en ésta última existe un aumento de la frecuencia pero con heces sólidas, no pudiendo por tanto hablar de diarrea en sentido estricto. En la literatura médica hasta el momento se definía diarrea por el peso de las heces (mayor de 200 g/día), sin embargo, esta definición no tiene en cuenta que personas con una elevada ingesta de fibra insoluble pueden presentar un peso de la deposición elevado de forma habitual (de 300 g/día), pero con una consistencia normal. Por el contrario, algunos sujetos que consultan por diarrea presentan un peso normal de las heces, pero de consistencia líquida. Por tanto actualmente se acepta como diarrea cualquier variación significativa de las características de las deposiciones, respecto al hábito deposicional previo, tanto en lo que se refiere a un aumento del volumen o de la frecuencia de las heces, como a una disminución de su consistencia.

## DIARREA AGUDA. DEFINICIÓN Y ETIOPATOGENIA

La diarrea aguda infecciosa es un síndrome caracterizado por la inflamación o disfunción del intestino producida por un microorganismo o sus toxinas, que aparece en una persona hasta ese momento asintomática. De manera arbitraria se establece una duración menor de 3 semanas para ser considerada aguda. Clínicamente se caracteriza por la aparición de 3 o más deposiciones diarias, acompañada de otros síntomas como sensación nauseosa, vómitos, dolor abdominal y fiebre. La forma de adquisición suele ser por contagio de persona a persona o más frecuentemente por la ingesta de alimentos o agua contaminada, y en la mayoría de los casos el cuadro clínico cede espontáneamente en el transcurso de varios días.

Básicamente se considera que existen cuatro mecanismos implicados en la fisiopatología de la diarrea:

- 1) aumento de la osmolaridad del contenido luminal (diarrea osmótica)
- 2) disminución de la absorción o aumento en la secreción intestinal (diarrea secretora)
- 3) alteraciones en la motilidad
- 4) exudación de sangre, moco y proteínas (diarrea inflamatoria).

La mayoría de las infecciones del tracto gastrointestinal van a causar diarrea por un mecanismo secretor (bacterias enterotoxígenas) o inflamatorio (bacterias enteroinvasivas, Entamoeba histolytica). Las toxinas bacterianas se pueden clasificar en citotónicas (Vibrio, E. coli enterotoxigénico, etc.) y citotóxicas (Shigella, E. coli enterohemorrágico, etc.). Las primeras aumentan la secreción intestinal por activación de enzimas intracelulares (como la adenilatociclasa) sin producir daño en la superficie epitelial, mientras que las segundas inducen la secreción por daño directo sobre el enterocito. En ocasiones, puede existir una diarrea osmótica en relación con una malabsorción de disacáridos como consecuencia de una afectación de las vellosidades intestinales (Giardia lamblia, virus)

	Diarrea acuosa	Diarrea inflamatoria
Porcentaje de pacientes	90	5-10
Heces:		
Apariencia/Volumen	Acuosa / Aumentado: +++/+++	Sanguinolenta / Aumentado: +/++
Nº deposiciones/día	<10	>10
Sustancias reductoras	0 a ++++	0
pH	5-7,5	6-7
Células polimorfonucleares fecales	Ninguno-pocos	Muchos
Mecanismos	Disminución de absorción (mediada por toxinas)	Invasión de la mucosa
Complicaciones:	Deshidratación: puede ser severa. Acidosis, shock, desequilibrio de electrolitos	Deshidratación: leve. Tenesmo, prolapso rectal, convulsiones
Etiología	<i>Vibrio cholerae</i>	<i>Shigella</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Yersinia</i>
	<i>E. coli</i> enterotoxigénico (ETEC)	<i>Campylobacter</i> , <i>C. difficile</i> citotoxigénico
	<i>E. coli</i> enteropatogénico (EPEC)	<i>E. coli</i> enterohemorrágico (EHEC)
	Rotavirus	<i>E. coli</i> enteroinvasivo (EIEC)
	Norovirus	<i>E. coli</i> enteroagregativo (ECEA)

Es imprescindible evaluar su gravedad, la cual depende fundamentalmente de dos factores: la virulencia del agente patógeno y el estado inmunitario del paciente. Debemos distinguir la diarrea inducida por agentes enterotoxígenos, de aquella producida por gérmenes enteroinvasivos. Los primeros provocan pérdidas importantes de agua y electrolitos con deshidratación, en tanto que los segundos conducen a un estado inflamatorio de la mucosa con exudación de moco, sangre y proteínas, así como presencia de leucocitos polimorfonucleares en las heces. En relación con el segundo punto, las edades extremas de la vida, la existencia de algún estado de inmunosupresión o enfermedades crónicas graves agravan el pronóstico de la diarrea. Aquellos pacientes portadores de una prótesis valvular constituyen también un grupo de riesgo ya que la bacteriemia puede aumentar el riesgo de endocarditis

## PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

En todos los pacientes que requieren una valoración médica debe realizarse algunas determinaciones analíticas elementales, incluyendo un hemograma completo y bioquímica, con determinación de iones, función renal, perfil hepático y coagulación en los casos que presentan signos de toxicidad o bacteriemia persistente, para detectar precozmente una coagulopatía de consumo asociada. Deben complementarse con una investigación de leucocitos (o de lactoferrina fecal) y sangre oculta en las heces. Son necesarios, al menos, tres leucocitos por campo para que el examen sea positivo. En este caso, puede etiquetarse como diarrea inflamatoria y su ubicación más probable será el colon. Por el contrario, un resultado negativo sugiere que nos hallamos ante una diarrea no inflamatoria, de probable ubicación en el intestino delgado. En casos de salmonelosis, infección por *Yersinia*, *Vibrio parahemolítico* o *Clostridium difficile*, la presencia de leucocitos en heces es variable, dependiendo de la virulencia de la cepa y de la mayor o menor afectación cólica. Otras bacterias, como *Shigella* y *Escherichia coli* enterohemorrágico pueden cursar inicialmente sin leucocitos en las heces. Por lo tanto, un resultado positivo establece de forma concluyente el carácter inflamatorio del proceso, pero la negatividad del test no lo excluye de forma fehaciente.

La utilización sistemática del coprocultivo ha sido cuestionada, debido fundamentalmente al carácter autolimitado de muchos episodios de diarrea y al coste del procedimiento. Siendo, necesario restringir su solicitud a aquellos casos donde el resultado tiene más posibilidades de ser positivo, influyendo con ello en la toma de decisiones respecto a la terapia a seguir:

- Diarrea de más de tres días de evolución con leucocitos positivos en las heces.
- Criterios de diarrea grave y presencia de células inflamatorias en heces, con independencia del tiempo de evolución.
- Pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal en quienes resulta esencial la distinción entre un brote o una sobreinfección bacteriana.

- Pacientes con evidencia o sospecha elevada de sida u homosexualidad.
- Manipuladores de alimentos que requieren la confirmación de un cultivo negativo antes de reincorporarse al trabajo.

La investigación de parásitos requiere ser llevada a cabo al menos en tres muestras tomadas en días distintos dado que su emisión suele ser intermitente. Son indicaciones claras de *parasitocultivo*:

- Diarrea que se prolonga durante más de 14 días.
- Antecedente de viaje a un país tropical (*Entamoeba histolytica*) o a Rusia y Nepal (*Giardia*, *Cryptosporidium* y *Ciclospora*).
- Paciente homosexual (*Giardia*, *Entamoeba histolytica*) o afectado por el sida (*Cryptosporidium*, *Microsporidium*).
- Diarrea prolongada en niños de guarderías (*Giardia*, *Cryptosporidium*).
- Diarrea mucosanguinolenta con leucocitos escasos o ausentes en las heces (*Entamoeba histolytica*).
- Brote epidémico que se ha transmitido por aguas sin higienizar (*Giardia*, *Cryptosporidium*).

La exploración endoscópica del intestino grueso, generalmente combinada con la biopsia para cultivo y/o estudio histológico, es un procedimiento útil en aquellos pacientes con clínica de proctitis (tenesmo, dolor rectal, presencia de moco y pus en la deposición). Para establecer un diagnóstico diferencial con otras entidades que cursan con diarrea inflamatoria, como la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa o la colitis isquémica. Aun así hemos de asumir que hasta en un 40% de los casos, no llega a obtenerse un diagnóstico etiológico.

### **DIARREA DEL VIAJERO**

Su prevalencia en turistas del mundo occidental que viajan por áreas subdesarrolladas o en vías de desarrollo se cifra en alrededor del 40%. En general, es un proceso leve y autolimitado, pero puede tener ciertas consecuencias en pacientes con enfermedades de base. La mayoría son producidos por cepas de *E. coli*, especialmente enterotoxígenas, también las bacterias del género de *Salmonella* y *Shigella* y parásitos como *Giardia lamblia* y *Entamoeba histolytica*. En todos los casos, la transmisión es fecal oral, a través de alimentos o bebidas contaminadas. La diarrea puede aparecer desde varios días después de haber llegado a la zona, hasta incluso después del regreso al país de origen.

Dado que la mayoría de los episodios se resuelven de un modo espontáneo, no se requiere un tratamiento específico. El tratamiento antibiótico con quinolonas o azitromicina ha demostrado acortar la duración de los síntomas cuando éste se administra en las primeras 24 h. Sin embargo, solamente se debe emplear en aquellos casos de afectación más grave (más de 4 deposiciones/día, o bien fiebre o presencia de moco, sangre y pus en las heces) o cuando existe una enfermedad sistémica de base. Rifaximina ha demostrado ser eficaz en la diarrea acuosa no disenteriforme (90% de los casos de diarrea del viajero).

### **CLOSTRIDIUM DIFFICILE Y DIARREA RELACIONADA CON ANTIBIÓTICOS (DRA)**

En el 5% de los pacientes tratados con antibióticos, fundamentalmente cefalosporinas, clindamicina y ampicilina aparece diarrea como efecto secundario. Los mecanismos son diversos y no siempre guardan relación con la proliferación de *Clostridium difficile*. Éste es un bacilo anaerobio, presente en menos del 3% de los sujetos sanos, que llega a identificarse en el 10% de los casos de DRA registrados en la comunidad y en el 60% de los ocurridos en pacientes hospitalizados.

El diagnóstico debería sospecharse ante cualquier paciente que desarrolle diarrea durante el curso de un tratamiento antibiótico o en las 6-8 semanas siguientes a su interrupción y puede ser confirmado mediante la investigación de la toxina de *C. difficile* en las heces (80-95% sensibilidad; 99% especificidad). La colonoscopia debe reservarse para los casos dudosos o que requieren un diagnóstico rápido debido a su condición de gravedad. La mucosa suele mostrar un aspecto eritematoso, granular y friable con ulceración y pseudomembranas típicas.

El metronidazol y la vancomicina, en los casos en que el primero fracasa, administrados por vía oral constituyen el tratamiento de elección.

### **ESCHERICHIA COLI O157/H7**

El serotipo O157/H7 del *E. coli* enterohemorrágico (productor de toxina *Sig<sub>H</sub>*) es una causa frecuente de casos

epidémicos y esporádicos de diarrea infecciosa y representa un serio problema de salud pública debido a las complicaciones, a veces letales, que conlleva. La mayoría de los brotes se relacionan con el consumo de carne de ternera poco cocinada, así como leche, frutas, hortalizas y agua contaminada.

Dos hechos deben despertar la sospecha clínica: la ausencia de fiebre y el predominio de sangre en las heces (E-coli O157/H7 es la causa más frecuente de diarrea con sangre de origen infeccioso). Entre un 5%-15% desarrollan un síndrome urémico- hemolítico, caracterizado por la triada: anemia microangiopática, fallo renal (50% requieren diálisis) y trombocitopenia. Su mortalidad es del 5%.

## TRATAMIENTO

El tratamiento común a todos los episodios de diarrea, es la reposición hidroelectrolítica. Si el enfermo muestra moderados signos de deshidratación (hipotensión ortostática o taquicardia en decúbito) debe recurrirse a soluciones para la rehidratación oral (SRO), elaboradas según las recomendaciones de la OMS: 3,5 g de ClNa; 2,5 g de CO<sub>3</sub>HNa; 1,5 g de ClK y 20 g de glucosa (o 40 g de sacarosa), procediendo a la disolución de todo ello en 1 litro de agua. En caso de presentar vómitos e intolerancia oral se utilizara la ruta intravenosa para rehidratar

En la medida en que el enfermo mejore, puede iniciarse paulatinamente una dieta a base de alimentos blandos y astringentes (arroz, jamón cocido, carne de pollo o pescado blanco al vapor, patata y manzana cocida, pan tostado), incorporando posteriormente proteínas y finalmente grasas. Como es obvio, deben evitarse aquellas bebidas que pueden agravar la diarrea, como el alcohol y los productos que contienen sorbitol, así como los alimentos ricos en fibra. La leche y otros productos lácteos, a excepción del yogur, también deben evitarse dado que tanto los virus como ciertas bacterias suelen provocar un déficit transitorio de lactasa en el intestino.

Los antidiarreicos, como la loperamida, difenoxilato y codeína, suelen disminuir el número de deposiciones y limitan las pérdidas acuosas y electrolíticas. Estos fármacos ejercen su acción reduciendo la motilidad y enlenteciendo el tránsito intestinal, aunque tienen también una mínima acción reduciendo la secreción intestinal. Existe controversia sobre el papel que una inhibición profunda de la motilidad pudiera desempeñar en la patogénesis del megacolon tóxico, de ahí que deban ser utilizados con precaución o incluso no emplearse en los casos de diarrea inflamatoria.

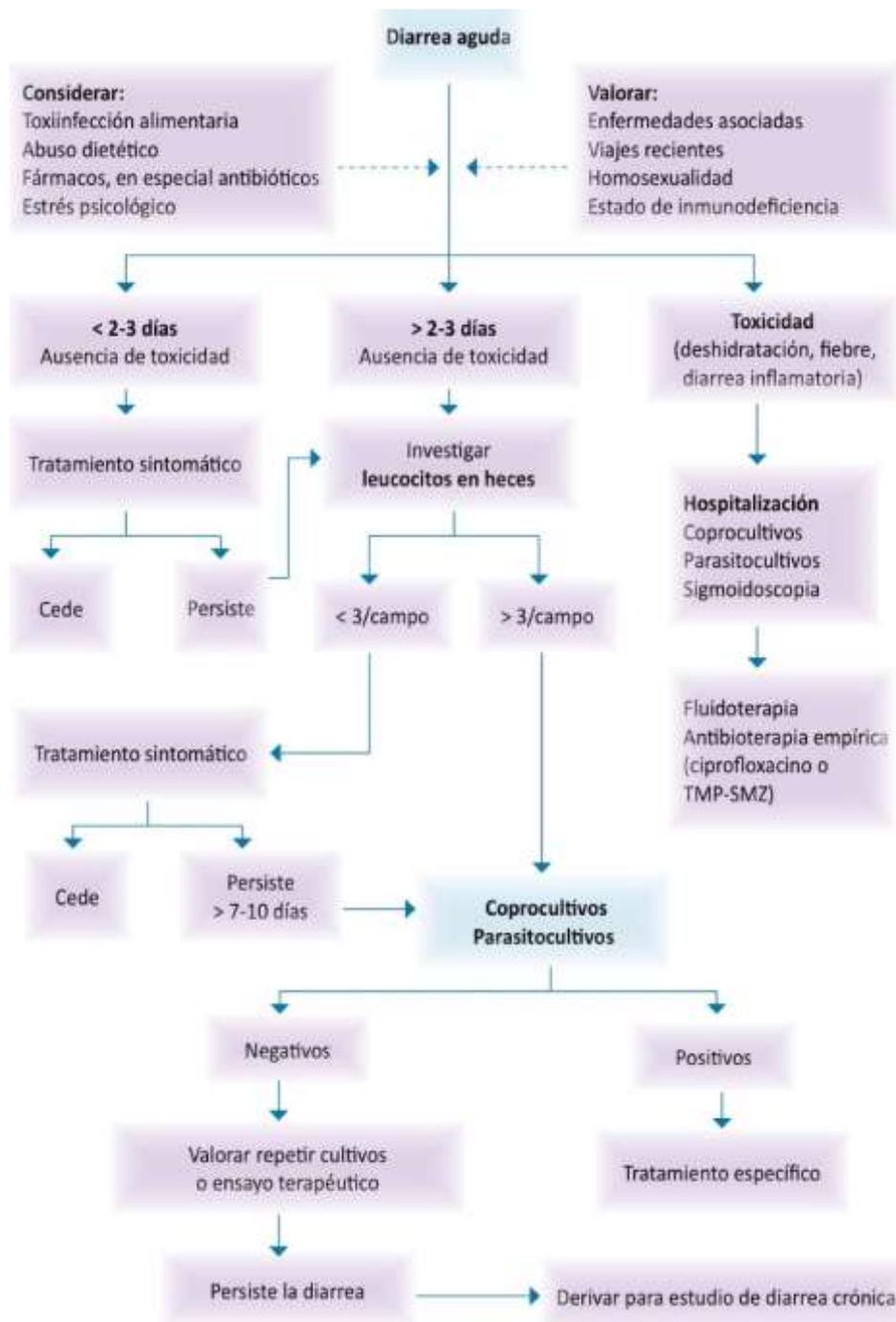
Otros fármacos con potencial antidiarreico son el subsalicilato de bismuto y el racecadotril. El primero tiene un efecto antibacteriano directo, estimula la reabsorción de sodio y agua y fija enterotoxinas bacterianas. El racecadotril actúa inhibiendo la encefalinasa intestinal, reduciendo la secreción de agua y electrolitos a la luz intestinal, por lo que tiene su utilidad en el tratamiento de la diarrea aguda acuosa o secretora.

El tratamiento antibiótico en la diarrea infecciosa es controvertido, pues la mayoría de estos episodios van a ser leves y autolimitados en el tiempo. Además, el uso de antibióticos puede retrasar la eliminación de la salmonela en heces, favorecer el desarrollo de resistencias bacterianas, alteraciones en la microbiota intestinal, y aumentar el riesgo de desarrollar un síndrome hemolítico urémico en pacientes infectados por el serotipo O157 del E. coli enterohemorrágico.

La indicación de iniciar tratamiento antibiótico en una diarrea aguda depende del microorganismo responsable y el tipo de paciente; aunque determinadas circunstancias son subsidiarias de tratamiento antibiótico independientemente del agente causal:

- 1) diarrea aguda con criterios de gravedad
- 2) edades extremas (lactantes o ancianos)
- 3) inmunosupresión o enfermedad crónica grave
- 4) prótesis valvular cardiaca
- 5) anemia hemolítica.

El empleo de probióticos del género *Lactobacillus* podría acortar la duración de la diarrea. Sin embargo, no está claro si estos escasos beneficios justifican el uso rutinario de los mismos en una patología que en la mayoría de los casos cede espontáneamente en 2-3 días.



## DIARREA CRÓNICA

A diferencia de la diarrea aguda que puede entenderse como una respuesta protectora frente a una variedad de agresiones intestinales (agentes infecciosos, toxinas, etc.), la diarrea crónica es siempre inadecuada y perjudicial. En general, implica la existencia de una alteración en el transporte de agua en el intestino que está regulado por mecanismos muy precisos que contribuyen a mantener el equilibrio hídrico en una amplia gama de condiciones fisiológicas.

Normalmente, el intestino delgado y el colon absorben el 99% del líquido procedente no solo de la ingesta, sino de las secreciones endógenas salivares, gástricas, hepatobiliares y pancreáticas. Todo ello supone unos 10 litros de fluido al día. La reducción de la absorción de agua en tan solo un 1% de este volumen total, puede ser causa de diarrea.

Normalmente, en el intestino se produce tanto absorción como secreción de agua, aunque la primera es superior. La diarrea puede surgir tanto por una disminución de la absorción, como por un aumento de la secreción. Este tipo de diarrea debida a la alteración del transporte epitelial de electrolitos y agua se conoce

como diarrea secretora, aunque normalmente es debida a una disminución de la absorción

La otra causa principal de diarrea es la ingesta de sustancias no absorbibles y osmóticamente activas que retienen fluido dentro de la luz intestinal, reduciendo con ello la absorción de agua, este tipo de diarrea se denomina diarrea osmótica. La característica esencial de esta es que desaparece con el ayuno o al evitar la ingesta de la sustancia que la provoca.

Es necesario realizar una anamnesis rigurosa y sistematizada teniendo en cuenta los siguientes aspectos:

1. Frecuencia de las deposiciones
2. Características de las heces
3. Tiempo de evolución
4. Modo de comienzo
5. Curso de la diarrea
6. Síntomas asociados
7. Factores epidemiológicos
8. Relación de las deposiciones con la ingesta, el ayuno y el sueño
9. Otras: cirugía gastrointestinal previa, Post-Radioterapia o Enfermedades endocrinometabólicas

### **EXPLORACIÓN FÍSICA Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL**

La exploración física proporciona datos importantes para el diagnóstico, debe realizarse una evaluación general del estado de hidratación (turgencia de la piel, sequedad de mucosa oral, turgencia ocular, etc) y nutrición. La hipotensión ortostática es un rasgo de neuropatía autónoma, a menudo asociada a diabetes mellitus de larga evolución. La exploración del tiroides puede descubrir un bocio que podría estar implicado en la patogénesis de la diarrea tanto si es hiper como hipofuncionante. La presencia de adenopatías múltiples asociada a diarrea y artropatía debe sugerir enfermedad de Whipple. Algunos hallazgos como la presencia de flushing obligan a considerar la posibilidad de un tumor carcinoide, un carcinoma medular del tiroides o un vipoma. Otros hallazgos como el eritema necrolítico migratorio deben sugerir que la diarrea tiene su origen en un glucagonoma. El descubrimiento de aftas bucales, epiescleritis, eritema nodoso o pioderma gangrenoso debe hacernos pensar en una enfermedad inflamatoria intestinal (EII). La urticaria pigmentosa es característica de la mastocitosis.

#### **Enfermedad celiaca**

Deben determinarse anticuerpos antiendomiso (AAE) y antitransglutaminasa tisular (Ac t-TG) séricos junto con la dosificación de inmunoglobulina A (IgA) para descartar enfermedad celiaca. Los valores séricos de AAE y Ac t-TG tienen una sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de enfermedad celiaca con atrofia completa (grado IIIc de la clasificación de Marsh) cercanos al 95%. En sujetos con déficit selectivo de IgA hay que determinar los anticuerpos de tipo IgG. Sin embargo, hay que tener en cuenta que en las formas histológicamente menos graves, los porcentajes de positividad de los autoanticuerpos específicos oscila entre el 30-70% dependiendo de la gravedad de la lesión. Por tanto, si existe un alto índice de sospecha deben realizarse biopsias endoscópicas del duodeno (con cuatro muestras, pues la lesión puede ser parcheada), independientemente del resultado de los marcadores serológicos. La positividad del estudio genético HLA-DQ2/HLA-DQ8 junto con una lesión compatible apoya fuertemente el diagnóstico de una enteropatía sensible al gluten. El diagnóstico de certeza se establece después de comprobar la respuesta clínica y serológica o histológica a la dieta sin gluten

#### **Colitis microscópica**

Afecta a pacientes de cualquier edad, aunque es mucho más frecuente en pacientes de más de 50 años. La clínica es, en general, superponible a una diarrea funcional o a un SII y la analítica suele ser normal

Para su diagnóstico se aconseja realizar una colonoscopia total con toma de biopsias escalonadas de la mucosa macroscópicamente normal. Ello permite establecer el diagnóstico de una colitis microscópica (colágena o linfocítica)

#### **Malabsorción idiopática de ácidos biliares**

El diagnóstico se realiza mediante la prueba de retención abdominal de <sup>75</sup>Se-homotaurocolato (SeHCAT) .

También puede observarse malabsorción de ácidos biliares como causa de diarrea tras la colecistectomía (MAB tipo III). En ambos casos, la diarrea mejora ostensiblemente con la administración de colestiramina. La respuesta a este fármaco es tan espectacular, que se ha considerado que una prueba terapéutica con colestiramina puede ser una alternativa para realizar el diagnóstico cuando no se dispone del test de SeHCAT.

### **Malabsorción de azúcares**

La malabsorción de azúcares de la dieta como la lactosa, la fructosa y el sorbitol es relativamente frecuente, y puede considerarse como fisiológica en la población adulta sana. En estos individuos no suele asociarse a síntomas importantes de intolerancia. Sin embargo, la malabsorción de azúcares puede acompañarse de síntomas de intolerancia en forma de diarrea, meteorismo o dolor abdominal. El diagnóstico es sencillo y se realiza mediante la prueba del aliento de hidrógeno, que es una exploración simple, no invasiva y muy económica.

### **Diarrea inflamatoria**

El enfermo suele referir heces líquidas o semilíquidas, escasas en volumen, con moco, sangre y pus. A menudo el enfermo presenta urgencia por la defecación, tenesmo y dolor en hipogastrio. No es infrecuente que aparezca fiebre y el examen de las heces puede mostrar leucocitos abundantes. En la mayoría de estos casos el origen de la diarrea se halla en el colon y la íleocolonoscopia es la prueba de elección. Ésta puede proporcionar evidencias en favor de una EII, cáncer, colitis por radiación o colitis isquémica. Los enfermos con EII suelen presentar además marcadores biológicos de inflamación elevados (VSG, proteína C reactiva, fibrinógeno). No puede olvidarse que algunos gérmenes enteroinvasivos pueden ulcerar la mucosa provocando síntomas indistinguibles de los de la una EII. Éstos deben ser descartados mediante los estudios bacteriológicos correspondientes. Si el diagnóstico es concordante con EII, el estudio debe completarse con un tránsito baritado del intestino delgado y en algunas ocasiones con una TAC del abdomen. La colonoscopia es la prueba de elección en los pacientes de más de 40 años que debutan con un cuadro de diarrea crónica, para descartar la existencia de una neoplasia de colon, especialmente si existen antecedentes familiares de cáncer colorrectal

### **Malabsorción / maldigestión**

Es útil separar el término de maldigestión del de malabsorción. Se entiende por maldigestión la alteración en la hidrólisis de los nutrientes. En cambio, malabsorción se refiere, a la alteración en la absorción mucosa de los nutrientes. El cuadro clínico clásico de malabsorción lo presenta el paciente con deposiciones voluminosas, líquidas o pastosas y brillantes, generalmente acompañadas de dolor cólico periumbilical y pérdida ponderal progresiva, además de flatulencia, borborigmos y ruidos hidroaéreos, así como deposiciones "explosivas". Ante una situación de este tipo, debe plantearse la posibilidad de una esteatorrea de origen pancreático, en el contexto de un abuso crónico de alcohol, o de una enfermedad que lesiona la mucosa intestinal y compromete la absorción de los nutrientes.

En el primer caso, el diagnóstico puede confirmarse mediante pruebas de imagen como la TAC abdominal o la resonancia del páncreas que pueden mostrar los hallazgos característicos de una pancreatitis crónica, así como pruebas dirigidas a explorar la función exocrina del páncreas. En el segundo caso debe plantearse una gastroscopia con biopsias de la 2a-3a porción duodenal para excluir cualquier enteropatía causante de malabsorción.

La lista de enfermedades causantes de malabsorción por afectación de la mucosa es extensa e incluye celiaquía, giardiasis, enfermedad de Crohn, linfoma intestinal, enfermedad de Whipple, gastroenteritis eosinofílica, linfangiectasia, a-b-lipoproteinemia, amiloidosis, mastocitosis y numerosas infecciones por parásitos, hongos, micobacterias y protozoos.

### **Diarrea acuosa**

Mención especial merece la diarrea acuosa profusa, con volúmenes fecales superiores a un litro diario, frecuentemente asociados a hipopotasemia, deshidratación y en ocasiones acidosis metabólica. En estos casos debe sospecharse la presencia de un tumor neuroendocrino secretor de hormonas que estimulan la secreción de agua y electrolitos en la luz del intestino. Los más frecuentes son el vipoma, el carcinoma medular del tiroides,

el gastrinoma, el tumor carcinoide y el feocromocitoma. Menos frecuentes son el somatostatina, el ganglioneuroma y el ganglioneuroblastoma. Con la excepción del gastrinoma que puede producir síntomas en presencia de un tumor de pequeño tamaño, la mayoría solo producen diarrea cuando han adquirido un tamaño significativo o han producido metástasis a distancia.

La diarrea acuosa profusa puede presentarse, también, en pacientes con diarrea ficticia, ya sea por ingesta de laxantes a escondidas o simplemente por añadir agua a las heces. El diagnóstico se realiza con facilidad al estudiar la osmolaridad y la concentración de electrolitos en las heces, así como, mediante la detección de laxantes en el agua fecal

### **Fármacos**

El mecanismo es poco conocido aunque, probablemente sea multifactorial habiéndose descrito alteraciones en la absorción/secreción de líquidos (laxantes catárticos, misoprostol, olsalazina, digoxina, colchicina), fenómenos osmóticos (hidróxido de magnesio, lactulosa, sorbitol, acarbosa, propanolol), alteraciones en la motilidad gastrointestinal (anticolinérgicos, antidepresivos tricíclicos), así como en la microbiota intestinal (antibióticos).

En algunos casos causan una lesión directa, tanto sobre el intestino delgado (neomicina, colchicina, fármacos antineoplásicos, AINE) como del colon (sales de oro, penicilamina, metildopa, antibióticos, AINE, flucitosina). Los más frecuentemente implicados son los antiinflamatorios no esteroideos.

### **Alcohol**

La ingesta crónica de grandes cantidades de alcohol se asocia con frecuencia a diarrea crónica por múltiples mecanismos, que no necesariamente implican la existencia de hepatopatía o pancreatopatía asociada, incluyendo un tránsito intestinal rápido y el propio déficit de disacaridasas.

### **Diarrea ficticia**

En general, se considera que hasta un 15% de los pacientes con diarrea crónica de origen incierto presenta abuso de laxantes. Aunque, en general, se trata de un abuso voluntario, puede ser inadvertido ya que muchos preparados adelgazantes contienen laxantes. Esta entidad afecta, fundamentalmente, a mujeres, muchas veces con alteraciones psiquiátricas

Existe una disociación entre la gravedad de los síntomas clínicos y el estado emocional, con una falta de preocupación casi completa por los mismos. La frecuencia de las deposiciones suele ser elevada, y pueden aparecer de modo nocturno. El peso de las deposiciones es también elevado, más de 1 litro en 24 horas. En principio, no tiene que haber sangre en las deposiciones, pero puede existir sangrado hemorroidal. La presencia de dolor abdominal es frecuente, así como la pérdida de peso. Puede existir esteatorrea, alteración de la excreción de d-xilosa, malabsorción de ácidos biliares y pérdidas proteínicas intestinales.

Existen algunas claves diagnósticas, por ejemplo, la hipopotasemia puede sugerir la ingesta de laxantes estimulantes como los senósidos; la melanosis coli observada durante la colonoscopia es sugestiva de ingesta crónica de laxantes antraquinónicos (senósidos, cáscara sagrada, áloe); un "*osmotic gap*" elevado puede sugerir la ingesta de magnesio.

### **DIARREA EN EL ANCIANO**

Es una causa importante de morbilidad y mortalidad. El diagnóstico precoz y el tratamiento son necesarios para prevenir la deshidratación, la pérdida de electrolitos y la alteración del estado nutricional. En el individuo joven las pérdidas hídricas importantes se compensan concentrando la orina y aumentando la ingesta de líquidos como respuesta a la sed. En cambio, en el anciano, la capacidad de concentración urinaria está disminuida. Asimismo, los mecanismos responsables de producir la sed están alterados. Por todo ello, las pérdidas de volumen circulante pueden producirse rápidamente y tener graves consecuencias en el paciente anciano que además es más vulnerable a la hipoperfusión de órganos vitales, al infarto y a las arritmias. Algunas enfermedades, son más comunes en edades avanzadas, entre ellas la colitis microscópica, la impactación fecal, la coitis isquémica o la diverticulosis yeyunal múltiple.

La secreción ácida gástrica disminuye con la edad, en general, como consecuencia de la existencia de una gastritis atrófica. Hasta un 80% de los individuos ancianos sanos (entre 80 y 90 años) presentan aclorhidria y colonización

bacteriana gástrica. En cambio, no mostraron diferencias en la secreción pancreática de tripsina, quimiotripsina y lipasa ni en la arquitectura de las vellosidades intestinales por tanto, la alteración de la misma es sinónimo de enfermedad y no de un fenómeno secundario a la edad.

En general, no se han descrito cambios importantes en la absorción de lípidos ni carbohidratos en edades avanzadas, sí en la absorción de algunos micronutrientes como calcio, folato, vitamina B12, hierro y, probablemente, otros, con una patogenia multifactorial.

La impactación fecal puede ser un motivo de falsa diarrea ("diarrea por rebosamiento") que empeora con la toma de antidiarreicos y que se diagnostica con facilidad mediante un tacto rectal.

Un síndrome único que puede estar restringido al anciano es el sobrecrecimiento bacteriano intestinal (SBI) en ausencia de anomalías anatómicas intestinales. Factores que contribuyen a su patogénesis incluyen la propia inmunosenescencia, la hipoclorhidria secundaria a la gastritis atrófica y a la frecuente administración de inhibidores de la bomba de protones (IBP), el fallo de aclaramiento intestinal de bacterias inducido por cambios en la motilidad intestinal inherentes a la edad y las comorbilidades que conlleva (diabetes, hipotiroidismo, enfermedad de Parkinson). Con frecuencia el SBI es asintomático, pero puede ser una causa frecuente de diarrea y flatulencia en el anciano, especialmente tras la administración de antibióticos o el padecimiento de una gastroenteritis vírica. Estos casos pueden beneficiarse de la administración de ciclos intermitentes de rifaximina o metronidazol. Asimismo, el SBI es una causa frecuente de malabsorción de vitamina B12 que debe ser firmemente considerada en pacientes ancianos con clínica de parestesias, debilidad en EEEI o macrocitosis en el hemograma

## DIABETES MELLITUS

La diarrea es frecuente en pacientes con diabetes mellitus, su prevalencia es de un 20%. Típicamente, es crónica y se produce en pacientes con una historia larga de diabetes mellitus insulínica, con 20 a 50 deposiciones al día, acuosas, voluminosas, en ocasiones acompañadas de tenesmo, con frecuencia es nocturna y se acompaña de incontinencia (sobre todo en ancianos). Los brotes de diarrea son, en general, episódicos alternando con deposiciones normales o incluso estreñimiento. Algunos pacientes presentan, además, síntomas sugestivos de alteración del vaciado gástrico, es decir, saciedad precoz, distensión, náuseas y vómitos

Los pacientes con diabetes avanzada suelen padecer una disfunción autonómica, existiendo evidencias a favor de una neuropatía visceral asociada. Las alteraciones de la motilidad asociadas a dicha neuropatía, favorecen el sobrecrecimiento de bacterias, mejorando la diarrea con antibióticos de amplio espectro.

Por otro lado, la disfunción anorrectal es relativamente frecuente en pacientes con diabetes, apreciando incontinencia fecal en casi el 20% de los pacientes. Estos enfermos se quejan de "diarrea" aunque el volumen fecal y la consistencia de las heces son normales. Estudios funcionales sugieren que existe una disfunción del esfínter anal interno con disminución de la presión basal de reposo. Por otro lado, algunos fármacos utilizados en la diabetes, como la metformina y la acarbosa, pueden ser causa de diarrea crónica.

La enfermedad celiaca, comparte genes de predisposición con la diabetes mellitus tipo 1; la frecuencia de los antígenos de histocompatibilidad HLA-B8, HLA-DR3 y HLA-DQ8 está aumentada en ambas enfermedades en comparación con la población general. Estudios recientes sugieren que alrededor del 5% de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 tienen celiaquía asociada, aunque en general es poco sintomática.

Por último, algunos diabéticos desarrollan diarrea osmótica en relación con un consumo excesivo de alimentos que contienen cantidades importantes de fructosa y sorbitol como edulcorantes

## TRATAMIENTO

Debe ser etiológico siempre que sea posible, es decir, dirigido a corregir la causa que la ocasiona. Se utiliza un tratamiento empírico de la diarrea crónica en tres situaciones:

- 1) tratamiento inicial o temporal hasta obtener el diagnóstico
- 2) cuando las distintas pruebas diagnósticas no permiten realizar un diagnóstico definitivo
- 3) cuando se consigue obtener un diagnóstico preciso, pero no existe tratamiento específico o éste no resulta efectivo.

Un tratamiento empírico con **antibióticos** podría ser considerado como la terapia inicial si la prevalencia de infecciones bacterianas o por protozoos es elevada en la comunidad o en una situación específica

El opio y la morfina son agentes potentes para controlar la diarrea. Su eficacia es elevada excepto en los casos con diarreas de volumen elevado. La **codeína** y los derivados sintéticos **difenoxilato** y **loperamida** son de menor potencia, pero dado el riesgo de abuso y dependencia de los primeros, se utilizan con mayor frecuencia los fármacos menos activos. Otra alternativa es el **racecadotriilo**. El uso de este tipo de fármacos está contraindicado en pacientes con diarrea con sangre y fiebre (colitis bacterianas con cuadro disenteriforme, brotes graves de colitis ulcerosa o colitis granulomatosa) por el riesgo de desencadenar un megacolon tóxico.

El **octreótido** es un análogo de la somatostatina que, administrado por vía subcutánea en varias inyecciones al día, ha sido efectivo para el control de la diarrea secundaria a síndrome carcinoide y a otros tumores neuroendocrinos, así como en la diarrea inducida por quimioterapia, en el síndrome de dumping y en la diarrea asociada al síndrome de intestino corto. Sin embargo, su uso prolongado favorece la formación de litiasis biliar y su precio es elevado.

La **fibra** (plántago, metilcelulosa) puede modificar la consistencia de la deposición pero no disminuye el peso de la misma; podría ser, por tanto, útil en algunos pacientes con diarrea funcional.

## **PAPEL DE LOS PROBIOTICOS**

Son compuestos derivados de células microbianas, o componentes de éstas, que podrían tener un papel terapéutico en el tratamiento de la diarrea aguda. Entre los probióticos más conocidos se encuentra el ácido láctico bacteriano y la levadura *Saccharomyces*. En las diarreas, la principal justificación del uso de probióticos radica en el hecho de que actúan compitiendo, tanto por los sitios de unión en la mucosa intestinal, a los cuales se adhieren los patógenos, como por los nutrientes disponibles. Adicionalmente, su uso permitiría acidificar el contenido entérico, lo cual podría incrementar la respuesta inmune del paciente. Algunos estudios han demostrado una reducción en el tiempo de duración de la diarrea de 0,7 días (95% IC 0.3 a 1.2 días) en el grupo tratado con probióticos.

Con respecto a sus efectos adversos, el uso de probióticos no ha significado la aparición de alteraciones importantes, aunque bien es cierto, que por ejemplo los estudios realizados hasta la fecha no incluyeron a pacientes con compromiso inmunológico. Dado los argumentos previos es factible plantear el uso de preparados probióticos como coadyuvante en el tratamiento de diarreas agudas, entendiendo que su efecto es moderado y que la terapia rehidratante es lo primordial.

## **Prevención de la diarrea adquirida en la comunidad**

La prevención es el más importante desafío en relación a la diarrea infantil, particularmente en los países en vías de desarrollo. Durante los últimos años se ha trabajado en este tema, específicamente en el desarrollo de vacunas contra infecciones entéricas, principalmente contra el rotavirus. Con este mismo propósito se ha estudiado la utilidad de los probióticos. En un estudio realizado en Perú (3), en lactantes que vivían en una comunidad con una alta tasa de diarrea, los lactantes que recibieron *Lactobacillus GG* (dosis 2 x 10<sup>8</sup> unidades formadoras de colonias (ufc) / día) presentaron menos episodios de diarrea por año (5,21 vs. 6,02 / año) en relación al grupo placebo. Otro estudio randomizado controlado, realizado en Israel (4), comparó la incidencia y duración de episodios de diarrea en lactantes de 4 a 10 meses, durante 12 semanas, que recibieron *Lactobacillus reuteri*, *Bifidobacterium lactis* y placebo, encontrando menos episodios de diarrea (0,02 vs. 0,13 vs. 0,31, respectivamente) y de menor duración (0,15 vs. 0,37 vs. 0,59 días, respectivamente). Ambos estudios muestran evidencia de un efecto modesto, estadísticamente significativo, pero con importancia clínica cuestionable en la prevención de cuadros diarreicos en lactantes y niños sanos.

## **Prevención de la diarrea asociada a antibióticos**

La diarrea es una complicación frecuente asociada al uso de antibióticos. Ocurre en 8 a 30% de los niños que reciben antibioticoterapia de amplio espectro. El riesgo depende del agente antimicrobiano usado y de los factores del huésped. Cualquier antimicrobiano puede causar diarrea y colitis pseudomembranosa, pero la ampicilina, amoxicilina-ácido clavulámico, cefalosporinas y clindamicina son los más frecuentemente asociados.

La diarrea asociada a antibióticos ha sido asociada a un mayor número de días de hospitalización y a un alto costo en medicamentos. El mecanismo de esta patología está presumiblemente relacionado a alteraciones de la microflora intestinal y colonización por flora resistente, incluyendo *Clostridium difficile*. Basado en estos

supuestos, los probióticos son usados en la prevención y tratamiento de la diarrea asociada a antibióticos. Un meta-análisis de nueve estudios randomizados controlados, dos de ellos en población pediátrica, que estudiaron la eficacia de los probióticos en la prevención de la diarrea asociada a antibióticos, mostró beneficio con el uso probióticos. El odds ratio combinado fue de 0,37 (0,26 a 0,53;  $P < 0.001$ ) a favor del uso concomitante de prebióticos (6). Dos estudios randomizados controlados en población pediátrica mostraron que el *Lactobacillus GG*, administrado durante terapia antibiótica ambulatoria, redujo el riesgo de diarrea asociada a antibióticos comparado con placebo (6% vs. 22%; RR 0,29; 95%, 0,15-0,57) (5). Esta evidencia apoya asociar probióticos a la antibioticoterapia.

### **Diarrea asociada a *Clostridium difficile***

El uso de probióticos parece el paso lógico. La habilidad de los probióticos de prevenir la diarrea asociada a *Clostridium difficile* se respalda en un estudio de 138 adultos hospitalizados que recibieron antibióticos y que fueron randomizados para recibir probióticos. De los que desarrollaron diarrea, un 2,9% del grupo probiótico fue positivo para las toxinas *C. difficile*, comparado con 7,25% del grupo placebo. Cuando se analizaron todas las muestras de deposiciones, sólo un 46% fue positivo en el grupo probiótico versus un 78% en el grupo placebo. El uso de *S. boulardii* ha probado eficacia en reducir el riesgo de recurrencia de la diarrea por *C. difficile*. No se reportan estudios randomizados controlados en niños.

### **Diarrea viral**

La diarrea constituye la segunda enfermedad infecciosa más frecuente en niños, determinando un importante número de hospitalizaciones. En el mundo, tanto en países desarrollados como en desarrollo, la principal causa de diarrea aguda en niños es el rotavirus. Esta enfermedad es generalmente autolimitada.

Los principales objetivos del tratamiento son la prevención de la deshidratación, de la acidosis metabólica y de los trastornos hidroelectrolíticos. A pesar de la demostrada eficacia de las sales de rehidratación oral en el manejo de estos puntos, estas no reducen la frecuencia de movimientos intestinales, la pérdida de fluidos ni la duración de la enfermedad. Por esto, se hace necesario el estudio de agentes adicionales al tratamiento de la diarrea aguda, pudiendo ser los probióticos una alternativa. Un meta-análisis de diez estudios randomizados controlados revela que, comparado con placebo, los probióticos reducen significativamente el riesgo que la gastroenteritis se prolongue más allá de tres días, RR 0,40; 95% 0,28-0,57 (7). Este beneficio es más evidente en lactantes y niños pequeños que presentaron diarrea por rotavirus. La duración de la diarrea se reduce en un rango de 14 a 20 horas (7-9). Los beneficios son dosis dependiente (siendo mayor el efecto con dosis mayor a  $10^{10}$  -  $10^{11}$  ufc/48 h) y variedad dependiente. Así mismo, los efectos serían más evidentes cuando los probióticos se inician precozmente en el curso de la diarrea. Por otra parte, se ha demostrado que los probióticos disminuyen y acortan la excreción del rotavirus, y por lo tanto la transmisión de la enfermedad de unos pacientes a otros, lo que podría tener una importante repercusión epidemiológica.

### **Diarrea bacteriana**

La mayoría de los estudios no muestran beneficio del uso de probióticos en diarreas bacterianas distintas al *C. difficile*. En la diarrea del viajero, comúnmente causadas por *E. coli* enterotoxigénica, *Campylobacter* spp, *Shigella* spp y *Salmonella* spp, no hay estudios aleatorizados y controlados que muestren eficacia en población pediátrica. En adultos se ha estudiado el uso de probióticos con resultados dispares.

### **Diarrea nosocomial**

En niños, la diarrea nosocomial infecciosa es comúnmente causada por patógenos entéricos, especialmente rotavirus. Las tasas de incidencia reportadas varían entre un 4,5 a 22,6 episodios por cada 100 admisiones. Se han estudiado diferentes cepas de probióticos en la prevención de la diarrea nosocomial. Un estudio doble ciego de 81 niños (1-36 meses) mostró que aquellos que recibieron *Lactobacillus GG* en dosis de  $6 \times 10^9$  ufc, redujeron significativamente el riesgo de diarrea nosocomial comparado con placebo, 6,7% vs. 33,3% (10). Sin embargo, la reducción porcentual de casos de diarrea en el grupo con probióticos, no representa necesariamente una disminución de la incidencia de diarrea (episodios de diarrea/ paciente/mes), método más apropiado para ensayos de prevención a largo plazo (5).

## Diarrea en inmunodeprimidos

No se han reportado ensayos randomizados controlados del uso de probióticos en la prevención o tratamiento en poblaciones de alto riesgo, como inmunodeprimidos. Se necesitan más estudios, dado que la seguridad de los tratamientos es de especial importancia en estos pacientes.

## Dosis

Las dosis usadas en estudios de prevención y tratamiento son diversas. La mínima dosis efectiva propuesta para el tratamiento corresponde a ingesta diaria de 106 a 109 ufc. En Chile los probióticos más utilizados son el Perenteryl® que contiene *Saccharomyces boulardii* en presentaciones de cápsulas y sobres de 250 mg, correspondientes a  $5 \times 10^8$ -  $5 \times 10^{10}$  ufc, debiendo indicarse 1 sobre o cápsula cada 12 horas, y Biolactus® que contiene *Lactobacillus rhamnosus* en cápsulas de 250 mg y sobres de 1 g, con  $8 \times 10^8$  ufc por gramo, debiendo utilizarse 500 mg a 1 g cada 8 horas por 3 a 6 días en niños y adultos, una hora antes o 3 horas después de las comidas.

## Seguridad de los probióticos

Los probióticos en general son seguros y bien tolerados. Sin embargo existen potenciales riesgos como a) infección sistémica, principalmente en inmunodeprimidos, b) actividad metabólica deletérea, c) excesiva estimulación inmune en individuos susceptibles y d) transferencia de genes de resistencia bacteriana. Se ha descrito fungemia por *Saccharomyces boulardii* en pacientes portadores de catéter venoso central, destacando como principal factor de riesgo la manipulación del medicamento cerca del catéter, facilitando su colonización. Estos pacientes respondieron rápidamente al tratamiento con antimicóticos. En relación al uso de *Lactobacillus GG* se han descrito casos de bacteriemia, endocarditis, meningitis, neumonía y sepsis.

## BIBLIOGRAFIA

- **Bujanda L, Barrio J. Diarrea Aguda.** En: Ponce J (ed.). Tratamiento de las enfermedades gastroenterológicas, 3.a edición. Doyma. Barcelona, 2011; 201-2.
- **Dunne C, O' Mahony L, Murphy E, et al.** In vitro selection criteria for probiotic bacteria of human origin: correlation with in vivo findings. *Am J Clin Nutr.* 2001; 73 (2): 386S-92S.
- **Eximan Z, Asli G, Ahmed A.** Effect of a probiotic infant formula on infections in child care centers: comparison of two probiotics agents. *Pediatrics* 2005; 115: 5-9.
- **Fernández Bañares F, Esteve M, Salas A, Alsina M, Farré C, González C, et al.** Systematic evaluation of the causes of chronic watery diarrhea with functional characteristics. *Am J Gastroenterol.* 2007; 102: 2520-8.
- **Huang J, Bousvaros A, Lee J, et al.** Efficacy of probiotic use in acute diarrhea in children: a meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 2625-34.
- **Joint FAO/WHO Working Group.** Report on Drafting Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food London, Ontario, Canada, April 30 and May 1, 2002
- **Montoro M.** Gastroenteritis infecciosas. En: Ferreras-Rozman (ed.). Medicina interna. 16a edición. Elsevier, Barcelona 2008; 222-30.
- **Oberhelman R, Gilman R, Sheen P, et al.** A placebo-controlled trial of *Lactobacillus GG* to prevent diarrhea in undernourished Peruvian children. *J Pediatr* 1999; 134: 15-20.
- **Sánchez-Puértolas AB, Montoro MA.** ¿Cuáles son los fármacos que causan diarrea con mayor frecuencia? En: Piqué JM (ed.). Claves para un abordaje efectivo de la diarrea. Scientific Communication. Barcelona, 2004; 13-9
- **Souza A, Rajkumar C, Cooke J, et al.** Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhea: meta-analysis. *BJM* 2002; 324: 1361-4.
- **Szajewska H, Kotowska M, Mrukowicz J, et al.** *Lactobacillus GG* in prevention of diarrhea in hospitalized children. *J Pediatr* 2001; 138: 361-5.
- **Szajewska H, Mrukowicz J.** Use of probiotics in children with acute diarrhea. *Pediatr Drugs* 2005; 7 (2): 111-22.
- **Szajewska H, Mrukowicz J.** Probiotics in the treatment and prevention of acute infectious diarrhea in infants and children: a systematic review of published randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 33: S17-25.
- **Van Niel C, Feudtner C, Garrison M, et al.** *Lactobacillus* therapy for acute infectious diarrhea in children: a meta-analysis. *Pediatrics* 2002; 109: 678-84.