

## Enfermedades diarreicas agudas

La clasificación clínica de la diarrea y la comprensión de sus principales mecanismos patogénicos son fundamentales para su diagnóstico y enfoque terapéutico.

Dres. Fabio Baldi, Maria Antonia Bianco, Gerardo Nardone, Alberto Pilotto, Emanuela Zamparo

[World J Gastroenterol 2009 July 21; 15\(27\): 3341-3348](#)

A menudo, la definición de diarrea para las investigaciones epidemiológicas dice que es la disminución de la coherencia (es decir, blanda o líquida) y el aumento de la frecuencia de las evacuaciones de más de 3 deposiciones por día. La diarrea es una alteración de la motilidad intestinal normal caracterizada por un aumento en el contenido de agua, volumen o frecuencia de las heces. El balance de agua intestinal es el resultado de un equilibrio complejo que implica la regulación mediante mediadores inflamatorios (prostaglandinas, leucotrienos, bradiquinina, óxido nítrico), hormonas, neuropéptidos como así la integridad de la pared intestinal, la eficiencia del sistema circulatorio y del sistema nervioso entérico.

Desde un punto de vista clínico, las diarreas se clasifican teniendo en cuenta ciertas características como la tendencia en el tiempo (aguda o crónica, con un límite de 4 semanas para separar las dos condiciones) y la características de las heces (acuosa, grasa, inflamatoria, etc). Teniendo en cuenta todas estas características, un médico puede comprender mejor el mecanismo de la diarrea y decidir cuál es el diagnóstico y el tratamiento más racional. La duración de la diarrea es importante, porque las formas agudas suelen deberse a algún agente infeccioso, intoxicación por alimentos o alergia. Sin embargo, la diarrea aguda puede ser un síntoma de inicio de una enfermedad orgánica o funcional crónica. También son importantes las características química y física de las heces. La diarrea es un síntoma de algún defecto en la reabsorción de agua debido a un desequilibrio entre la secreción y la absorción de los electrolitos (diarrea secretora) o de la ingestión de sustancias que el intestino no ha podido absorber (diarrea osmótica).

Las diarreas excesivamente grasas pueden ser la consecuencia de una absorción intestinal baja de lípidos, que puede deberse a su vez a la mala digestión; si existe moco y pus se sospecha una diarrea inflamatoria. La distinción entre diarrea secretora y la osmótica puede hacerse clínicamente, lo que permite descartar las diferentes causas de diarrea osmótica, las que son relativamente pocas. Estas últimas se deben a la ingestión de sales (fosfato o sulfato de magnesio) o de polisacáridos (manitol, sorbitol) que no se absorben con facilidad, o a algunos defectos enzimáticos de la mucosa intestinal (por ejemplo, la falta de lactasa). La diarrea osmótica se detiene por el ayuno del paciente o cuando se suspende la ingestión de las sustancias que no pueden ser fácilmente absorbidas. En cambio, la diarrea secretora continúa incluso después que el paciente ha dejado de comer y puede estar causada por varios factores, tanto endógenos como exógenos, los que determinan un desequilibrio entre la absorción y la secreción de electrolitos. Entre las causas de diarrea secretora también están las alteraciones de la motilidad intestinal, tanto primarias como secundarias a alteraciones del sistema neuro-endocrino o a enfermedades metabólicas. Una proporción significativa de los pacientes con síndrome del colon irritable (SCI)—generalmente casi una tercera parte—tiene a la diarrea como su principal síntoma. Las características clínicas de este tipo de diarrea, denominada "funcional", son su periodicidad, su aparición únicamente durante el día, después de las comidas, y la urgencia fecal o incontinencia. Los mecanismos patogénicos que se observan más a menudo en estos pacientes son el estrés (a través de los mediadores centrales o periféricos, de los cuales la más importante es la serotonina), factores alimentarios (alergias) y las hormonas (estrógenos, prostaglandinas).

### Factores etiológicos de la diarrea aguda en la edad adulta

Las diarreas secretoras, principalmente las ocasionadas por infecciones agudas (bacterias, virus, parásitos) son el subtipo más importante de diarreas, en términos de frecuencia, incidencia y

mortalidad (más de 2,5 millones de muertes anuales). En los países subdesarrollados representan la causa principal de mortalidad infantil, mientras que en los países desarrollados y en desarrollo, las diarreas secretoras tienen la misma importancia en cuanto al motivo de hospitalización y los costos en salud. Se estima que alrededor de 200-300 millones de casos nuevos se producen anualmente en los EE.UU. con 900.000 ingresos hospitalarios y un gasto total de alrededor de 23 millones de dólares. A pesar de estas cifras, se cree que se subestima la verdadera prevalencia de la diarrea infecciosa ya que el agente patógeno no puede buscarse en las muestras de heces o el paciente tal vez no solicite atención médica o no concurra al hospital. Un estudio canadiense mostró que sólo el 22% de los pacientes con diarrea busca atención médica y sólo el 5% de ellos cuenta con un examen fecal. La etiología del 70% de los casos de diarrea infecciosa es la viral. Todos los años, las causas principales de gastroenteritis infantil son los rotavirus (600.000-800.000 muertes en todo el mundo). El virus infecta a los enterocitos maduros del extremo de las vellosidades del intestino delgado y provoca diarrea acuosa. Los rotavirus menoscaban la actividad de las disacaridasas intestinales y el transporte del ión Na<sup>+</sup> e inhibe la reabsorción de agua a través de la producción de la enterotoxina NSP4. La activación del sistema nervioso entérico da como resultado un componente secretor adicional y provocando un aumento de la respuesta secretora de cloruros. Otros agentes etiológicos virales son los Norovirus, que ejercen una acción directa sobre la actividad de las enzimas del borde en cepillo.

La etiología bacteriana ocurre en el 1,5 a 5,6% de los casos. Las bacterias más frecuentemente identificadas son *Campylobacter* (2.3%), *Salmonella* (1.8%), *Shigella* (1.1%) o *Escherichia Coli* (0.4%). Los síntomas como la fiebre y la diarrea sanguinolenta son muy sugestivos de invasión intestinal de (*Shigella spp*, *Salmonella spp*, *Camp. jejuni*, o *Clostridium difficile*). Estos microorganismos incorporados por vía oral superan las defensas inmunológicas y se adhieren a la pared intestinal. Luego, penetran en las células y alteran su metabolismo, ya sea en forma directa o a través de la producción de toxinas. Tanto las toxinas como las bacterias provocan la muerte celular y pueden pasar a la circulación sanguínea generando síntomas sistémicos como fiebre, escalofríos, hipotensión, náuseas y vómitos. Según el mecanismo patogénico, las diarreas pueden dividirse en citotóxicas (los patógenos estimulan la función secretoria activando las enzimas intracelulares sin dañar la capa epitelial: *Vibrio cholerae*, algunas cepas de *E. coli* y *Bacillus cereus*) y citotóxicas (patógenos que dañan la capa epitelial en forma directa: *Shigella*, *C. perfringens*, *C. difficile*, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella* y *Campylobacter*).

Un ejemplo notable de diarrea infecciosa de origen bacteriano es la diarrea causada por *V. cholerae*, una bacteria Gram-negativa que provoca una diarrea acuosa aguda grave, con una tasa de mortalidad del 25-50%. En forma oficial, la OMS reporta anualmente más de 100.000 casos de cólera y 2.000-3.000 muertes por esa causa. La toxina colérica activa la adenilatociclase y eleva los niveles de AMP intracelular provocando la pérdida de agua y electrolitos, dando lugar a la diarrea que caracteriza a la enfermedad. La salida masiva de líquido isotónico rico en electrolitos puede provocar depleción de volumen y shock seguido de insuficiencia renal e insuficiencia cardíaca. El tratamiento, ya sea por vía intravenosa u oral, disminuye considerablemente el número de muertes, de un 25%-50% a menos del 1%.

*E. coli*, un saprófito habitual del tracto gastrointestinal, es otra causa importante de diarrea infecciosa aguda. Según el mecanismo patogénico y los síndromes clínicos que produce se pueden distinguir 5 cepas: *E. coli* enterotoxigénica, *E. coli* enteropatogénica, *E. coli* enterohemorrágica, *E. coli* enteroinvasiva y *E. coli* enteroagregante. La transmisión se hace por vía orofecal directa o de persona a persona.

La shigelosis es una de las principales causas de diarrea relacionada con morbilidad y mortalidad, especialmente en los países en desarrollo, con una incidencia anual de 16 millones de casos y 1 millón de muertes. En general, la transmisión se produce a través de los alimentos y el agua contaminados o por el contacto interpersonal. Las bacterias *Shigella* se multiplican dentro de las células epiteliales del colon y causan inflamación, ulceración de la mucosa y sangrado. Los síntomas de la shigelosis son la diarrea y/o disentería mucosa hemorrágica con deposiciones frecuentes, cólicos abdominales y tenesmo. La gravedad del cuadro clínico tiene relación directa con la cepa infectante; *Sh. sonnei* causa diarrea leve, mientras que *Sh.*

*dysenteriae* y *Sh. flexneri* usualmente provocan diarrea sanguinolenta mucoide.

*C. difficile* es un patógeno nosocomial importante y la causa más frecuente diagnosticada de infecciones adquiridas en el hospital. El organismo se adquiere por vía oral de una fuente ambiental o el contacto con una persona o trabajador de la salud infectado que actúa como vector. La disrupción de la microflora intestinal, a menudo debido al tratamiento antibiótico (clindamicina, cevalosporina y quinolonas), crea un ambiente que permite la proliferación de *C. difficile*. Las cepas toxigénicas suelen producir toxinas A y B, las cuales provocan una inflamación intensa en la mucosa colónica con secreción de líquido y electrolitos. El síndrome resultante se caracteriza por diarrea grave, fiebre, dolor abdominal y leucocitosis, a veces complicada con megacolon tóxico.

La especie salmonella incluye bacilos aeróbicos/anaeróbicos Gram negativos que causan gran morbilidad, mortalidad y carga de la enfermedad en todo el mundo. Las salmonellas pueden colonizar tanto en el intestino delgado como en el colon, causando diferentes cuadros clínicos. En los países subdesarrollados, los síndromes más comunes son la fiebre tifoidea (*S. typhi* y *S. paratyphi*) y la enteritis (*S. enteritidis* y *S. typhimurium*).

Las infecciones intestinales parasitarias son responsables del 20%-25% de las diarreas infecciosas, las que pueden ser agudas o crónicas y ser endémicas en los países en vías de desarrollo. En individuos inmunocompetentes, la causa más frecuente de diarrea parasitaria es la *Giardia lamblia*. La giardiasis es común en los países en desarrollo pero también es endémica en países industrializados como Rusia. *G. lamblia*, la causa más común de giardiasis humana, se halla entre los protozoarios parásitos más comunes en todo el mundo. La infección humana puede manifestarse como un cuadro de diseminación asintomática de los quistes (60% de los casos) o llegar a una sintomática, con cólicos abdominales, náuseas, diarrea aguda o crónica y síndrome de malabsorción con retardo del crecimiento infantil. Los factores que dan lugar a manifestaciones clínicas diferentes son la virulencia de la cepa, la cantidad de parásitos ingeridos y la respuesta inmune del huésped. Es interesante destacar que la giardiasis no se acompaña de leucocitosis o eosinofilia. Globalmente, la amebiasis es la segunda causa de muerte por parásitos. El protozoo causante, *Entamoeba histolytica*, es un patógeno potente que infecta a casi 50 millones de personas y provoca 40.000 muertes anuales. La infección prevalece en los países en desarrollo, en particular India, África, México y Sudamérica.

Las personas en riesgo de infección son los inmigrantes, viajeros provenientes de países con una elevada tasa endémica y hombres que tienen sexo con hombres. Las manifestaciones clínicas van desde el estado de portador asintomático hasta la enfermedad invasiva (diarrea sanguinolenta) o extraintestinal, con abscesos hepáticos.

La diarrea infecciosa aguda es la enfermedad más común en todo el mundo, en particular en los países en desarrollo y se asocia con morbilidad y mortalidad, mucho más en los extremos de la vida. La presencia de leucocitos en las heces es extremadamente importante para el diagnóstico de diarrea infecciosa ya que los leucocitos fecales están presentes en los pacientes infectados con *Shigella*, *Campylobacter*, *E. coli* enteroinvasiva y ausentes en la infección por *V. cholerae*, *E. coli* enterotoxigénica, *Rotavirus*, *Norovirus*, *G. lamblia*, *Entamoeba histolytica*, *Staph. Aureus* y *Clostridium*.

### **Abordaje racional para el diagnóstico y tratamiento**

Para hacer el diagnóstico y prescribir el tratamiento de la diarrea es importante considerar las manifestaciones clínicas y conocer el mecanismo patogénico principal, basados en una historia clínica completa y la evaluación clínica del paciente. En general, este primer paso diagnóstico permite prescribir un tratamiento empírico mientras que si el estado general del paciente es malo o el paciente no ha respondido al tratamiento, se hace necesario recurrir a análisis de laboratorio y a veces endoscopia. En los adultos y niños con diarrea aguda es importante la rehidratación oral, la cual ha salvado millones de vidas pero, aunque es esencial para corregir la deshidratación, no resuelve el proceso básico de la diarrea ni modifica el volumen o la frecuencia

de las deposiciones. En los pacientes con diagnóstico etiológico confirmado, el tratamiento está destinado a eliminar el agente causal. En la mayoría de los pacientes, el tratamiento se debe comenzar antes de recibir los resultados de los análisis diagnósticos (tratamiento empírico), dado que la diarrea aguda puede afectar mucho la calidad de vida del paciente y comprometer la salud de los niños y los ancianos. El tratamiento antidiarreico, conocido como tratamiento sintomático, puede aplicarse junto con el tratamiento etiológico para mejorar el estado clínico del paciente. El tratamiento empírico más apropiado depende del mecanismo patogenético principal, es decir de la incapacidad intestinal para reabsorber el agua.

Los fármacos más usados para el tratamiento de los síntomas de la diarrea son aquellos que contienen sustancias que responden a los opiáceos endógenos. Estas propiedades solo están presentes en el sistema nervioso central y las células EC y el plexo nervioso de la pared intestinal. Existen muchos tipos de péptidos opiáceos endógenos: (1) las encefalinas, presentes en las células epiteliales del intestino; cuando se unen a los receptores delta reducen los niveles de AMP y por lo tanto, reducen la secreción de agua y electrolitos; (2) las endorfinas  $\beta$ , las cuales se unen al receptor mu y sobre todo bloquean la motilidad gastrointestinal; (3) las dinorfinas, que se unen a los receptores kappa y disminuyen la sensibilidad nociceptiva. Los opiáceos naturales y sintéticos como la morfina, la codeína y la loperamida no son efectivos como antidiarreicos. Sin embargo, actúan principalmente sobre la motilidad intestinal y disminuyen el tránsito intestinal. Esto explica sus efectos colaterales, como la constipación secundaria y el meteorismo, los cuales, junto con algunos efectos sobre el sistema nervioso central, contraindican su uso en los niños y ancianos. El conocimiento de los mecanismos moleculares y celulares causantes de la secreción intestinal ha estimulado el desarrollo de sustancias que pueden actuar selectivamente como fármacos antiseoretos.

En la actualidad, la investigación farmacológica está orientada al estudio de las encefalinas, las cuales son opiáceos endógenos distribuidos en el sistema nervioso central. Los nervios encefalinérgicos alcanzan la membrana basolateral de los enterocitos donde, a través de los receptores delta, inhiben la acción de la adenilciclasa bloqueando así la secreción de agua y cloruro. Rápidamente, las encefalinas son desglosadas por una enzima específica, la encefalinasa, la cual determina la vida media biológica de esos péptidos. En este contexto, el racecadotril es un antidiarreico de reciente desarrollo que inhibe la encefalinasa promoviendo la acción de las encefalinas en el nivel gastrointestinal. Después de la ingestión, el racecadotril se absorbe de inmediato y comienza a activar los metabolitos. La acción antidiarreico de esta sustancia ha sido estudiada muchas veces en trabajos pre clínicos y clínicos y ha demostrado ser puramente antisecretoria. En efecto, este fármaco no actúa sobre la motilidad intestinal. Los estudios clínicos han mostrado que es tan efectivo como la loperamida para la resolución de la diarrea aguda pero con mayor reducción del dolor y del meteorismo y menos constipación secundaria. Por lo tanto, se considera que el racecadotril es un tratamiento seguro y razonable para la diarrea aguda; es fácil de usar, solo o junto con el tratamiento etiológico. La característica principal de este fármaco lo hace muy efectivo y confiable para ser utilizado en niños y ancianos. Otras clases de fármacos incluyen: (1) los análogos de la somatostatina (octreotida), utilizados en el síndrome carcinoide u otras diarreas endocrinas; (2) los agonistas adrenérgicos como la clonidina, con efecto sobre la motilidad y el transporte intestinal; (3) agentes quelantes, como la colestiramina, utilizada para las diarreas producidas por ácidos biliares (diarreas poscolecistectomía o síndromes de mala digestión); (4) complementos alimentarios, como al psyllium, el cual aumenta la consistencia y es útil en pacientes con incontinencia.

## **Diarrea aguda en los ancianos**

### ***Epidemiología***

Algunos estudios han explorado la prevalencia de la diarrea en la tercera edad, pero los resultados no son homogéneos. Un estudio realizado en 328 ancianos no institucionalizados informó una prevalencia de la diarrea del 14,2%. Más recientemente, una encuesta de sección cruzada realizada en Australia, Canadá, Irlanda y EE.UU. reportó una prevalencia de diarrea del 3,9% en ancianos de 65 años o más. Las discrepancias en los resultados pueden explicarse por

las diferentes definiciones de diarrea utilizadas y la metodología elegida para el estudio. De hecho, en el primer estudio, la recopilación de datos se hizo mediante un cuestionario y los pacientes con diarrea incluidos en la encuesta fueron seleccionados de acuerdo con los criterios de Roma para la diarrea funcional, es decir "sujetos con 3 o más deposiciones diarias" y "sujetos con deposiciones sueltas o acuosas y/o con necesidad urgente de defecación". En el segundo estudio, la diarrea fue definida según la OMS como "heces sueltas o 3 evacuaciones intestinales en 24 h, durante un período de 4 semanas antes de la entrevista. Por otra parte, los datos fueron recolectados a través de llamadas telefónicas, con exclusión de las personas sin acceso a una línea fija de teléfono en su casa y por lo tanto, es probable que este grupo incluya a las personas de más edad y más discapacitadas.

Un estudio epidemiológico muy reciente, realizado en Italia por 133 médicos generales en 5515 pacientes ambulatorios ancianos informó una prevalencia de diarrea, definida de acuerdo con los criterios de Roma, de un 9,1%. La prevalencia de la diarrea aumentó significativamente junto con la edad y el grado de discapacidad, evaluada de acuerdo con la Asociación Internacional de Juristas Demócratas. Por otra parte, el estudio demostró que en los últimos 6 meses los pacientes ancianos con diarrea concurren un número significativamente mayor de veces a la consulta gastroenterológica y se sometieron a más exámenes instrumentales del tracto gastrointestinal (rayos X con contraste baritado, colonoscopia, ecografía abdominal y tomografía computarizada) que los pacientes sin diarrea. Este hallazgo concuerda en forma indirecta con los estudios previos en cuanto al concepto del manejo de la diarrea en la tercera edad, lo que puede afectar a la calidad de vida y el estado funcional de los individuos afectados y puede ser una causa de morbilidad y de complicaciones generadoras de una grave carga en pacientes ancianos hospitalizados.

### **Etiología**

Un estudio llevado a cabo en los EE.UU. en pacientes hospitalizados de 70 años o más informó que las enfermedades infecciosas (19%) y el consumo de drogas (16%) fueron las causas más comunes de diarrea en la tercera edad. Los trastornos gastrointestinales como la colitis isquémica, la malabsorción, la enfermedad diverticular, el SII y los tumores del colon y/o intestino delgado representaron alrededor del 15% de los casos. Sin embargo, más del 20% de las diarreas observadas en esta población se asociaron a estreñimiento y diarrea, como manifestación clínica de la incontinencia fecal en presencia de coprostasis.

**Diarrea infecciosa:** un estudio estadounidense informó que *Salmonella* (16,1 casos/100.000 personas), *Campylobacter* (13,4 casos/100.000 personas), *Shigella* (10,3 casos/100.000 personas) y *E. coli* O157:H7 (1,7 casos/100.000 personas) son los patógenos que con más frecuencia se asocian a diarrea. *Vibrio*, *Yersinia*, *Listeria* y *Cyclospora* se encontraron en menos de un caso/100.000. El 1,5%-5,6% de los casos tuvo un cultivo positivo de heces, realizado 3 días antes del comienzo de los síntomas. Después de 72 horas desde el comienzo de la diarrea, la exactitud diagnóstica del cultivo de heces fue inferior al 0,8%. Por lo tanto, la evaluación microbiológica de los pacientes hospitalizados o de aquellos pacientes en los que aparece diarrea luego de una exposición reciente a los antibióticos debe dirigirse al diagnóstico de *C. difficile* toxigénico, la causa más común de diarrea nosocomial. No es necesario analizar otros patógenos en pacientes hospitalizados durante más de 72 horas, excepto en mayores de 65 años o más con comorbilidades, infección por el VIH, neutropenia y pacientes en los que se sospecha la diseminación sistémica de una infección entérica. En los ancianos tratados con antibióticos, la causa más frecuente de diarrea infecciosa es *C. difficile*. La hospitalización y la institucionalización son factores independientes para la infección por *C. difficile*. En este grupo, la infección puede afectar al 30% de los pacientes, siendo asintomática en los 2/3 de ellos, con una tasa elevada de recaídas (10%-20%). En los ancianos, la infección por *C. difficile* puede tener manifestaciones clínicas inespecíficas, incluyendo la hiperpirexia, el dolor abdominal, o la leucocitosis mientras que a veces se complica con megacolon tóxico y sepsis.

**Diarrea por fármacos:** la diarrea es un efecto adverso farmacológico frecuente, correspondiendo a casi el 7% de los efectos adversos de todos los fármacos. Se ha comprobado

que más de 7000 fármacos tienen diarrea como efecto adverso. Se han informado varios mecanismos inductores de esta diarrea como la alteración de las defensas gastrointestinales, la lesión de la mucosa intestinal y/o la disrupción del proceso fisiopatológico normal de absorción y secreción de los líquidos y los electrolitos. A veces puede intervenir más de un mecanismo. Una encuesta epidemiológica reciente realizada en Italia demostró que los ancianos con diarrea estaban recibiendo un número significativamente más elevado de medicamentos que los pacientes sin diarrea. En general, los pacientes tratados con un número progresivamente más elevado de fármacos la prevalencia de diarrea fue significativamente mayor., alcanzando una prevalencia del 11% en los pacientes que recibían 3-5 fármacos y una prevalencia de 11,75 entre quienes recibían 6 o más fármacos. En esta población anciana de pacientes ambulatorios, los fármacos que estaban significativamente asociados con la presencia de diarrea eran los antibióticos, los inhibidores de la bomba de protones, el allopurinol, los neurolépticos, los inhibidores de la recaptación de serotonina

### **Enfoques terapéuticos**

**Rehidratación y nutrición:** independiente de la causa, el tratamiento de la diarrea en los ancianos incluye la rehidratación y el soporte nutricional. Se les debe recomendar la ingestión de fluidos y sales, en bebidas y galletas. Si es necesario, se administrarán soluciones hidroelectrolíticas intravenosas.

**Antimicrobianos:** dado que en el 90% de los casos de diarrea no se identifica el patógeno, se evaluará el beneficio clínico del tratamiento antibiótico empírico, teniendo en cuenta el riesgo de efectos adversos y de una erradicación peligrosa de la flora normal. En los ancianos con diarrea adquirida en la comunidad, con fiebre, disentería y estado clínico grave, en quienes la diarrea no puede ser atribuida a bacterias resistentes a las fluoroquinolonas, es válido el tratamiento empírico con uno de esos agentes. Por otra parte, el tratamiento de ancianos graves puede incluir macrólidos (eritromicina o azitromicina). El tratamiento de *C. difficile* asociado a diarrea suele incluir la cesación del antibiótico irritante. La evidencia actual no sustenta el criterio de volver tratar enseguida con otro antibiótico. El metronidazol oral es efectivo y la vancomicina tiene muchas reacciones adversas. La evidencia reciente indica que la teicoplanina es mejor que la vancomicina para la cura bacteriológica, con una eficacia algo mayor para reducir la sintomatología.

**Tratamiento sintomático:** en la actualidad se utilizan más de 300 medicamentos de venta libre con propiedades antidiarreicos. De ellos, los más estudiados en ensayos controlados son la loperamida, el subsalicilato de bismuto y el caolín. Curiosamente, ninguno de esos estudios incluyó pacientes ancianos. Un estudio multicéntrico reciente realizado en 945 pacientes ambulatorios informó que el racecadotril, un inhibidor potente de la encefalinasa, que ejerce un efecto anti hipersecretorio sin aumentar la duración del tránsito intestinal fue tan efectivo como la loperamida en la reducción de la diarrea, con una prevalencia significativamente inferior de efectos secundarios como la constipación, la anorexia y el dolor abdominal que la loperamida. Debido a sus características, este fármaco puede ser una opción farmacológica efectiva para el tratamiento de la diarrea en los ancianos. Sin embargo, se requieren otros estudios que evalúen el papel del racecadotril en el tratamiento de la diarrea en los ancianos.

### **Diarrea del viajero**

Cada año, más de 50 millones de turistas viajan a los países industrializados y a lugares donde los niveles de higiene son pobres. Al menos el 75% de las personas que viajan por períodos cortos se queja de problemas de salud—en su mayoría leves—, pero en ocasiones requieren de asistencia médica (7%) o incluso la internación hospitalaria (1%).

De estos problemas, el más frecuente es la diarrea del viajero (DV); se produce durante o inmediatamente después de un viaje a un país menos higiénico, dura 3-4 días y se caracteriza por la eliminación de heces blandas o acuosas.

En general, la DV está causada por la ingestión de agua o alimentos contaminados y afecta al 20%-50% de las personas que viajan a países con pocas normas de higiene. Si la permanencia del turista en determinadas zonas geográficas dura más de 2 semanas, puede estar afectado.

Sobre la base de las condiciones de higiene, en el mundo se reconocen 3 niveles de riesgo: riesgo elevado [la mayor parte de Asia, Oriente Medio, Turquía, África-excepto Sudáfrica-Centroamérica y, parte de América Latina (20%-56%)]; riesgo medio (Europa oriental, Sudáfrica, algunos países en ambas Américas y algunas islas del Caribe) y, riesgo bajo (Europa occidental, EE.UU., Canadá, Australia y Japón) (4%-8%)

El riesgo de contraer TD depende muy estrechamente de las condiciones de higiene del país, y es muy elevado para los turistas de países de bajo riesgo.

### **Etiología**

La etiología de la DV es variada, e incluye virus, bacterias, protozoos, y micetos. Los principales agentes etiológicos de diarrea secretora son *E. coli* (enteropatógenos, enteroadhesivo, enterotóxico), *V. cholerae*, *C. difficile*, *rotavirus Norwalk* o *astrovirus*, y para la disentería relacionadas con la diarrea son *E. coli* (enteroinvasiva, enterohemorrágica), *Shigella spp*, *Camp. jejuni*, *S. typhi*, *S. paratyphi*, otras *Salmonellas*, *Aeromonas spp*, *Yersinia enterocolítica*, *bacilos no cólera*, *Entamoeba histolytica*, *G. lamblia*, *Cryptosporidium*, *Cyclospora*.

### **Prevención**

El riesgo depende en gran medida de los productos alimenticios consumidos. El lugar en que se preparan los alimentos es también fundamental: de hecho, el riesgo aumenta desde la vivienda al restaurante y a los alimentos comprados al borde de las rutas. Cuando se evalúan los riesgos, hay que tener en cuenta algunas variables que afectan a la DV. Entre los diversos factores predisponentes se halla el tipo de viaje, por lo una vacación de aventura es más riesgosa que una vacación en un hotel de 5 estrellas. Las personas jóvenes que no comen en la mesa, especialmente los niños, parecen estar en mucho mayor riesgo que los adultos. Es posible también que ciertos factores genéticos puedan explicar por qué algunas personas son más fácilmente afectadas por la DV que otras. Algunas afecciones como la hipoclorhidria y la aclorhidria también son predisponentes a la DV: la acidez gástrica es una barrera importante contra los agentes patógenos. Las personas con hipoclorhidria genética o alimentaria o que han sido sometidas a una cirugía de estómago, que tienen necesidad de tomar inhibidores de la bomba de protones, tienen mayor riesgo de DV.

El riesgo de contraer TD depende muy estrechamente de las condiciones de higiene en el país, y es muy alta para los turistas de bajo riesgo de viajar a países otros países (Cuadro 3).

De hecho, es interesante observar que un nuevo viaje a una zona de alto riesgo a menos de 6 meses de uno anterior tiene mucho menor riesgo de DV. Esto puede deberse a algún tipo de inmunidad a los agentes patógenos gastroentéricos desarrollados en la visita anterior. La prevención de la DV se basa en: el tratamiento adecuado de los alimentos, la vacunación y la buena higiene personal, especialmente el lavado correcto de las manos.

**Tratamiento de los alimentos:** Para reducir el riesgo de DV tanto como sea posible hay que tener cuidado al elegir los alimentos y las bebidas, y evitar en lo posible las que no parecen haber sido preparadas adecuadamente. Estas opciones son muy simples, pero a menudo son muy ignoradas. De hecho, sólo una pequeña proporción de todos los viajeros las tienen en cuenta. Una investigación llevada a cabo en grandes aeropuertos europeos reveló que sólo el 5,5% de los viajeros estaba dispuesto a hacer algo sobre la seguridad alimentaria.

**Vacunas:** la lucha contra el tífus, la hepatitis A y la vacuna contra el cólera pueden ser eficaces

ante determinados niveles de DV. (1)

**Lucha contra el tífus.** Hay 2 tipos de vacunas: tabletas e inyecciones. El primero requiere de 3 comprimidos que deben tomarse cada 2 días. Es eficaz en el 75% de los casos y prevé la protección durante 2-3 años. El segundo tipo de vacuna requiere una sola inyección, y es 77% efectivo para 3 años. La vacuna oral no debe tomarse si uno está tomando pastillas para la malaria ya que reduce la eficacia de ambos. La inyección, sin embargo, se puede dar junto con otras vacunas (como la malaria). Para la vía oral inyectable, la eficacia es de 55%-80% durante 3 años; (2) **Lucha contra la hepatitis A.** se puede administrar una inyección subcutánea, la que resulta muy eficaz 2 semanas después y seguirá prestando protección hasta 20 años. La vacuna requiere de 2 inyecciones: la segunda se da 6-12 meses después de la primera; (3) Lucha contra el cólera. Se dan 2 tipos de vacuna oral contra *V. cholerae*: una subunidad A (CVD 103 HgR) de agente vivo pero debilitado genéticamente y una sub-unidad B mixta (WC/RBS) de células muertas desactivadas- Estos últimos, diseñados para proteger a los viajeros contra el cólera, se ha demostrado eficaz contra la DV causada por *E. coli* enterotóxica, la causa más frecuente de este tipo de enfermedad. la protección contra la DV puede alcanzar el 80.

### Tratamiento

Se debe hacer reposo durante 2-3 días y solo beber agua. Si los síntomas persisten se indicarán anisépticos intestinales. Para reducir el riesgo de deshidratación y la duración de la diarrea, se pueden utilizar medicamentos antidiarreicos. La loperamida es eficaz pero tiene efectos secundarios como el estreñimiento y el meteorismo y/o distensión abdominal, que puede causar oclusión intestinal, especialmente en pacientes ancianos. El racecadotril, ya disponible en Italia, es tan eficaz como la loperamida y no causa ninguno de estos problemas. En Italia, el Consejo Médico General ha diseñado una solución por vía oral, compuesta de la siguiente manera: cloruro de sodio (3,5 g/L), cloruro de potasio (1,5 g/L), glucosa (20,0 g/L) y citrato de sodio (2,9 g/L). Una solución con 2,5 g/L de bicarbonato de sodio tiene una vida media más corta, pero es fisiológicamente equivalente y está disponible en la mayoría de los países. Como alternativa pueden utilizarse las siguientes soluciones: 6 cucharaditas de azúcar, 1 ctda. de sal de cocina, 2 partes de agua potable. Los antibióticos sólo deben indicarse en casos graves, y cuando se sospecha la etiología bacteriana.

En Italia, el Consejo Médico General ha diseñado una solución oral cuya fórmula es: cloruro de sodio (3.5 g/L), cloruro de potasio (1.5 g/L), glucosa (20.0 g/L) y citrato de sodio (2.9 g/L). Se puede usar 2.5 g/L de una solución de bicarbonato de sodio que, aunque tiene una vida media más corta es fisiológicamente equivalente y está disponible en la mayoría de los países. Como alternativa, también se puede usar una solución con 6 partes de azúcar, 1 cucharada de sal de cocina y 2 partes de agua potable. Los antibióticos están indicados en los casos graves, siempre que se sospeche una etiología bacteriana.

### Conclusión

En resumen, la diarrea es una alteración del movimiento intestinal normal, caracterizada por un aumento del contenido de agua, del volumen o de la frecuencia de las deposiciones. Las diarreas secretoras, sobre todo debidas a infecciones aguda (bacterias, virus, parásitos), son el subtipo más importante, en términos de frecuencia, incidencia y mortalidad.

La clasificación clínica de la diarrea y la comprensión de sus principales mecanismos patogénicos son fundamentales para su diagnóstico y enfoque terapéutico. Es válido indicar un tratamiento sintomático con antidiarreicos, junto con el tratamiento etiológico para mejorar las condiciones clínicas del paciente. Entre los fármacos anti-diarreicos, el racecadotril es un agente terapéutico seguro. La diarrea aguda es frecuente en la tercera edad, con una prevalencia del 3,9%-14,2%. El tratamiento de los ancianos con diarrea, independientemente de la causa, debe incluir la rehidratación y el soporte nutricional. La DV puede representar un problema debido al creciente flujo de personas que viajan desde países industrializados a zonas geográficas con



malas condiciones higiénicas.

## Referencias

1. Guerrant RL, Van Gilder T, Steiner TS, Thielman NM, Slutsker L, Tauxe RV, Hennessy T, Griffin PM, DuPont H, Sack RB, Tarr P, Neill M, Nachamkin I, Reller LB, Osterholm MT, Bennish ML, Pickering LK. Practice guidelines for the management of infectious diarrhea. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 331-351
2. Gadewar S, Fasano A. Current concepts in the evaluation, diagnosis and management of acute infectious diarrhea. *Curr Opin Pharmacol* 2005; 5: 559-565
3. Farthing MJ. Functional diarrhea. *Curr Gastroenterol Rep* 2005; 7: 350-357
4. Guerrant RL. Why America must care about tropical medicine: threats to global health and security from tropical infectious diseases. *Am J Trop Med Hyg* 1998; 59: 3-16
5. Feldman RA, Banatvala N. The frequency of culturing stools from adults with diarrhoea in Great Britain. *Epidemiol Infect* 1994; 113: 41-44
6. Ball JM, Tian P, Zeng CQ, Morris AP, Estes MK. Age dependent diarrhea induced by a rotaviral non-structural glycoprotein. *Science* 1996; 272: 101-104
7. Musher DM, Musher BL. Contagious acute gastrointestinal infections. *N Engl J Med* 2004; 351: 2417-2427
8. Thielman NM, Guerrant RL. Clinical practice. Acute infectious diarrhea. *N Engl J Med* 2004; 350: 38-47
9. Marcos LA, DuPont HL. Advances in defining etiology and new therapeutic approaches in acute diarrhea. *J Infect* 2007;55: 385-393
10. Nataro JP, Kaper JB. Diarrheagenic *Escherichia coli*. *Clin Microbiol Rev* 1998; 11: 142-201
11. Kotloff KL, Winickoff JP, Ivanoff B, Clemens JD, Weidlow DL, Sansonetti PJ, Adak GK, Levine MM. Global burden of *Shigella* infections: implications for vaccine development and implementation of control strategies. *Bull World Health Organ* 1999; 77: 651-666
12. Echeverria P, Sethabutr O, Pitarangsi C. Microbiology and diagnosis of infections with *Shigella* and enteroinvasive *Escherichia coli*. *Rev Infect Dis* 1991; 13 Suppl 4: S220-S225
13. Hookman P, Barkin JS. Review: *Clostridium difficile* associated disorders/diarrhea and *Clostridium difficile* colitis: the emergence of a more virulent era. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 1071-1075
14. Warny M, Pepin J, Fang A, Killgore G, Thompson A, Brazier J, Frost E, McDonald LC. Toxin production by an emerging strain of *Clostridium difficile* associated with outbreaks of severe disease in North America and Europe. *Lancet* 2005;366: 1079-1084
15. Bhan MK, Bahl R, Bhatnagar S. Typhoid and paratyphoid fever. *Lancet* 2005; 366: 749-762
16. Ortega YR, Adam RD. *Giardia*: overview and update. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 545-549; quiz 550
17. Stanley SL Jr. Amoebiasis. *Lancet* 2003; 361: 1025-1034
18. Frexinos J, Sallenave J-R. Comparison of loperamide-oxide and acetorphan in acute diarrhoea [abstract]. *Gut* 1996; 39 Suppl 3: A173
19. Vetel JM, Berard H, Fretault N, Lecomte JM. comparison of racecadotril and loperamide in adults with acute diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13 Suppl 6: 21-26
20. Prado D. A multinational comparison of racecadotril and loperamide in the treatment of acute watery diarrhoea in adults. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37: 656-661
21. Wang HH, Shieh MJ, Liao KF. A blind, randomized comparison of racecadotril and loperamide for stopping acute diarrhea in adults. *World J Gastroenterol* 2005; 11:1540-1543
22. Talley NJ, O'Keefe EA, Zinsmeister AR, Melton LJ 3rd. Prevalence of gastrointestinal symptoms in the elderly: a population-based study. *Gastroenterology* 1992; 102: 895-901
23. Scallan E, Majowicz SE, Hall G, Banerjee A, Bowman CL, Daly L, Jones T, Kirk MD, Fitzgerald M, Angulo FJ. Prevalence of diarrhoea in the community in Australia, Canada, Ireland, and the United States. *Int J Epidemiol* 2005;34: 454-460
24. O'Keefe EA, Talley NJ, Zinsmeister AR, Jacobsen SJ. Bowel disorders impair functional status and quality of life in the elderly: a population-based study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1995; 50: M184-M189
25. Faruque AS, Malek MA, Khan AI, Huq S, Salam MA, Sack DA. Diarrhoea in elderly people: aetiology, and clinical characteristics. *Scand J Infect Dis* 2004; 36: 204-208
26. Ratnaik RN. Diarrhea in old age. In: Pilotto A, Malfertheiner P, Holt P, Karger AG, eds. *Interdisciplinary Topics in Gerontology. Aging and the Gastrointestinal Tract*. Basel: Karger, 2003; 32: 187-199
27. Bauer TM, Lalvani A, Fehrenbach J, Steffen I, Aponte JJ, Segovia R, Vila J, Philippczik G, Steinbrückner B, Frei R, Bowler I, Kist M. Derivation and validation of guidelines for stool cultures for enteropathogenic bacteria other than *Clostridium difficile* in hospitalized adults. *JAMA* 2001; 285:313-319
28. Chassany O, Michaux A, Bergmann JF. Drug-induced diarrhoea. *Drug Saf* 2000; 22: 53-72
29. Ratnaik RN, Jones TE. Mechanisms of drug-induced diarrhoea in the elderly. *Drugs Aging* 1998; 13: 245-253

30. Nelson R. Antibiotic treatment for *Clostridium difficile* associated diarrhea in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; CD004610
31. Oberhelman RA, Mc Lellan SLF, Behrens RH. Special hosts: children, pregnant women, immunocompromised patients, the elderly traveler. In: Ericsson CD, DuPont HL, Steffen R, eds. *Travelers' Diarrhea*. Hamilton: BC Decker, 2003:240-257
32. Castelli F. Human mobility and disease: a global challenge. *J Travel Med* 2004; 11: 1-2
33. Steffen R, Acar J, Walker E, Zuckerman J. Cholera: assessing the risk to travellers and identifying methods of protection. *Travel Med Infect Dis* 2003; 1: 80-88
34. Peltola H, Siitonen A, Kyrönseppä H, Simula I, Mattila L, Oksanen P, Kataja MJ, Cadoz M. Prevention of travellers' diarrhoea by oral B-subunit/whole-cell cholera vaccine. *Lancet* 1991; 338: 1285-1289
35. Shlim DR. Self diagnosis and treatment of traveler's diarrhea. In: Keystone JS, Kozarsky PE, Freedman DO, Nothdurft HD, Connor BA, eds. *Travel medicine*. St. Louis: Mosby, 2003: 201-204
36. Luby S, Mintz E. Cholera. In: Arguin PM, Navin AW, Kozarsky PE, Cetron MS, eds. *Health Information for International Travel 2003-2004*. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention. "The CDC Yellow Book", 2003: 51-52