

# *Enfermedad diarreica crónica*

## *Estudio de casos y controles en un grupo de pacientes colombianos*

Oscar Gutiérrez, Blanca Castillo de Moreno, Héctor J. Cardona, Elias Forero · Bogotá, D.C.

**Objetivo:** investigar pacientes con enfermedad diarreica crónica (DC) originada en el intestino proximal.

**Diseño:** estudio descriptivo retrospectivo y prospectivo observacional, de prevalencia y de utilidad diagnóstica.

**Pacientes:** casos con más de ocho semanas de diarrea. **Mediciones:** en el primer estudio (n=38) se realizaron análisis coprológicos de rutina, endoscopia digestiva alta y biopsias gástricas y del duodeno. En la segunda parte (n=65) además se realizaron: aspirado duodenal para investigación de *giardia*, el coproanálisis funcional de 24 horas, colonoscopia con biopsias, estudios de hidrógeno espirado para sobrecrecimiento bacteriano (SCB) y deficiencia de lactasa. En un grupo se investigó la secreción ácida gástrica basal y estimulada con pentagastrina. Este grupo fue comparado con un grupo control (C) sin diarrea (n= 29).

**Resultados:** estudio retrospectivo: el tiempo promedio de DC fue de 18 meses; histología gástrica con gastritis crónica no atrófica (82%) y del duodeno normales o con cambios mínimos (79%), metaplasia gástrica y atrofia de vellosidades en el 5% de casos. Se diagnosticó giardiosis en el 10% de coprológicos. 20 pacientes recibieron terapia con bismuto, tetraciclina y furazolidona, con mejoría clínica en el 80%.

**Estudio prospectivo:** grupo con DC: tiempo promedio de DC de 24,2 meses, 85% habían recibido terapia con nitroimidazoles. En las biopsias gástricas predominó la gastritis crónica no atrófica (69%) y en el duodeno normalidad o duodenitis leve (92%). La *giardia* se evidenció en el 71%: en el coprológico convencional en 10% de casos, en el de 24 horas 61% y en el aspirado duodenal 56%. Se determinaron valores anormales de hidrógeno así: prueba de lactulosa en el 72% y de la lactosa en el 66%.

En el grupo control se encontró *giardia* en el 52% de ellos. Se observó un test de lactulosa positivo en el 41% y de lactosa en el 46% de los casos.

En ningún caso se encontraron trofozoítos de *E. histolítica* y los exámenes del colon fueron normales.

Los análisis estadísticos no mostraron diferencias significativas entre los grupos (DC y C) en cuanto infección por *H. pylori*, presencia de *giardia*, test de lactosa o de lactulosa. Existió una relación fuerte no significativa entre DC y *giardia* (p=0.06, OR 2.56) y una correlación significativa entre la presencia de *H. pylori* y el SCB intestinal (p=0.025, OR 3.2).

**Conclusiones:** varios factores implicados en la etiología de la DC con frecuencia coexisten en un mismo paciente. El *H. pylori* fue el único factor correlacionado significativamente con el SCB, tal vez por la pangastritis asociada, causa de hipoclorhidria y colonización bacteriana aumentada. La infección intestinal por *giardia* es frecuente en nuestro medio, es insuficientemente diagnosticada y los tratamientos con metronidazol y sus derivados parecen ser inefectivos (*Acta Med Colomb* 2001; 26:231-239).

**Palabras clave:** *diarrea crónica*, *Helicobacter pylori*, *Giardia lamblia*, *sobrecrecimiento bacteriano*, *deficiencia de lactasa*.

### Introducción

La diarrea es un síntoma frecuente que es prácticamente bien entendido por todo el mundo, pero que puede ser difícil dar una descripción adecuada de ella. Una definición

Dr. Oscar Gutiérrez C.: Profesor Titular Unidad de Gastroenterología, Depto. de Medicina Interna; Lic. Blanca Castillo de Moreno: Bacterióloga. Profesora Asistente Depto. de Medicina Interna; Dr Héctor J. Cardona V.: Gastroenterólogo; Dr. Elias Forero: Gastroenterólogo. Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, D.C.

clínica útil es la que indica un cambio en el hábito de las deposiciones, con un aumento en la fluidez y/o volumen de las heces, con frecuencia acompañado de un incremento en el número de evacuaciones, con urgencia y malestar abdominal (1-3).

Se entiende por diarrea crónica (DC) al aumento del peso y volumen de las deposiciones (mayor de 200 gramos al día) y la reducción de su consistencia (líquidas o semilíquidas, con un contenido mayor a 85%), por un período superior a dos meses. Una definición más simple considera la DC como el paso de heces blandas con o sin aumento en la frecuencia de las evacuaciones durante más de seis semanas (1, 3). Es de anotar que no está bien preciso el tiempo para considerarla crónica, variando de acuerdo con los autores, entre cuatro y seis semanas.

La prevalencia de la DC en adultos es variable dada la falta de información internacional confiable y los diferentes criterios empleados, calculándose en el 3 al 5% de la población en países como Estados Unidos (4), pero no existen datos adecuados para nuestro medio.

Desde el punto de vista de su origen, en general se considera que se pueden iniciar en el intestino delgado o en el colon.

Las causas de la DC son múltiples y en general se pueden agrupar en infecciosas, inflamatorias, tumorales, alimentarias, metabólicas, iatrogénicas, postquirúrgicas e idiopáticas (3-5).

La DC es un motivo de consulta poco frecuente para el médico general, pero lo contrario ocurre en la consulta especializada de Medicina Interna o de Gastroenterología. El enfoque diagnóstico de estos pacientes es complejo, dada la diversidad de enfermedades descritas que pueden causarla, por lo que muy frecuentemente se requieren exámenes especializados y de gran dificultad técnica, para llegar a una causa definitiva y así poder instituir el tratamiento adecuado. Esta situación puede ser frustrante en nuestro medio dadas las conocidas limitaciones técnicas para llegar a un diagnóstico etiológico correcto en muchos casos, como sucede con entidades como el sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado, las enfermedades crónicas del páncreas y otras alteraciones endocrinas aceptadas como causa de DC en la literatura mundial.

El objetivo del presente trabajo ha sido el de inicialmente analizar los resultados de un estudio retrospectivo de casos con DC tratados empíricamente con una terapia antibiótica y de acuerdo con la experiencia obtenida, investigar en forma prospectiva el diagnóstico etiológico en pacientes con DC sin una causa orgánica aparente, utilizando pruebas respiratorias para determinación de sobrecrecimiento bacteriano intestinal y de deficiencia de lactasa.

Adicionalmente como una de las causas consideradas como posibles en la etiología de la DC es la hipoclorhidria, generalmente secundaria a la atrofia gástrica, se investigó el aspecto histopatológico de la mucosa gástrica en estos pacientes, la presencia de *Helicobacter pylori*, los valores

de secreción gástrica en algunos de ellos y la eventual relación de estos factores con los trastornos presentados en ellos. Los hallazgos fueron comparados con los obtenidos en un grupo control de pacientes sin diarrea.

## Pacientes

Se estudiaron pacientes que acudieron a la Unidad de Gastroenterología del Hospital San Juan de Dios de la Universidad Nacional de Colombia y que consultaron por episodios de diarrea con tiempo de evolución igual o mayor a dos meses.

Se excluyeron aquellos con enfermedades crónicas conocidas como causa de diarrea como hipertiroidismo, pancreatitis crónica, diabetes mellitus, etc., o del intestino delgado como amiloidosis, enfermedad de Crohn, tuberculosis gastroduodenal o colónica, o historia de consumo crónico de medicamentos como colchicina, antiácidos o inhibidores de la bomba de protones o consumo de antibióticos o metronidazol y sus derivados en los últimos dos meses previos al estudio. Como grupo control se escogieron pacientes con estreñimiento o dispepsia funcional sin diarrea. Se incluyeron los que aceptaron participar en el estudio. El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética de la Institución.

## Material y método

Se trata de un estudio descriptivo retrospectivo y prospectivo observacional, en el primero de los cuales se realizó intervención farmacológica. Es igualmente un estudio de prevalencia y de utilidad diagnóstica.

En un primer estudio se evaluaron retrospectivamente los diagnósticos de pacientes con diarrea crónica de por lo menos ocho semanas de duración. A estos pacientes en forma sistemática se les practicó análisis convencional de las heces, coprológico y coproscópico. Igualmente se les realizó un examen endoscópico gastroduodenal, durante el cual se practicaron biopsias de la siguiente manera: cuatro del cuerpo y cuatro del antro, dos de ellas de la curva menor y las otras de la mayor para estudio histopatológico (6) y otra adicional para prueba de ureasa rápida por la técnica de Arvind (7). De la tercera porción del duodeno se tomaron otras dos biopsias adicionales. Las muestras de cada zona fueron colocadas en frascos separados. El grupo de pacientes con presencia de *H. pylori* fueron únicamente tratados para esta bacteria con una asociación de bismuto subcitrato 120 mg, tetraciclina clorhidrato 500 mg y furazolidona 100 mg, todos qid por vía oral y durante 14 días. En aquellos en quienes se encontró una patología diferente se instauró una terapia específica.

En una segunda etapa se investigó prospectivamente otro grupo de pacientes con diagnóstico de DC y cuyos criterios de inclusión y de exclusión fueron similares a los del estudio precedente. Igualmente se excluyeron quienes tuvieran colitis como causa de DC o que fueran portadoras del VIH.

Se realizó una historia clínica y examen físico completos y posteriormente se practicaron estudios paraclínicos que incluyeron hemograma, glicemia, creatinina, colesterol, triglicéridos, vitamina B<sub>12</sub>, ácido fólico, examen de orina y otros si lo ameritaban. Se practicaron estudios coprológicos seriados convencionales y un examen coproscópico.

En un día diferente se realizó examen por concentración de las heces de 24 horas para investigación de *giardias* y otros parásitos, según la técnica de Ritchie modificada (8) y que en resumen consiste en lo siguiente: se toma 1 g de heces al cual se le agregan 10 ml de formol, que también se homogeniza y luego se pasa a través de una gasa. Al filtrado se agrega 1 mL de éter etílico y luego se agita vigorosamente durante un minuto. Se centrifuga durante 10 min. y se extraen las dos capas superiores. El sedimento es observado al microscopio x40 aumentos, con solución salina y con lugol.

### Pruebas de aliento

Las mismas se practicaron con un equipo Gastrolyzer® (Bedford Instruments) para medición de hidrógeno espirado en partes por millón (ppm). Para ello se siguieron las técnicas establecidas descritas previamente (9, 10) y que se resumen así:

**Lactulosa.** Luego de una dieta previamente establecida para el día anterior y un ayuno de por lo menos 12 horas, se realizó una medición basal del hidrógeno espirado. Se administraron 10 g de lactulosa disuelta en 200 mL de agua y se tomaron nuevas muestras respiratorias cada 15 minutos y durante dos horas.

Se consideró como positivo para sobrecrecimiento bacteriano la presencia en condiciones basales de 20 ppm o más de hidrógeno, o todo aumento superior a 12 ppm con relación al valor basal en la hora siguiente a la ingestión de la lactulosa. Durante el examen no se permitió fumar ni dormir, factores que modifican los resultados.

**Lactosa.** En un día diferente se realizó una prueba semejante a la descrita previamente, administrándose 50 g de lactosa y practicándose muestras para hidrógeno cada 15 minutos durante 3 horas. Se consideró positivo un aumento de 20 ppm de hidrógeno con relación al valor basal a partir de la segunda hora de ingerido el carbohidrato.

### Endoscopia

Luego de un período nocturno de ayuno se realizó un examen endoscópico alto.

Al igual que en el primer estudio se practicaron cuatro biopsias del cuerpo y cuatro del antro, dos de la curva menor y de la mayor en cada zona, las cuales se colocaron en frascos separados en formol tamponado al 10%. En la segunda porción del duodeno se practicó infusión endoscópica de 30 ml de solución salina y posteriormente se aspiró y se recolectó el contenido duodenal en una trampa. El material obtenido se preservó a 4°C y posteriormente se centrifugó para su análisis e investigación de

parásitos. En la tercera porción del duodeno o inicio del yeyuno se realizaron finalmente tres biopsias. Todas éstas fueron teñidas con hematoxilina-eosina y además con Giemsa en el caso de las biopsias gástricas, para estudio histopatológico y evaluación de la gastritis. Ésta se clasificó como no atrófica y atrófica (6). Igualmente se determinó la presencia o no de *H. pylori*.

Se practicó además una colonoscopia izquierda con tres a cuatro biopsias a diferentes niveles para investigación de colitis.

### Pruebas de secreción ácida

En un día diferente a los que se realizaron las otras pruebas, en un grupo de pacientes se realizó un gastroci-dograma basal y estimulado con pentagastrina (Cambridge Laboratories). En breve, en las horas de la mañana y luego de un período de ayuno de por lo menos doce horas se colocó una sonda nasogástrica de doble canal en la parte corporal del estómago y cuya posición se verificó por fluoroscopia o por la recuperación de una infusión de 30 ml de agua, con recuperación de por lo menos el 80% de la misma. En decúbito lateral izquierdo se succionó suave e intermitentemente, recogiendo la muestra en períodos de 15 minutos, inicialmente uno de "vaciamiento" y posteriormente cuatro períodos durante la primera hora (período basal o BAO). Al final de ésta se aplicó pentagastrina a la dosis de 6 microgramos por kg de peso, vía subcutánea y se realizó recolección durante otra hora, midiéndose la secreción máxima de ácido (MAO). Se consideró que existía una hiposecreción con valores de MAO inferiores a 12 mmol / hora.

### Análisis estadístico

Una vez diligenciado el formulario de encuesta para cada uno de los pacientes incluidos en el estudio, los datos fueron incorporados al programa Epi info 6.04. Con el fin de evaluar asociaciones entre variables dicotómicas se utilizó la razón de desigualdades (OR) para estimarla y la prueba chi cuadrado o prueba exacta de Fisher cuando estuvo indicado para determinar significancia estadística; se empleó un límite de confianza del 95%. Con el propósito de controlar variables de confusión, se practicó análisis estratificado, calculando el OR ponderado mediante la prueba de Mantel-Haenszel. Se aplicó la prueba de homogeneidad y se calcularon los intervalos de confianza para cada estrato con el fin de identificar el comportamiento de las variables en los diferentes estratos. Se estableció una significancia para  $p < 0.05$ .

## Resultados

### Estudio retrospectivo

Se investigaron 38 pacientes, 22 hombres, con un promedio de edad de 45.6 años (rango 20-84 años). El tiempo promedio de duración de la enfermedad fue de 1.5 años (rango: tres meses a cinco años). En cuatro casos existía

antecedente de una colecistectomía. En dos de ellos la cirugía fue previa, en otro contemporánea y en uno posterior a la aparición de la diarrea.

Los resultados de los exámenes coprológicos seriados demostraron la presencia de *giardia* en cuatro casos (10%). Se estudió la materia fecal de 24 horas en 11 pacientes, con diagnóstico de giardiasis en 7/11 (64 %) y de ascariasis en uno.

Al examen endoscópico se apreciaron cambios de eritema focal en todos los casos, en uno se observó esofagitis péptica I y duodenitis leve no erosiva del bulbo, respectivamente.

El estudio histopatológico del estómago demostró una gastritis crónica no atrófica en el 82% de los pacientes y formas del tipo *Helicobacter* fueron observadas en el 68%. Un caso fue diagnosticado como linfoma gástrico MALT de bajo grado. En el duodeno se observó una mucosa normal o con duodenitis leve inespecífica en el 79% de los casos, en dos existió metaplasia gástrica y atrofia vellositaria no severa en otros dos. Se apreciaron *giardias* en dos casos (5%). En un paciente se encontró una amiloidosis.

Todos aquellos con diagnóstico de giardiasis presentaban simultáneamente *H. pylori* a nivel gástrico. No se observó relación entre la presencia de *giardias* y el tipo de diagnóstico histopatológico en el duodeno.

En 20 pacientes, incluidos en el grupo anteriormente mencionado, se administró por vía oral una terapia triple a base de bismuto subcitrate, tetraciclina clorhidrato y furazolidona. En 18 de 20 pacientes (90%) se apreció mejoría clínica seis meses después de finalizado el tratamiento.

### Estudio prospectivo

**Pacientes.** Se investigaron 94 sujetos, de los cuales 52 eran hombres. Se estudiaron 64 casos con DC, con edad promedio de  $45.5 \pm 16.6$  años y 29 controles, con edad promedio de  $44.5 \pm 14.4$  años, sin diferencias significativas en edad y sexo entre los grupos.

En la Tabla 1 se resumen los principales hallazgos de los grupos prospectivamente estudiados.

El promedio de tiempo de DC fue de 24.2 meses (rango 2-60 meses); el 22% tenían antecedentes de colecistectomía, en nueve (tiempo previo medio de cirugía de 6.5 años, rango 2-15 años) la intervención precedió a la diarrea (promedio de enfermedad 2.9 años, rango tres meses a 10 años). En cuatro casos la diarrea apareció aproximadamente al mismo tiempo de la cirugía (promedio 11 meses, rango tres meses a un año). En el caso restante la DC precedió a la intervención quirúrgica. Veintiuno por ciento de los pacientes del grupo control tenían el antecedente de colecistectomía (13 meses a seis años). Catorce pacientes acusaron algún grado de pérdida de peso, entre 1 y 7 kg durante su enfermedad. En el 85% de los pacientes existió un tratamiento previo con nitroimidazoles y antiparasitarios.

### Investigación de heces

Del total de sujetos estudiados se diagnosticó giardiasis por cualquier método en 65/88 (74%) de casos, 79% en el grupo de DC y 60% en el control (PINS). En cada grupo se encontraron sendos casos de ascariasis.

En ningún caso de los dos estudios y por ningún método se observaron trofozoítos de *E. histolítica*.

En el estudio de materia fecal de 24 h dos pacientes no incluidos fueron positivos para bacilos ácido alcohol resistentes (BAAR) y se encuentran en investigación.

### Pruebas respiratorias

**Test de lactulosa:** Se determinaron valores anormales por encima del umbral aceptado en la primera hora en el 67% de pacientes con DC y en el 52% de los controles (PINS).

En el total de sujetos se diagnosticó un test de lactulosa positivo en el 69% de casos con giardiasis. En los pacientes

Tabla 1. Resultados del estudio prospectivo de pacientes con diarrea crónica

Variable	Pacientes	Controles	OR	Límites	P
Pacientes	65	29			
Sexo					
F	35 (53.8%)	17 (58.6%)	0.78	0.28<OR<2.16	n.s.
M	30 (46.2%)	12 (41.4%)			
Edad	45.5+/-16.6	44.5+/-13.8			n.s.
<i>Giardia</i>	50/63 (79.3%)	15/29 (51.7%)	2.33	0.83<OR<6.65	n.s.
<i>H. pylori</i>	47/64 (73.4%)	9/28 (67.9%)	1.38	0.35<OR<5.31	n.s.
Atrofia	20/64 (30.9%)	7/28 (25.0%)	1.34	0.40<OR<4.64	n.s.
Metaplasia intestinal	14/64 (21.8%)	4/28 (14.2%)	1.95	0.43<OR<9.95	n.s.
Sobrecrecimiento	43/61 (70.5%)	11/25 (44.0%)	3.04	1.04<OR<9.02	0.039
Deficiencia lactasa	18/53 (66.%)	12/28 (46.4%)	2.71	0.84<OR<8.91	n.s.
Hiposecreción ácida	13/22 (59.0%)	1/4 (25.0%)	4.33	0.3<OR<130.6*	n.s.
Colecistectomía	14/65 (21.5%)	6/29 (20.1%)	0.97	0.27 - 0.72	n.s.

con DC y *giardias* la prueba fue positiva en el 76% de ellos y en el 50% del grupo control (OR:3.1, p< 0.09).

En los pacientes con DC y una prueba positiva para sobrecrecimiento bacteriano, el *H. pylori* estuvo presente en el 86% de ellos y en el 59% del control (OR 5.01, p=0.025)

**Prueba de lactosa:** Se diagnosticó deficiencia de lactasa en 59 de 85 casos estudiados (57%), sin existir tampoco diferencias significativas en ambos grupos (60% y 54% para DC y C, respectivamente).

**Estudios secretorios**

En 26 pacientes el estudio secretorio basal y estimulado con pentagastrina encontró hiposecreción de ácido en 13 de 22 pacientes (59%) y en uno de cuatro de los controles. Se apreció aumento de la misma en dos y normalidad en el otro.

**Endoscopia**

Los hallazgos del grupo de DC fueron: esofagitis péptica II en el 5% de los casos, gastritis eritematosa en 84% y erosiones crónicas levantadas del antro en el 5%, y duodenitis leve en el bulbo en el 6% de pacientes.

En el grupo control: gastritis eritematosa (78%), y erosiva crónica en 7% de los pacientes. Hiperemia leve del bulbo en 15% de los casos.

Los exámenes endoscópicos de la segunda y tercera porción del duodeno y del colon de todos los pacientes fueron normales.

**Histopatología**

Se diagnosticó una gastritis crónica no atrófica en el 70% de pacientes y en el 72% de casos del grupo control (PINS). La prueba para *Helicobacter pylori* fue positiva en el 73% y 68% de ambos grupos respectivamente (PINS).

Las biopsias duodenales fueron informadas como normales en la mitad de los casos (49%) o con duodenitis leve inespecífica en el 43% de pacientes con diarrea; en dos casos se consideró la sospecha de esprue tropical y en un número igual, esprue celíaco que no fueron tenidos en cuenta para el análisis. Las biopsias fueron normales en el 100% de los controles.

En el análisis de correlación no se apreció una significancia entre la presencia de DC y los diferentes parámetros investigados, aunque se obtuvo un chi cuadrado de 2.09 con OR de 1.875 para la presencia de sobrecrecimiento bacteriano.

Por el contrario, se apreció significancia al comparar el sobrecrecimiento de bacterias en el intestino con la infección gástrica por *H. pylori* (p=0.025)

En la Tabla 2 se resumen los hallazgos de correlación investigados.

**Discusión**

La enfermedad diarreica crónica es una de las entidades gastroenterológicas más frecuentes en los países subdesarrollados y particularmente si se encuentran ubicados en el

Tabla 2. Resultados de correlaciones investigadas

VARIABLES	Chi	p	O.R.	Intervalo
Diarrea vs. <i>Giardia</i>	3.48	0.06	2.56	0.94 - 7.10
Diarrea vs <i>H. pylori</i>	0.3	0.58	1.31	0.5 - 3.45
Diarrea vs. Deficiencia de lactasa	0.28	0.59	1.28	0.52 - 3.19
Diarrea vs. Hiposecreción de ácido	0.66	0.80	1.25	0.27 - 6.9
Diarrea vs. Metaplasia intestinal estómago	1.26	0.26	2.13	0.56 - 8.12
Diarrea vs. Sobrecrecimiento bacteriano	2.09	0.15	1.88	0.79 - 4.42
Diarrea vs. Colectectomía	0.35	0.56	0.72	0.14 - 2.20
Hiposecreción vs. Sobrecrecimiento bacteriano	1.20	0.09<OR<15.58	N.S.	
<i>Giardia</i> vs. Sobrecrecimiento bacteriano	0.19	0.67	0.80	0.29 - 2.22
<i>H. pylori</i> vs. Sobrecrecimiento bacteriano	5.01	0.025	3.20	1.12 - 9.14
Atrofia vs. Sobrecrecimiento bacteriano	0.28	0.99	1.0	0.33 - 3.40
Hiposecreción vs. Sobrecrecimiento	1.20	0.09<OR<15.58	N.S.	
Hiposecreción vs. <i>H. pylori</i>	0.36	0.55	0.48	0.02 - 9.84
Colectectomía vs. Deficiencia de lactasa	0.07	0.79	0.86	0.29 - 2.58
Atrofia vs. <i>H. pylori</i>	1.28	0.27<OR<6.78	N.S.	
Metaplasia vs. <i>H. pylori</i>	1.32	0.25	3.23	0.39 - 26.5
Deficiencia de lactasa vs. <i>H. pylori</i>	0.14	0.71	1.24	0.40 - 3.79
Colectectomía vs. <i>Giardia</i>	0.66	0.42	0.62	0.19 - 1.98
Hiposecreción vs. <i>Giardia</i>	1.22	0.27	0.37	0.60 - 2.25
Deficiencia de lactasa vs. <i>Giardia</i>	0.17	0.68	1.25	0.44 - 3.52
Colectectomía vs. Metaplasia intestinal estómago	0.42	0.52	0.68	0.16 - 2.52

tropical. Aunque tradicionalmente el médico general la atribuye en estas áreas a parásitos intestinales, los casos que llegan a la consulta del especialista por lo regular recaen en otros diagnósticos. Uno de los problemas que se presentan para el estudio de estos pacientes en nuestros países es la ausencia de tecnología adecuada o un alto costo de la misma, que obligan al médico en numerosas oportunidades a realizar terapias empíricas o a una "prueba terapéutica". Ejemplos de estas limitaciones son la imposibilidad para analizar electrólitos o la osmolaridad en heces, determinar la pérdida de proteínas por el intestino, realizar cultivos cuantitativos del aspirado yeyunal o incluso la cuantificación de grasas.

En el presente trabajo hemos pretendido comparar los resultados obtenidos en pacientes con un cuadro clínico de diarrea de origen alto y en quienes se realizaron investigaciones en dos fases: en la primera se practicaron estudios coprológicos seriados convencionales y un examen endoscópico con la realización de biopsias gástricas y duodenales. En el segundo estudio prospectivo se adicionaron otros elementos como la recolección de materia fecal de 24 horas para estudio cualitativo de grasas, presencia de parásitos y otros elementos base del "coprológico funcional", la práctica sistemática de un aspirado duodenal para investigación parasitológica y el análisis del hidrógeno espirado en dos oportunidades para estudiar sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado y deficiencia de lactasa, así como la realización sistemática de examen endoscópico y biopsias del colon.

Desde el punto de vista clínico la mayoría de nuestros pacientes son de la edad adulta media y sólo el 20% acusaron algún grado de pérdida de peso, siendo importante en sólo dos de ellos. Lo anterior estaría de acuerdo con una baja frecuencia de malabsorción; la presencia en todos estos casos de *giardia* sugeriría un aceleramiento del tránsito intestinal como causa de ello. Existió un antecedente de colecistectomía en un grupo de casos, la cual es una causa descrita de diarrea crónica, pero cuya etiología es mal conocida. Aunque se sospecha malabsorción de sales biliares, éstas se encuentran sólo moderadamente aumentadas (11) y la absorción ileal de las mismas parece ser normal (12). No encontramos, sin embargo, una correlación entre el antecedente quirúrgico y los demás parámetros investigados. También se ha sugerido un tránsito intestinal rápido (13); sin embargo, el tránsito observado en estos pacientes en nuestro estudio y por medio de la prueba de la lactulosa fue en promedio de 105 minutos (1:45 horas).

El estudio parasitológico realizado mostró resultados interesantes. En primer lugar, que la enfermedad amebiana crónica no es de importancia en la consulta del gastroenterólogo del área urbana, probablemente debido a la alta frecuencia con la que los pacientes son tratados con nitroimidazoles por cualquier sintomatología digestiva y más aún ante la presencia de episodios de diarrea a repetición. También fueron raros los casos diagnosticados con

ascaridiasis. Por el contrario, llama la atención la frecuencia con la que se encontró la giardiasis a pesar de que la mayoría de los pacientes habían recibido terapias previas para "enfermedad amebiana", (85% en esta serie) que también debería ser efectiva contra la misma (14). Una explicación para ello sería la presencia de resistencia importante de este protozoo a este tipo de quimioterapéuticos, a una terapia de duración inadecuada o a la reinfección frecuente, siendo más probable la primera posibilidad. En efecto, se ha descrito resistencia de la *giardia* al metronidazol media cromosómicamente, que resulta en una disminución de su captación y por consiguiente de su reducción al metabolito activo dentro del parásito (15).

Desde el punto de vista de su diagnóstico, el presente trabajo sugiere una baja sensibilidad en nuestro medio de los estudios coprológicos rutinarios, probablemente por la falta de realización de técnicas de concentración; las biopsias duodenales tienen, también poco papel para el diagnóstico de giardiasis, pero ocasionalmente es el único método que logra identificarla.

La diarrea inducida por *Giardia* se puede explicar en parte por la alteración descrita en la motilidad intestinal, experimentalmente demostrada en el Gerbil (16) y que eventualmente podría asociarse a un sobrecrecimiento bacteriano intestinal; aunque esta teoría ha sido propuesta, no hay elementos convincentes descritos en la literatura que hasta ahora lo demuestren. En efecto, es conocido que este parásito es también diagnosticado con gran frecuencia en la población asintomática (17), como ocurrió en nuestro grupo control; de allí que puede ser difícil predecir en cuáles casos este parásito es causa de síntomas, excepto con una prueba terapéutica específica y seguimiento de los pacientes.

Una de las etiologías que menos se confirma por métodos paraclínicos pero que con más entusiasmo se propone en nuestros países, particularmente por los gastroenterólogos, es el sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado, asociado o no a casos francos de esprue tropical. En esta entidad los factores determinantes para su aparición no son claros. Aunque se ha sugerido la desnutrición como una de sus causas (18), la mayoría de las veces la entidad se observa en pacientes bien nutridos. La enfermedad se caracteriza por una infección con contaminación crónica con uno o más patógenos intestinales. Como es lo usual en nuestra experiencia de años previos, la mayoría de los pacientes no presentan pérdida de peso, hipoalbuminemia o anemia megaloblástica, las biopsias intestinales por lo regular no muestran atrofia vellositaria y mejoran con una terapia apropiada, por lo regular tetraciclina, amoxicilina o trimetoprim-sulfa a dosis bajas durante varias semanas (19). Por definición, en el presente estudio se excluyeron patologías conocidas que se asocian con sobrecrecimiento de bacterias como las cirugías gastrointestinales u otras como la cirrosis (20), la edad avanzada (21) o enfermos por VIH. Si bien el diagnóstico apropiado se hace con muestras

adecuadamente obtenidas y cultivadas, con valores mayores clínicamente significativos mayores de 100.000 organismos por mililitro, esta prueba es invasiva, poco práctica y consume tiempo en el análisis microbiológico (22).

En el presente estudio, ningún factor estuvo definitiva y significativamente asociado con la presencia de diarrea crónica, aunque existe un riesgo importante de su aparición con el sobrecrecimiento bacteriano intestinal, el cual se correlacionó con la presencia de infección gástrica por *Helicobacter pylori*. Esta relación podría darse a través de un mecanismo probablemente relacionado con la hiposecreción gástrica de ácido, no necesariamente acompañada de una gastritis atrófica y que al parecer está asociada a la presencia de factores inflamatorios que inhiben la secreción de ácido (23); esta alteración llevaría a un aumento en la flora gástrica (24) y posteriormente del intestino proximal. Hallazgos similares no han sido descritos previamente en adultos, en quienes se espera la presencia de hipoclorhidria crónica secundaria a *H. pylori* y ello aumenta el interés de nuestros resultados.

A pesar del hallazgo de un test de lactulosa positivo frecuente en los pacientes con DC (72%), no se encontró una correlación significativa entre la presencia de hiposecreción de ácido y diarrea o sobrecrecimiento bacteriano, que probablemente se debe al bajo número de casos en el grupo control, más difícil de investigar por consideraciones éticas. Sin embargo, a su vez uno de los hallazgos interesantes del presente trabajo es la aparente frecuencia de sobrecrecimiento bacteriano en el grupo control, que estaría a favor de la necesidad de estudios futuros sobre este hecho: el factor más importante en la aparición del cáncer gástrico es la presencia de gastritis corporal (25) y cuya aparición no está en relación con la presencia o no de diarrea. Es importante anotar que en el presente trabajo se tomó como tiempo válido para estimar el sobrecrecimiento bacteriano la primera hora del estudio, ya que en los pacientes con tránsito intestinal acelerado se puede observar un falso positivo. Es necesario también que dichos estudios se realicen con pruebas de mayor sensibilidad, basadas en el empleo de sustratos marcados como la d-xilosa (26).

Otra posibilidad etiológica en la diarrea crónica en nuestro medio es la deficiencia de lactasa, la cual es más prevalente en los países latinoamericanos que en los nórdicos (27). Un estudio previo en nuestro medio de biopsias intestinales (28) mostró que *in vitro* existe algún grado de deficiencia de esta enzima en el 70% de los casos, sin existir una correlación con el tipo de síntoma digestivo presentado por los pacientes.

En la actual investigación se aprecia igualmente una deficiencia de lactasa en ambos grupos y es necesario además aclarar que los pacientes generalmente son sometidos por los médicos tratantes a una prueba de suspensión de lácteos como primera etapa en el tratamiento de estos pacientes con diarrea, sin que se obtengan resultados favora-

bles definitivos en la mayoría de ellos, si bien en muchos la suspensión estricta no es tan cierta. Es de anotar por otro lado la baja sensibilidad de la investigación de "azúcares reductores" en el examen coproscópico de rutina practicado en nuestros pacientes, el cual fue positivo en menos del 10% de los casos en los cuales se investigó.

Los resultados histopatológicos de las biopsias gástricas tomadas sistemáticamente mostraron que la mayoría de los pacientes tenían formas de gastritis crónica no atrófica y que ésta no es por consiguiente la principal causa de la hipoclorhidria.

Las biopsias duodenales en la mayoría de las veces son decepcionantes, los cambios inflamatorios generalmente son leves, y la frecuencia de atrofia vellositaria y el diagnóstico de parasitismo intestinal con frecuencia son bajos. Se debe no obstante recomendar su práctica pues ocasionalmente ofrece el diagnóstico etiológico, como en casos de enfermedad celíaca o de amiloidosis, no incluidos obviamente en esta serie.

En todo paciente en estudio de una DC es necesario realizar una endoscopia del colon, que siempre debe incluir la práctica de biopsias, que ocasionalmente pueden demostrar la presencia de una colitis microscópica, que pueden simular en algunos casos una diarrea de origen alto (29).

Finalmente, el encontrar simultáneamente con frecuencia varios factores capaces de inducir la aparición de diarrea crónica como *H. pylori*, sobrecrecimiento bacteriano y giardiosis, podría explicar el éxito obtenido con la terapia inicial a base de bismuto, tetraciclina y furazolidona, activa contra todos ellos y que sirvió de partida para la investigación, motivo de la presente comunicación. Igualmente se requieren investigaciones que incluyan otras causas de diarrea crónica en nuestro medio como la infección por VIH, la TBC intestinal u otros parásitos como los microsporidios. A pesar de las investigaciones más exhaustivas, existe sin embargo un grupo de pacientes con "diarrea crónica idiopática" (1).

## Conclusiones

La presente investigación multidisciplinaria hace importantes aportes en el estudio de la enfermedad diarreica crónica en nuestro medio:

1. Si bien en la etiología de la enfermedad diarreica crónica de origen en el intestino proximal se han implicado tradicionalmente diferentes factores, la presencia de giardias y el sobrecrecimiento bacteriano son los factores con más riesgo para asociarse a dicha entidad
2. El resultado clínico favorable obtenido en la primera serie de casos que describimos podría estar a favor de tal asociación.
3. De los factores analizados, por primera vez en la literatura médica se describe la relación con la infección por *H. pylori*.
4. El sobrecrecimiento bacteriano intestinal es frecuente en pacientes sin síntomas de enfermedad diarreica eró-

nica, lo cual probablemente se relaciona con gastritis corporal e hipoclorhidria, frecuente en nuestro medio, con consecuencias clínicas que pueden ser causa de síntomas digestivos que podrían ser confundidos con otras entidades

5. La infestación por *Giardia* es frecuente en nuestro medio pero es subdiagnosticada. Es necesario estimular a los miembros de los laboratorios clínicos para su búsqueda.
6. La terapia más empleada, a base de metronidazol y sus derivados parece ser inefectiva en muchos de nuestros pacientes, amerita una investigación y parece necesario buscar terapias alternativas efectivas

### Agradecimientos

A la Sra. Angela Leiva por su ayuda en la práctica de los gastroacidogramas y al Dr. David Y. Graham (Baylor College of Medicine, Houston, USA) por el suministro de la pentagastrina

### Summary

**Aim:** to investigate patients with chronic diarrhea (CD) from the upper intestine.

**Design:** retrospective, prospective and prevalence study. **Patients:** cases with at least 8 wk of diarrhea. **Analysis:** in a first retrospective study (n=38) conventional stool investigation and an upper gastrointestinal endoscopy were performed; in the later gastric and duodenal biopsies were taken

In the second part (n=65) complementary investigations were done: duodenal aspirate, 24 stool analysis, colonoscopy, lactulose test for intestinal bacterial overgrowth (BOG) and lactose test for lactose deficiency; also in a group of patients gastric secretory test with pentagastrine was done. These results were compared with a Control (C) group without diarrhea (n=29)

**Results.** In the retrospective mean time of CD was 18 months. Predominant finding in gastric biopsies was non atrophic gastritis (82%) and the duodenum was normal or with mild duodenitis in 79%. *Giardia* was found in 10% of stools samples. 20 patients were treated with a triple therapy of bismuth, tetracycline and furazolidone with improvement of symptoms in 80% of them.

In the prospective study mean time of CD was 24.2 months. 85% have had a the therapy with nitroimidazolic compounds. Histology demonstrated non atrophic chronic gastritis in 69% and normal or mild duodenitis in 92% of cases. *Giardia* was present in 71% of CD cases; routine and 24 h. stool analysis and duodenal aspirate were found positive in 10%, 61% and 56% respectively. Breath Hydrogen tests were positive in 72% for BOG and in 66% for lactose deficiency.

In C group *Giardia* was diagnosed in 52% of patients, not one in the routine stool analysis but in 42% of 24 h. samples and 36% of duodenal aspirates. The BOG test was positive in 41% and lactose test in 46% of cases.

In all cases *E. histolytica* was absent and colon biopsies were normal

Statistical results did not show significant differences between CD and C groups in *H. pylori*, *Giardia*, BOG and lactose results. However an important non significant relationship was found between CD and the presence of *giardia* (p=0.06, OR 2.56) and there was a significant correlation between *H. pylori* and BOG (p = 0.025, OR 3.2).

**Conclusions:** several factors coexist in our patients with CD. *H. pylori* infection was correlated with intestinal bacterial overgrowth, may be due to a frequent gastric acid hypo secretion. *Giardia* infection is also common, it is not well diagnosed and it seems resistant to metronidazole treatment.

**Key-words:** *Chronic diarrhea, Helicobacter pylori, giardia lamblia, bacterial overgrowth, lactase deficiency.*

### Referencias

1. Powell DW. Diagnostic approach to Chronic Diarrhea. En: On the leading edge of patient care. *American Gastroenterological Association Spring Postgraduate Course* 2001; 213-221.
2. Cooper BT. Diarrhoea as a symptom. *Clin Gastroenterol* 1985; 14:599-613.
3. American Gastroenterological Association Medical Position Statement: Guidelines for the evaluation and management of Chronic diarrhea. *Gastroenterology* 1999; 116: 1461-1463.
4. Talley NJ, Weaver AL, Zinsmeister AR. Onset and disappearance of gastrointestinal symptoms and functional gastrointestinal disorders. *Am J Epidemiol* 1992; 136: 165-177.
5. Fine KD, Krejs GJ, Fordtran JS. Diarrhea. En *Gastrointestinal Diseases*. Selesenger and Fordtran. 5ª. Ed. 1993. W.B. Saunders: 1043-1072.
6. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 1161-1181.
7. Arvind AS. One minute endoscopy room test for *Campylobacter pylori*. *Lancet* 1988.
8. Allen AVH, Ridley DS. Further observations of the formol-ether concentration technique for faecal parasites. *J Clin Pathol* 1970; 23:545-546.
9. DiPalma JA. Breath testing in Health and disease: Lactose maldigestion, bacterial overgrowth, Intestinal transit time and *Helicobacter pylori* infection. *Pract Gastroenterol* 1999; 23: 72-80.
10. Hamilton LH. Breath test and gastroenterology. Ed. Quintron. 1992: 22-35.
11. Framm F, Tunoglutun A, Malavolti M. Absence of significant role of bile acid in diarrhea of a heterogeneous group of post-cholecystectomy patients. *Dig Dis Sci* 1987; 32: 33-36.
12. Van Tilburg A, Rooij F, Van Blakenstein M, Van Der Berg JW, Bosman Jackes TP. Na+ dependent bile acid transport in the Ileum: The balance between diarrhea and constipation. *Gastroenterology* 1990;98:25-29.
13. Fort J, Azpiraz F, Casellas F. Does cholecystectomy disrupt in gastrointestinal and colonic transit in man? *Gastroenterology* 1991;100:A210-15.
14. Vesly CJ, Peterson WL. Review article: The management of giardiasis. *Aliment Pharmacol ther* 1999; 13: 843-50.
15. Boreham PF, Phillips RE, Sheperd RW. Altered uptake of metronidazole in vitro by stocks of *Giardia intestinalis* with different drug sensitivities. *Trans R Soc Trp Med Hyg* 1988; 82:104-106.
16. Deselliers LP. Effects of *Giardia lamblia* infection on gastrointestinal transit and contractility in Mongolian Gerbils. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 2411-2419.
17. Farthing MG. The molecular pathogenesis of giardiasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 24: 79-88.
18. Sleisenger and Fordtran. Enteric Bacterial flora and Bacterial Overgrowth síndrome. *Gastrointestinal and liver diseases* 1998. 6ª. Edición. Vol 2: 1523-1535.
19. Greemberger N. Chronic Diarrhea. Cost-effective problem solving. En: *Difficult Decisions in Digestive Diseases*. Barkin JS, Rogers AI Eds. 2ª Ed. Mosby St.Louis. 1994: 235-242.
20. Sindo K, Machida M, Miyakawa K. A síndrome of cirrosis, achorhydria, small intestinal bacterial overgrowth and fat malabsorption. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 2084-2091.
21. Riordan SM, McIver CJ, Wakefield D, Bolin TD. Small Intestinal Bacterial Overgrowth in the Symptomatic elderly. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 47-51.



22. **Toskes P, Kumar A.** Enteric Bacterial flora and Bacterial Overgrowth Syndrome. En Feldman M, Scharschmidt B, Sleisenger M Eds. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver diseases. Philadelphia.WB Saunders. 1998: 1523-1535.
23. **Graham DY, Gutiérrez O, Gómez M, El-Zimaity H, Yamaoka Y.** Effect of antibiotic therapy on acid secretion, *H. pylori* density, inflammation and mucosal interleukin-I levels in corpus gastritis. *Gastroenterology* 2000; 118: A740
24. **Osato MS, Gutiérrez O, Kim J, Steinbach G, Graham OY.** Microflora of gastric biopsies from patients with duodenal ulcer and gastric cancer. *Dig Dis Sei* 1998; 43: 2291-2295.
25. **Kuipers E J, Uytendaele AM.** Long-term sequelae of *Helicobacter pylori* gastritis. *Lancet* 1995; 345: 1525-1528.
26. **King CE, Toskes PP, Spivey JC.** Detection of small intestine bacterial overgrowth by means of 14C- d-xylose breath test. *Gastroenterology* 1979; 77: 75-82.
27. **Ehrenpreis E.** Lactose intolerance: definition, clinical features and treatment. *Practical Gastroent* 1999; 23: 15-19.
28. **Angel LA, Araujo GE, Pérez M, Gutiérrez O, Castillo B.** Prevalencia de hipolactasia tipo adulto, en biopsias de tercera porción de duodeno obtenidas por endoscopia en pacientes con indicación clínica de endoscopia digestiva alta. *Acta Med Col* 1999; 24:41-48
29. **Fléjou JF, Bogomeletz WV.** Les colites microscopiques: colite collagène et colite lymphocitaire. Un concept unitaire? *Gastroenterol Clin Biol* 1993; 17: T28-T32