

**Mark Feldman, MD**  
**Lawrence S. Friedman, MD**  
**Lawrence J. Brandt, MD**

Raymond T. Chung, MD  
David T. Rubin, MD  
C. Mel Wilcox, MD



Incluye  
**VERSIÓN  
DIGITAL**  
en inglés

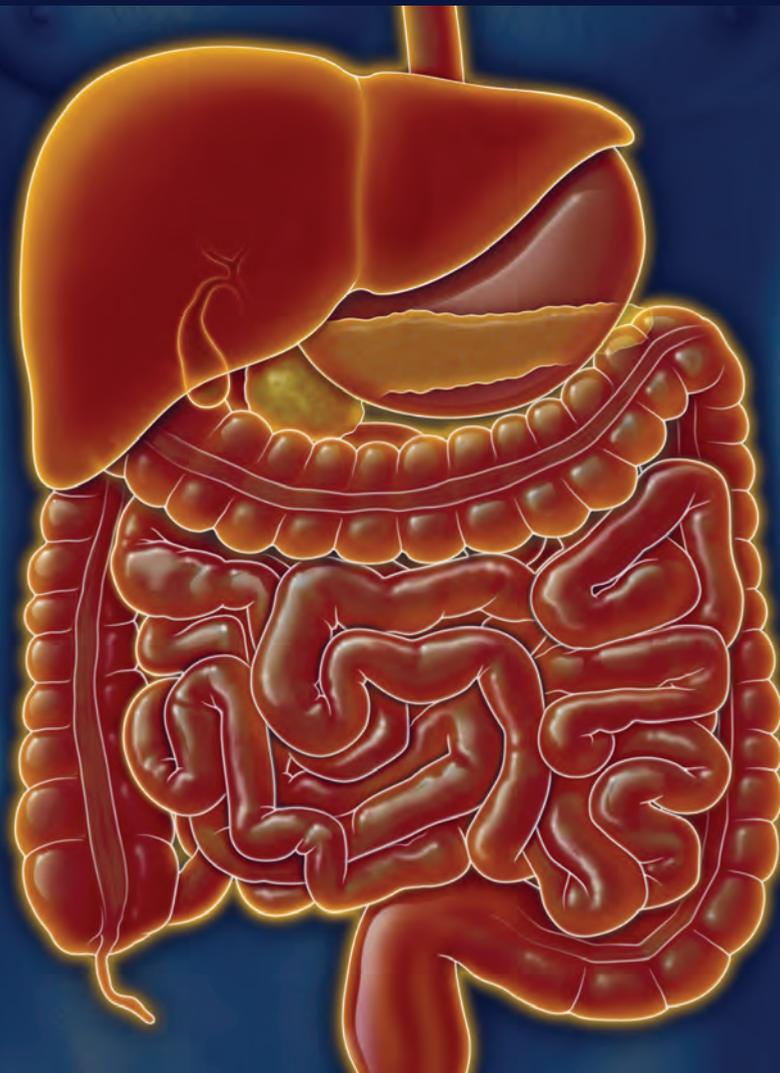
VOLUMEN 1

*Sleisenger y Fordtran*

# Enfermedades digestivas y hepáticas

FISIOPATOLOGÍA, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

**11.<sup>a</sup>**  
EDICIÓN



*Sleisenger y Fordtran*

# Enfermedades digestivas y hepáticas

FISIOPATOLOGÍA, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

Propiedad de Elsevier  
Prohibida su reproducción y venta

Propiedad de Elsevier  
Prohibida su reproducción y venta

*Sleisenger y Fordtran*

**11<sup>a</sup>**  
EDICIÓN

# Enfermedades digestivas y hepáticas

FISIOPATOLOGÍA, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

## **VOLUMEN 1**

### **EDITORES**

#### **MARK FELDMAN, MD**

Chairman of Internal Medicine  
Texas Health Presbyterian Hospital Dallas  
Clinical Professor of Internal Medicine  
University of Texas Southwestern Medical School  
Dallas, Texas

#### **LAWRENCE S. FRIEDMAN, MD**

Professor of Medicine  
Harvard Medical School  
Professor of Medicine  
Tufts University School of Medicine  
Boston, Massachusetts  
The Anton R. Fried, MD, Chair  
Department of Medicine  
Newton-Wellesley Hospital  
Newton, Massachusetts  
Assistant Chief of Medicine  
Massachusetts General Hospital  
Boston, Massachusetts

#### **LAWRENCE J. BRANDT, MD**

Professor of Medicine and Surgery  
Albert Einstein College of Medicine  
Emeritus Chief  
Division of Gastroenterology  
Montefiore Medical Center  
Bronx, New York

### **EDITORES ASOCIADOS**

#### **RAYMOND T. CHUNG, MD**

Director of Hepatology, Vice Chief, Gastroenterology  
Division of Gastroenterology  
Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School  
Associate Member, Broad Institute  
Boston, Massachusetts

#### **DAVID T. RUBIN, MD**

Joseph B. Kirsner Professor of Medicine  
Chief, Section of Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition  
Department of Medicine  
University of Chicago  
Chicago, Illinois

#### **C. MEL WILCOX, MD, MSPH**

Division of Gastroenterology and Hepatology  
University of Alabama at Birmingham  
Birmingham, Alabama



ELSEVIER



ELSEVIER

Avda. Josep Tarradellas, 20-30, 1.º, 08029, Barcelona, España

*Slisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*, 11th edition  
Copyright © 2021 by Elsevier, Inc. All rights reserved.  
Previous editions copyrighted 2016, 2010, 2006, 2002, 1998, 1993, 1989, 1983, 1978, and 1973  
ISBN: 978-0-323-60962-3

This translation of *Slisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. Pathophysiology, diagnosis, management*, 11th edition by Mark Feldman, Lawrence S. Friedman and Lawrence J. Brandt was undertaken by Elsevier España, S.L.U. and is published by arrangement with Elsevier, Inc.

Esta traducción de *Slisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. Pathophysiology, diagnosis, management*, 11.ª ed., de Mark Feldman, Lawrence S. Friedman y Lawrence J. Brandt, ha sido llevada a cabo por Elsevier España, S.L.U. y se publica con el permiso de Elsevier, Inc.

*Slisenger y Fordtran. Enfermedades digestivas y hepáticas. Fisiopatología, diagnóstico y tratamiento*, 11.ª edición, de Mark Feldman, Lawrence S. Friedman y Lawrence J. Brandt  
© 2022 Elsevier España, S.L.U. 2017 (10.ª ed.), 2008 (8.ª ed.).  
ISBN: 978-84-9113-949-2  
eISBN: 978-84-1382-153-5

Todos los derechos reservados.

#### Reserva de derechos de libros

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra solo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Diríjase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos) si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra ([www.conlicencia.com](http://www.conlicencia.com); 91 702 19 70/93 272 04 45).

#### Advertencia

Esta traducción ha sido llevada a cabo por Elsevier España, S.L.U. bajo su única responsabilidad. Facultativos e investigadores deben siempre contrastar con su propia experiencia y conocimientos el uso de cualquier información, método, compuesto o experimento descritos aquí. Los rápidos avances en medicina requieren que los diagnósticos y las dosis de fármacos recomendadas sean siempre verificados personalmente por el facultativo. Con todo el alcance de la ley, ni Elsevier, ni los autores, los editores o los colaboradores asumen responsabilidad alguna por la traducción ni por los daños que pudieran ocasionarse a personas o propiedades por el uso de productos defectuosos o negligencia, o como consecuencia de la aplicación de métodos, productos, instrucciones o ideas contenidos en esta obra. Con el único fin de hacer la lectura más ágil y en ningún caso con una intención discriminatoria, en esta obra se ha podido utilizar el género gramatical masculino como género, remitiéndose con él a cualquier género y no solo al masculino.

#### Revisión científica:

##### José Luis Balibrea

MD, PhD PACS (Hon) FASA (Hon)  
Catedrático Emérito de Cirugía, Universidad Complutense de Madrid

##### Miguel Muñoz-Navas

Profesor Titular de Medicina  
Facultad de Medicina, Universidad de Navarra, Pamplona

##### María del Carmen Peña Cala

Médico Adjunto Especialista del Servicio de Aparato Digestivo  
Hospital Universitari de Bellvitge

##### María Teresa Betés Ibáñez

Consultora Clínica del Departamento de Digestivo  
Clínica Universidad de Navarra  
Profesor Contratado Doctor por la ANECA

##### Iago Rodríguez-Lago

Unidad de Enfermedad Inflamatoria Intestinal  
Servicio de Aparato Digestivo  
Hospital de Galdakao, País Vasco  
Instituto de Investigación Sanitaria Biocruces Bizkaia

##### Alejandro Enrique Bojórquez Gutiérrez

Colaborador Clínico del Servicio de Aparato Digestivo y Unidad de Endoscopia  
Clínica Universidad de Navarra  
Colaborador Docente. Facultad de Medicina, Universidad de Navarra

Servicios editoriales: DRK Edición  
Depósito legal: B.14.376-2021  
Impreso en España

*Dedicamos esta 11.ª edición a vosotros, nuestros lectores,  
porque siempre ocupáis el centro de nuestros pensamientos  
mientras escribimos, editamos y elaboramos este libro.  
Esperamos que nuestra obra satisfaga vuestras necesidades educativas.*

Propiedad de Elsevier  
Prohibida su reproducción y venta

# Colaboradores

**Nezam H. Afdhal, MD, DSc**

Senior Physician in Hepatology  
Department of Gastroenterology  
Beth Israel Deaconess Medical Center  
Boston, Massachusetts, United States

**Rakesh Aggarwal, MD, DM**

Director  
Jawaharlal Institute of Postgraduate  
Medical Education and Research  
Puducherry, India

**Taymeyah Al-Toubah, MPH**

Gastroenterology and Oncology  
H. Lee Moffitt Cancer Center  
Tampa, Florida, United States

**Jaime Almandoz, MD**

Assistant Professor  
Department of Internal Medicine,  
Division of Endocrinology  
University of Texas Southwestern  
Dallas, Texas, United States

**Ashwin N. Ananthakrishnan, MD, MPH**

Associate Professor of Medicine  
Harvard Medical School  
Division of Gastroenterology  
Massachusetts General Hospital  
Boston, Massachusetts, United States

**Karin L. Andersson, MD, MPH**

Assistant Professor of Medicine  
Harvard Medical School  
Hepatologist  
Division of Gastroenterology  
Massachusetts General Hospital  
Boston, Massachusetts, United States

**Farshid Araghizadeh, MD, MBA**

Colon and Rectal Surgeon  
Texas Digestive Disease Consultants  
(TDDC) and The GI Alliance (TGIA)  
Dallas–Fort Worth, Texas, United States

**Louis J. Aronne, MD**

Sanford I. Weill Professor of Metabolic  
Research  
Department of Medicine  
Weill Cornell Medicine  
New York, New York, United States

**Fernando Azpiroz, MD, PhD**

Chief  
Department of Gastroenterology  
University Hospital Vall d'Hebron  
Professor of Medicine  
Universitat Autònoma de Barcelona  
Barcelona, Spain

**Bruce R. Bacon, MD**

Professor of Internal Medicine  
Division of Gastroenterology  
and Hepatology  
Saint Louis University School  
of Medicine  
St. Louis, Missouri, United States

**William F. Balistreri, MD**

Director  
Pediatric Liver Care Center  
Gastroenterology, Hepatology,  
and Nutrition  
Cincinnati Children's Hospital Medical  
Center  
Cincinnati, Ohio, United States

**Todd H. Baron, MD**

Professor of Medicine  
Division of Gastroenterology  
and Hepatology  
University of North Carolina  
Chapel Hill, North Carolina, United  
States

**Bradley A. Barth, MD, MPH**

Professor  
Department of Pediatrics  
University of Texas Southwestern  
Dallas, Texas, United States

**Lee M. Bass, MD**

Associate Professor of Pediatrics  
Gastroenterology, Hepatology,  
and Nutrition  
Ann and Robert H. Lurie Children's  
Hospital of Chicago  
Northwestern University Feinberg  
School of Medicine  
Chicago, Illinois, United States

**Alex S. Befeler, MD**

Professor of Internal Medicine  
Medical Director of Liver  
Transplantation  
Department of Internal Medicine  
Saint Louis University  
St. Louis, Missouri, United States

**Mark Benson, MD**

Associate Professor of Medicine  
Section of Gastroenterology  
and Hepatology  
University of Wisconsin School  
of Medicine and Public Health  
Madison, Wisconsin, United States

**William Bernal, MD**

Professor  
Liver Intensive Therapy Unit  
King's College Hospital  
London, United Kingdom

**Adil E. Bharucha, MBBS, MD**

Professor of Medicine  
Division of Gastroenterology  
and Hepatology  
Mayo Clinic  
Rochester, Minnesota, United States

**Taft P. Bhuket, MD**

Associate Clinical Professor of Medicine  
Division of Gastroenterology  
University of California  
San Francisco, San Francisco, California  
Chief of Gastroenterology  
and Hepatology  
Director of Endoscopy  
Alameda Health System  
Oakland, California, United States

**Yangzom D. Bhutia, DVM, PhD**

Assistant Professor  
Cell Biology and Biochemistry  
Texas Tech University Health Sciences  
Center  
Lubbock, Texas, United States

**J. Andrew Bird, MD**

Associate Professor  
Pediatrics, Division of Allergy  
and Immunology  
University of Texas Southwestern  
Medical Center  
Director  
Food Allergy Center  
Children's Medical Center  
Dallas, Texas, United States

**Boris Blechacz, MD, PhD**

Clinical Associate Professor of Internal  
Medicine  
Gastroenterology and Hepatology  
Palmetto Health—University of South  
Carolina  
Columbia, South Carolina, United States

**Diego V. Bohórquez, PhD**

Assistant Professor  
Departments of Medicine  
and Neurobiology  
Duke University Medical Center  
Durham, North Carolina, United States

**Jan Bornschein, MD**

Translational Gastroenterology Unit  
John Radcliffe Hospital  
Oxford University Hospitals  
Oxford, United Kingdom

**Christopher L. Bowlus, MD**

Professor and Chief  
Division of Gastroenterology  
and Hepatology  
University of California Davis  
Sacramento, California, United States

**Lawrence J. Brandt, MD**

Professor of Medicine and Surgery  
Albert Einstein College of Medicine  
Emeritus Chief  
Division of Gastroenterology  
Montefiore Medical Center  
Bronx, New York, United States

**Robert Scott Bresalier, MD**

Professor of Medicine  
Lydia and Birdie J Resoft Distinguished  
Professor in GI Oncology  
Gastroenterology, Hepatology,  
and Nutrition  
The University of Texas MD Anderson  
Cancer Center  
Houston, Texas, United States

**Simon J.H. Brookes, PhD**

Professor  
Human Physiology  
College of Medicine  
Flinders University  
Adelaide, South Australia, Australia

**Alan L. Buchman, MD, MSPH**

Professor of Clinical Surgery  
University of Illinois at Chicago  
Medical Director  
Intestinal Rehabilitation and Transplant  
Center  
Chicago, Illinois, United States

**Ezra Burstein, MD, PhD**

Professor  
Departments of Internal Medicine  
and Molecular Biology  
UT Southwestern Medical Center  
Dallas, Texas, United States

**Andres F. Carrion, MD**

Assistant Professor of Clinical Medicine  
Program Director, Transplant  
Hepatology Fellowship  
Division of Gastroenterology  
and Hepatology  
University of Miami  
Miami, Florida, United States

**Scott Celinski, MD**

Surgical Oncologist  
Department of Surgery  
Baylor University Medical Center  
Dallas, Texas, United States

**Francis K.L. Chan, MBChB (Hons), MD, DSc**

Professor of Medicine  
Department of Medicine and Therapeutics  
Chinese University of Hong Kong  
Hong Kong, China

**Eugene B. Chang, MD**

Martin Boyer Professor  
Department of Medicine  
University of Chicago  
Chicago, Illinois, United States

**Joseph G. Cheatham, MD**

Associate Professor of Medicine  
Department of Medicine  
Uniformed Services University  
Bethesda, Maryland  
Program Director  
Gastroenterology Fellowship  
Naval Medical Center San Diego  
San Diego, California, United States

**Shivakumar Chitturi, MD**

Associate Professor  
Australian National University  
Senior Staff Hepatologist  
The Canberra Hospital  
Australian Capital Territory, Australia

**Daniel C. Chung, MD**

Associate Professor of Medicine  
Harvard Medical School  
Division of Gastroenterology  
Massachusetts General Hospital  
Medical Co-Director  
Center for Cancer Risk Analysis  
Massachusetts General Hospital Cancer  
Center  
Boston, Massachusetts, United States

**Raymond T. Chung, MD**

Director of Hepatology, Vice Chief,  
Gastroenterology  
Division of Gastroenterology  
Massachusetts General Hospital  
and Harvard Medical School  
Associate Member, Broad Institute  
Boston, Massachusetts, United States

**Marcello Costa, MD**

Matthew Flinders Distinguished  
Professor and Professor  
of Neurophysiology  
Physiology  
Flinders University  
Adelaide, South Australia, Australia

**Thomas G. Cotter, MD**

Gastroenterology Fellow  
Section of Gastroenterology,  
Hepatology, and Nutrition  
University of Chicago Medicine  
Chicago, Illinois, United States

**Albert J. Czaja, MD**

Professor Emeritus of Medicine  
Gastroenterology and Hepatology  
Mayo Clinic College of Medicine  
and Science  
Rochester, Minnesota, United States

**Brian G. Czito, MD**

Professor  
Radiation Oncology  
Duke University Medical Center  
Durham, North Carolina, United States

**Paul A. Dawson, PhD**

Professor  
Pediatrics—Gastroenterology,  
Hepatology, and Nutrition  
Emory University  
Atlanta, Georgia, United States

**Gregory de Prisco, MD**

Diagnostic Radiologist  
Department of Radiology  
Baylor University Medical Center  
Director of Medical Education  
American Radiology Associates  
Dallas, Texas, United States

**Jill K. Deutsch, MD**

Clinical Fellow  
Department of Internal Medicine  
Section of Digestive Diseases  
Yale New Haven Hospital—Yale  
University School of Medicine  
New Haven, Connecticut, United States

**Kenneth R. DeVault, MD**

Professor of Medicine  
Mayo Clinic College of Medicine  
Jacksonville, Florida, United States

**Adrian M. Di Bisceglie, MD**

Professor of Internal Medicine  
Department of Internal Medicine  
Saint Louis University  
St. Louis, Missouri, United States

**John K. DiBaise, MD**

Professor of Medicine  
Division of Gastroenterology  
and Hepatology  
Mayo Clinic  
Scottsdale, Arizona, United States

**Philip G. Dinning, PhD**

Flinders Medical Centre  
Human Physiology  
Flinders University  
Adelaide, South Australia, Australia

**J. Marcus Downs, MD**

Program Director  
Colon and Rectal Surgery  
Texas Health Resources  
Clinical Professor of Surgery  
Colon and Rectal Surgery  
University of Texas Southwestern  
Medical School  
Dallas, Texas, United States

**Douglas A. Drossman, MD**

Professor Emeritus of Medicine  
and Psychiatry  
Division of Digestive Disease  
and Nutrition  
University of North Carolina  
President  
Center for Education and Practice  
of Biopsychosocial Care  
Chapel Hill, North Carolina  
President  
Drossman Gastroenterology PLLC  
Durham, North Carolina, United States

**Kerry B. Dunbar, MD, PhD**

Section Chief, VA Gastroenterology  
Section  
Department of Medicine—  
Gastroenterology and Hepatology  
VA North Texas Healthcare System—  
Dallas VA Medical Center  
Associate Professor of Medicine  
Department of Medicine—Division  
of Gastroenterology and Hepatology  
University of Texas Southwestern  
Medical School  
Dallas, Texas, United States

**John E. Eaton, MD**

Assistant Professor of Medicine  
Department of Internal Medicine  
Division of Gastroenterology and  
Hepatology  
Mayo Clinic  
Rochester, Minnesota, United States

**Steven A. Edmundowicz, MD**

Professor of Medicine  
Interim Director, Division of  
Gastroenterology and Hepatology  
University of Colorado Anschutz  
Medical Campus  
Aurora, Colorado, United States

**David E. Elliott, MD, PhD**

University of Iowa Carver College  
of Medicine  
Department of Internal Medicine  
Division of Gastroenterology  
and Hepatology  
Iowa City VAHCS  
Department of Internal Medicine  
Veterans Administration Health Care  
System  
Iowa City, Iowa, United States

**B. Joseph Elmunzer, MD, MSc**

Peter B. Cotton Professor of Medicine  
and Endoscopic Innovation  
Division of Gastroenterology  
and Hepatology  
Medical University of South Carolina,  
Charleston  
Charleston, South Carolina,  
United States

**Charles O. Elson, MD**

Professor of Medicine and Microbiology  
Basil I. Hirschowitz Chair  
in Gastroenterology  
University of Alabama at Birmingham  
Birmingham, Alabama, United States

**Grace H. Elta, MD**

Professor Emeritus  
Formerly the H. Marvin Pollard  
Collegiate Professor  
Division of Gastroenterology  
University of Michigan  
Ann Arbor, Michigan, United States

**Michael B. Fallon, MD**

Professor of Medicine  
Gastroenterology, Hepatology,  
and Nutrition  
University of Arizona  
Chair  
Department of Internal Medicine  
University of Arizona—Phoenix  
Phoenix, Arizona, United States

**Geoffrey C. Farrell, MD**

Professor, Hepatic Medicine  
Australian National University  
Senior Staff Hepatologist  
The Canberra Hospital  
Australian Capital Territory, Australia

**Jordan J. Feld, MD, MPH**

Associate Professor of Medicine  
University of Toronto  
Research Director  
Toronto Centre for Liver Disease  
Senior Scientist  
Sandra Rotman Centre for Global  
Health  
Toronto General Hospital  
Toronto, Ontario, Canada

**Mark Feldman, MD**

Chairman of Internal Medicine  
Texas Health Presbyterian Hospital  
Dallas  
Clinical Professor of Internal Medicine  
University of Texas Southwestern  
Medical School  
Dallas, Texas, United States

**Nielsen Q. Fernandez-Becker, MD**

Clinical Associate Professor of Medicine  
Division of Gastroenterology  
and Hepatology  
Stanford University  
Redwood City, California, United States

**Pau Feuerstadt, MD**

Attending Physician  
Gastroenterology  
Gastroenterology Center of Connecticut  
Hamden, Connecticut  
Assistant Clinical Professor of Medicine  
Gastroenterology  
Yale University School of Medicine  
New Haven, Connecticut, United States

**Peter Fickert, Prof**

Division of Gastroenterology  
and Hepatology  
Medical University of Graz  
Graz, Austria

**Robert E. Fleming, MD**

Professor of Pediatrics  
Saint Louis University School  
of Medicine  
St. Louis, Missouri, United States

**Alexander C. Ford, MBChB, MD**

Professor of Gastroenterology  
and Honorary Consultant  
Gastroenterologist  
Leeds Institute of Medical Research  
St. James's University of Leeds  
Leeds Gastroenterology Institute  
Leeds Teaching Hospitals Trust  
Leeds, West Yorkshire, United Kingdom

**John S. Fordtran, MD**

Internal Medicine, Division  
of Gastroenterology  
Baylor University Medical Center  
Dallas, Texas, United States

**Chris E. Forsmark, MD**

Professor and Chief  
Division of Gastroenterology,  
Hepatology, and Nutrition  
University of Florida  
Gainesville, Florida, United States

**Lawrence S. Friedman, MD**

Professor of Medicine  
Harvard Medical School  
Professor of Medicine  
Tufts University School of Medicine  
Boston, Massachusetts  
The Anton R. Fried MD, Chair  
Department of Medicine  
Newton-Wellesley Hospital  
Newton, Massachusetts  
Assistant Chief of Medicine  
Massachusetts General Hospital  
Boston, Massachusetts, United States

**Scott Fung, MD**

Associate Professor  
Department of Medicine  
University of Toronto  
Staff Hepatologist  
University Health Network  
Toronto General Hospital  
Toronto, Ontario, Canada

**Vadivel Ganapathy, PhD**

Professor  
Cell Biology and Biochemistry  
Texas Tech University Health Sciences  
Center  
Lubbock, Texas, United States

**John J. Garber, MD**

Instructor in Medicine  
Harvard Medical School  
Assistant in Medicine  
Division of Gastroenterology  
Massachusetts General Hospital  
Boston, Massachusetts, United States

**Praveen Ramakrishnan Geethakumari, MD, MS**

Assistant Professor  
Division of Medical Oncology  
Department of Internal Medicine  
University of Texas Southwestern  
Medical Center  
Dallas, Texas, United States

**Marc G. Ghany, MD, MHSc**

Liver Diseases Branch  
National Institute of Diabetes  
and Digestive and Kidney Diseases  
National Institutes of Health  
Bethesda, Maryland, United States

**Pere Ginès, MD, PhD**

Chairman  
Liver Unit  
Hospital Clinic Barcelona  
Full Professor of Medicine  
University of Barcelona  
Principal Investigator  
Institut d'Investigacions Biomediques  
August Pi i Sunyer (IDIBAPS)  
Barcelona, Spain

**Robert E. Glasgow, MD**

Professor and Vice Chairman  
Surgery  
University of Utah  
Salt Lake City, Utah, United States

**Gregory J. Gores, MD**

Executive Dean for Research, Professor  
of Medicine  
Division of Gastroenterology  
and Hepatology  
Mayo Clinic  
Rochester, Minnesota, United States

**Peter H.R. Green, MD**

Phyllis and Ivan Seidenberg Professor  
of Medicine  
Columbia University Medical Center  
New York, New York, United States

**David A. Greenwald, MD**

Director of Clinical Gastroenterology  
and Endoscopy  
Division of Gastroenterology  
Mount Sinai Hospital  
New York, New York, United States

**C. Prakash Gyawali, MD, MRCP**

Professor of Medicine  
Division of Gastroenterology  
Department of Medicine  
Washington University in St. Louis  
St. Louis, Missouri, United States

**Hazem Hammad, MD**

Assistant Professor of Medicine  
Division of Gastroenterology  
and Hepatology  
University of Colorado Anschutz  
Medical Campus  
Aurora, Colorado, United States

**Heinz F. Hammer, MD**

Associate Professor of Medicine  
Department of Internal Medicine  
Medical University  
Graz, Austria

**Stephen A. Harrison, MD**

Visiting Professor of Hepatology  
Radcliffe Department of Medicine  
University of Oxford  
Oxford, United Kingdom

**David J. Hass, MD**

Associate Clinical Professor of Medicine  
Division of Digestive Diseases  
Yale University School of Medicine  
New Haven, Connecticut, United States

**David M. Hockenbery, MD**

Member  
Clinical Research  
Fred Hutchinson Cancer Research  
Center  
Professor of Medicine  
Division of Gastroenterology  
University of Washington  
Seattle, Washington, United States

**Christoph Högenauer, MD**

Associate Professor of Medicine  
Department of Internal Medicine  
Medical University of Graz  
Graz, Austria

**Jacinta A. Holmes, MBBS, PhD**

Division of Gastroenterology  
Massachusetts General Hospital  
Boston, Massachusetts, United States  
Gastroenterology  
St. Vincent's Hospital  
University of Melbourne Fitzroy  
Victoria, Australia

**Colin W. Howden, MD**

Hyman Professor of Medicine  
Division of Gastroenterology  
University of Tennessee Health Science  
Center  
Memphis, Tennessee, United States

**Patrick A. Hughes, PhD**

Centre for Nutrition and  
Gastrointestinal Diseases  
Adelaide Medical School  
University of Adelaide  
South Australian Health and Medical  
Research Institute  
Nutrition and Metabolism  
Adelaide, South Australia, Australia

**Sohail Z. Husain, MD**

Professor of Pediatrics  
Division of Gastroenterology,  
Hepatology, and Nutrition  
Stanford University School of Medicine  
Stanford, California, United States

**Christopher D. Huston, MD**

Professor  
Medicine, Microbiology, and Molecular  
Genetics  
University of Vermont College  
of Medicine  
Attending Physician  
Medicine and Infectious Diseases  
Fletcher Allen Health Care  
Burlington, Vermont, United States

**M. Nedim Ince, MD**

University of Iowa Carver College  
of Medicine  
Iowa City, Iowa, United States  
Department of Internal Medicine  
Division of Gastroenterology  
and Hepatology  
Iowa City VAHCS  
Department of Internal Medicine  
Veterans Administration Health Care  
System  
Iowa City, Iowa, United States

**Rachel B. Issaka, MD, MAS**

Assistant Member  
Clinical Research and Public Health  
Science Divisions  
Fred Hutchinson Cancer Research  
Center  
Assistant Professor  
Department of Medicine,  
Division of Gastroenterology  
University of Washington  
Seattle, Washington, United States

**Johanna C. Iturrino, MD**

Assistant Professor of Medicine  
Harvard Medical School  
Beth Israel Deaconess Medical Center  
Boston, Massachusetts, United States

**Theodore W. James, MD**

Fellow  
Division of Gastroenterology  
University of North Carolina  
Chapel Hill, North Carolina, United States

**Harry L.A. Janssen, MD, PhD**

Professor of Medicine  
Gastroenterology and Hepatology  
University of Toronto  
Toronto, Ontario, Canada

**Dennis M. Jensen, MD**

Professor of Medicine  
Professor of Medicine–Gastrointestinal  
David Geffen School of Medicine  
at UCLA  
Staff Physician  
Medicine–Gastrointestinal  
VA Greater Los Angeles Healthcare System  
Key Investigator  
Director, Human Studies Core  
and Gastrointestinal Hemostasis  
Research Unit  
CURE Digestive Diseases Research Center  
Los Angeles, California, United States

**Pamela J. Jensen, MD**

Department of Pathology  
Texas Health Presbyterian Hospital  
Dallas  
Dallas, Texas, United States

**D. Rohan Jeyarajah, MD**

Chair of Surgery  
 Assistant Chair of Clinical Sciences  
 Head of Surgery  
 TCU and UNTHSC School  
 of Medicine  
 Fort Worth, Texas  
 Director, Gastrointestinal Services  
 Methodist Richardson Medical Center  
 Director, HPB/UGI Fellowship  
 Associate Program Director, General  
 Surgery Residency Program  
 Methodist Richardson Medical Center  
 Richardson, Texas, United States

**Peter J. Kahrilas, MD**

Gilbert H. Marquardt Professor  
 of Medicine  
 Feinberg School of Medicine  
 Northwestern University  
 Gastroenterology and Hepatology  
 Northwestern Medicine  
 Chicago, Illinois, United States

**Vishal Kaila, BS, MD**

Resident  
 Internal Medicine  
 Texas Health Presbyterian  
 Dallas, Texas, United States

**Patrick S. Kamath, MD**

Professor of Medicine  
 Division of Gastroenterology  
 and Hepatology  
 Consultant  
 Gastroenterology and Hepatology  
 Mayo Clinic College of Medicine  
 and Science  
 Rochester, Minnesota, United States

**Gilaad G. Kaplan, MD, MPH**

Professor of Medicine  
 University of Calgary  
 Calgary, Alberta, Canada

**Purna Kashyap, MBBS**

Associate Professor of Medicine  
 Physiology and Biomedical Engineering  
 Mayo Clinic  
 Rochester, Minnesota, United States

**Jennifer Katz, MD**

Assistant Professor of Medicine  
 Division of Gastroenterology  
 Montefiore Medical Center  
 Bronx, New York, United States

**David A. Katzka, MD**

Professor of and Consultant in Medicine  
 Gastroenterology  
 Mayo Clinic  
 Rochester, Minnesota, United States

**Debra K. Katzman, MD, FRCPC**

Professor of Pediatrics  
 Department of Pediatrics  
 The Hospital for Sick Children  
 and University of Toronto  
 Toronto, Ontario, Canada

**Jonathan D. Kaunitz, MD**

Professor of Medicine and Surgery  
 UCLA School of Medicine  
 Attending Gastroenterologist  
 West Los Angeles Veterans Affairs  
 Medical Center  
 Los Angeles, California, United States

**Laurie Keefer, PhD**

Professor  
 Medicine and Psychiatry  
 Icahn School of Medicine at Mount Sinai  
 New York, New York, United States

**Ciarán P. Kelly, MD**

Professor of Medicine  
 Gastroenterology  
 Harvard Medical School  
 Fellowship Program Director  
 Gastroenterology  
 Beth Israel Deaconess Medical Center  
 Boston, Massachusetts, United States

**Sahil Khanna, MBBS, MS**

Associate Professor of Medicine  
 Gastroenterology and Hepatology  
 Mayo Clinic  
 Rochester, Minnesota, United States

**Arthur Y. Kim, MD**

Associate Professor of Medicine  
 Harvard Medical School  
 Division of Infectious Diseases  
 Massachusetts General Hospital  
 Boston, Massachusetts, United States

**Kenneth L. Koch, MD**

Professor of Medicine  
 Department of Medicine Section  
 on Gastroenterology and Hepatology  
 Wake Forest University School  
 of Medicine  
 Winston-Salem, North Carolina, United  
 States

**Benjamin Kulow, MD**

Colon and Rectal Surgeon  
 Saint Luke's Health System  
 Kansas City, Missouri, United States

**Rekha B. Kumar, MD, MS**

Assistant Professor of Medicine  
 Endocrinology, Diabetes,  
 and Metabolism  
 Weill Cornell Medical College  
 Attending Physician  
 Endocrinology, Diabetes,  
 and Metabolism  
 New York Presbyterian Hospital  
 New York, New York, United States

**Vidhya Kunnathur, MD**

Assistant Professor  
 Division of Digestive Diseases  
 University of Cincinnati  
 Cincinnati, Ohio, United States

**Joann Kwah, MD**

Assistant Professor of Medicine  
 Albert Einstein College of Medicine  
 Gastroenterology  
 Montefiore Medical Center  
 Bronx, New York, United States

**Brian E. Lacy, MD, PhD**

Senior Associate Consultant  
 Division of Gastroenterology  
 Mayo Clinic  
 Jacksonville, Florida, United States

**Anne M. Larson, MD**

Professor of Medicine  
 Division of Gastroenterology/  
 Hepatology  
 University of Washington  
 Seattle, Washington, United States

**James Y.W. Lau, MD**

Professor of Surgery  
 Department of Surgery  
 The Chinese University of Hong Kong  
 Director  
 Endoscopy Centre  
 Prince of Wales Hospital  
 Hong Kong, China

**Ryan Law, DO**

Assistant Professor  
 Division of Gastroenterology  
 University of Michigan  
 Ann Arbor, Michigan, United States

**Benjamin Lebwohl, MD, MS**

Assistant Professor of Medicine  
 and Epidemiology  
 Columbia University Medical Center  
 New York, New York, United States

**Anthony J. Lembo, MD**

Professor of Medicine  
 Department of Medicine  
 Beth Israel Deaconess Medical Center  
 Boston, Massachusetts, United States

**Cynthia Levy, MD**

Professor of Medicine  
 Division of Hepatology  
 University of Miami  
 Miami, Florida, United States

**Blair Lewis, MD**

Medical Director  
 Carnegie Hill Endoscopy  
 Clinical Professor of Medicine  
 Mount Sinai Medical Center  
 New York, New York, United States

**James H. Lewis, MD**

Professor of Medicine  
 Director of Hepatology  
 Division of Gastroenterology  
 Georgetown University Medical Center  
 Washington, DC, United States

**Rodger A. Liddle, MD**

Professor of Medicine  
 Department of Medicine  
 Duke University Medical Center  
 Durham, North Carolina, United States

**Steven D. Lidofsky, MD, PhD**

Professor of Medicine  
 University of Vermont  
 Director of Hepatology  
 University of Vermont Medical Center  
 Burlington, Vermont, United States

**Keith D. Lindor, MD**

Senior Advisor and Professor  
Office of the University Provost  
Arizona State University Medicine  
Gastroenterology and Hepatology  
Mayo Clinic Hospital  
Phoenix, Arizona, United States

**Mark E. Lowe, MD, PhD**

Harvey R. Colton Professor of Pediatric  
Science and Vice Chair  
Department of Pediatrics  
Washington University School  
of Medicine  
St. Louis, Missouri, United States

**Cara L. Mack, MD**

Professor of Pediatrics  
University of Colorado School  
of Medicine  
Children's Hospital Colorado  
Aurora, Colorado, United States

**Ryan D. Madanick, MD**

Assistant Professor of Medicine  
Division of Gastroenterology  
and Hepatology  
University of North Carolina School  
of Medicine  
Chapel Hill, North Carolina, United  
States

**Willis C. Maddrey, MD**

Special Assistant to the President  
Professor of Internal Medicine  
Arnold N. and Carol S. Ablon  
Professorship in Biomedical Science  
Adelyn and Edmund M. Hoffman  
Distinguished Chair in Medical  
Science  
University of Texas Southwestern  
Medical Center  
Dallas, Texas, United States

**Matthias Maiwald, MD, PhD**

Senior Consultant in Microbiology  
Department of Pathology and  
Laboratory Medicine  
KK Women's and Children's Hospital  
Singapore  
Adjunct Associate Professor  
Department of Microbiology  
and Immunology  
Yong Loo Lin School of Medicine  
National University of Singapore  
Adjunct Associate Professor, Duke-NUS  
Graduate Medical School Singapore,  
Singapore

**Lawrence A. Mark, MD, PhD**

Associate Professor of Clinical  
Dermatology  
Department of Dermatology  
Indiana University School of Medicine  
Indianapolis, Indiana, United States

**Paul Martin, MD, FRCP, FRCPI**

Chief  
Division of Gastroenterology  
and Hepatology  
University of Miami  
Miami, Florida, United States

**Ricard Masia, MD, PhD**

Associate Director, Translational  
Pathology  
Surface Oncology  
Cambridge, Massachusetts, United States

**Joel B. Mason, MD**

Professor of Medicine and Nutrition  
Divisions of Gastroenterology  
and Clinical Nutrition  
Tufts University  
Director  
Vitamins and Carcinogenesis Laboratory  
USDA Human Nutrition Research  
Center at Tufts University  
Boston, Massachusetts, United States

**Jeffrey B. Matthews, MD**

Dallas B. Phemister Professor  
and Chairman  
Department of Surgery  
The University of Chicago Medicine  
Chicago, Illinois, United States

**Craig J. McClain, MD**

Professor of Medicine and Pharmacology  
and Toxicology  
Vice President for Health Affairs  
and Research  
University of Louisville  
Director  
Gastroenterology  
Robley Rex VA Medical Center  
Louisville, Kentucky, United States

**Stephen A. McClave, MD**

Professor and Director of Clinical  
Nutrition  
Department of Medicine  
University of Louisville School  
of Medicine  
Louisville, Kentucky, United States

**Shilpa Mehra, MD**

Assistant Professor of Medicine  
Department of Medicine  
Division of Gastroenterology  
Albert Einstein College of Medicine  
Bronx, New York, United States

**Megha S. Mehta, MD**

Assistant Professor of Pediatrics  
University of Texas Southwestern  
Medical Center  
Dallas, Texas, United States

**Shivang S. Mehta, MD**

Pediatric Gastroenterology Fellow  
Department of Pediatric  
Gastroenterology  
University of Texas Southwestern  
Medical Center  
Dallas, Texas, United States

**Joanna M.P. Melia, MD**

Assistant Professor of Medicine  
Johns Hopkins University School  
of Medicine  
Baltimore, Maryland, United States

**Frederick H. Millham, MD, MBA**

Chair, Surgery  
South Shore Hospital  
Weymouth, Massachusetts  
Associate Professor of Surgery  
(Part Time)  
Harvard Medical School  
Boston, Massachusetts, United States

**Ginat W. Mirowski, DMD, MD**

Adjunct Clinical Professor  
Department of Oral Pathology,  
Medicine, and Radiology  
Indiana University School of Dentistry  
Professor of Clinical Dermatology  
(Clinical Track)  
Department of Dermatology  
Indiana University School of Medicine  
Indianapolis, Indiana, United States

**Joseph Misdraji, MD**

Associate Professor of Pathology  
Harvard Medical School  
Associate Pathologist  
Massachusetts General Hospital  
Boston, Massachusetts, United States

**Daniel S. Mishkin, MD, CM**

Chief of Gastroenterology  
Atrius Health  
Boston, Massachusetts, United States

**Bijal Modi, MD**

Department of Internal Medicine  
Division of Hematology and Oncology  
Texas Health Presbyterian Hospital  
Dallas  
Dallas, Texas, United States

**John Magaña Morton, MD, MPH, MHA**

Vice Chair for Quality  
Department of Surgery  
Chief  
Bariatric and Minimally Invasive Surgery  
Yale School of Medicine  
Department of Surgery  
New Haven, Connecticut, United States

**William Conan Mustain, MD**

Assistant Professor of Surgery  
Division of Colon and Rectal Surgery  
University of Arkansas for Medical  
Sciences  
Little Rock, Arkansas, United States

**Filipe Gaio Nery, MD**

Physician  
Departamento de Anestesiologia,  
Cuidados Intensivos e Emergência  
Centro Hospitalar do Porto-Hospital  
Santo António, Porto  
Researcher, EPIUnit  
Instituto de Saúde Pública, Universidade  
do Porto, Porto  
Researcher, Ciências Médicas  
Instituto de Ciências Biomédicas  
de Abel Salazar  
Porto, Portugal

**Siew C. Ng, MBBS (Lond), PhD (Lond)**

Professor of Medicine  
Department of Medicine  
and Therapeutics  
State Key Laboratory of Digestive  
Disease  
LKS Institute of Health Science  
The Chinese University of Hong Kong  
Hong Kong, China

**Mark L. Norris, BSc (Hon), MD**

Associate Professor of Pediatrics  
Pediatrics  
Children's Hospital of Eastern Ontario  
University of Ottawa  
Ottawa, Ontario, Canada

**John O'Grady, MD, FRCPI**

Professor  
Institute of Liver Studies  
King's College Hospital  
London, United Kingdom

**Manisha Palta, MD**

Associate Professor  
Radiation Oncology  
Duke University  
Durham, North Carolina, United States

**Stephen J. Pandol, MD**

Professor  
Medicine  
Cedars-Sinai Medical Center  
Los Angeles, California, United States

**John E. Pandolfino, MD, MSCI**

Hans Popper Professor of Medicine  
Feinberg School of Medicine  
Northwestern University  
Division Chief  
Gastroenterology and Hepatology  
Northwestern Medicine  
Chicago, Illinois, United States

**Darrell S. Pardi, MD, MS**

Vice Chair  
Division of Gastroenterology  
and Hepatology  
Associate Dean  
Mayo School of Graduate Medical  
Education  
Mayo Clinic  
Rochester, Minnesota, United States

**Michelle Pearlman, MD**

Professor of Medicine  
Department of Internal Medicine,  
Division of Digestive and Liver  
Diseases  
University of Texas Southwestern  
Dallas, Texas, United States

**Vyjayanthi S. Periyakoil, MD**

Director, Palliative Care Education  
and Training  
Department of Medicine  
Stanford University School of Medicine  
Stanford, California, United States

**Patrick R. Pfau, MD**

Professor, Chief of Clinical  
Gastroenterology  
Section of Gastroenterology  
and Hepatology  
University of Wisconsin School  
of Medicine and Public Health  
Madison, Wisconsin, United States

**Angela K. Pham, MD**

Clinical Assistant Professor  
Gastroenterology, Hepatology,  
and Nutrition  
University of Florida  
Gainesville, Florida, United States

**Kimberly L. Pham, MD**

St. George's University Grenada  
West Indies, Grenada

**Daniel S. Pratt, MD**

Clinical Director, Liver Transplantation  
Division of Gastroenterology  
Massachusetts General Hospital  
Assistant Professor of Medicine  
Harvard Medical School  
Boston, Massachusetts, United States

**David O. Prichard, MB, BCh, PhD**

Gastroenterologist  
Gastroenterology and Hepatology  
Mayo Clinic  
Rochester, Minnesota

**Michael Quante, PD, Dr**

Technische Universität München  
II Medizinische Klinik  
Klinikum rechts der Isar  
München, Germany

**Eamonn M.M. Quigley, MD**

Professor of Medicine and Chief,  
Gastroenterology and Hepatology  
David M. and Lynda K. Underwood  
Center for Digestive Disorders  
Houston Methodist Hospital  
Weill Cornell Medical College  
Houston, Texas, United States

**Balakrishnan S. Ramakrishna, MBBS,  
MD, DM, PhD**

Head  
Institute of Gastroenterology  
SRM Institutes for Medical Science  
Chennai, Tamil Nadu, India

**Mrinalini C. Rao, PhD**

Professor  
Department of Physiology and  
Biophysics  
University of Illinois at Chicago  
Chicago, Illinois, United States

**Satish S.C. Rao, MD, PhD**

Professor of Medicine  
Harold J. Harrison, MD, Distinguished  
University Chair in Gastroenterology  
Medicine-Gastroenterology/Hepatology  
Augusta University  
Augusta, Georgia, United States

**Christopher K. Rayner, MBBS, PhD**

Professor  
Adelaide Medical School  
University of Adelaide  
Consultant Gastroenterologist  
Department of Gastroenterology  
and Hepatology  
Royal Adelaide Hospital  
Adelaide, South Australia, Australia

**Ahsan Raza, MD**

General and Colorectal Surgery  
Rapides Surgical Specialists  
Alexandria, Louisiana, United States

**Miguel D. Regueiro, MD**

Chair and Professor of Medicine  
Department of Gastroenterology  
and Hepatology  
Cleveland Clinic, Digestive Disease  
and Surgery Institute  
Cleveland, Ohio, United States

**John F. Reinus, MD**

Professor of Medicine  
Department of Medicine  
Albert Einstein College of Medicine  
Medical Director of Liver  
Transplantation  
Montefiore-Einstein Center  
for Transplantation  
Montefiore Medical Center  
Bronx, New York, United States

**David A. Relman, MD**

Thomas C. and Joan M. Merigan  
Professor  
Departments of Medicine and  
Microbiology and Immunology  
Stanford University  
Stanford, California  
Chief of Infectious Diseases  
Veterans Affairs Palo Alto Health Care  
System  
Palo Alto, California, United States

**Arvind Rengarajan, MD**

Barnes-Jewish Hospital  
Department of Internal Medicine  
Washington University in St. Louis  
St. Louis, Missouri, United States

**Joel E. Richter, MD**

Professor and Director  
Division of Digestive Diseases  
and Nutrition  
University of South Florida  
Director  
Joy McCann Culverhouse Center  
for Swallowing Disorders  
University of South Florida  
Tampa, Florida, United States

**Sumera H. Rizvi, MD**

Assistant Professor of Medicine  
Division of Gastroenterology  
and Hepatology  
Mayo Clinic  
Rochester, Minnesota, United States

**Syed Mujtaba Rizvi, MD**

Assistant Professor  
Division of Medical Oncology  
Department of Internal Medicine  
UT Southwestern Medical Center  
Dallas, Texas, United States

**Eve A. Roberts, MD, PhD**

Adjunct Professor  
Pediatrics, Medicine, and Pharmacology  
and Toxicology  
University of Toronto  
Adjunct Scientist Genetics and Genome  
Biology Program  
Hospital for Sick Children Research  
Institute  
Associate  
Division of Gastroenterology,  
Hepatology, and Nutrition  
The Hospital for Sick Children  
Toronto, Ontario, Canada  
Associate Fellow  
History of Science and Technology  
Program  
University of King's College  
Halifax, Nova Scotia, Canada

**Martin D. Rosenthal, MD**

Assistant Professor  
Surgery  
University of Florida  
Gainesville, Florida, United States

**Marc E. Rothenberg, MD, PhD**

Professor of Pediatrics  
Cincinnati Children's Hospital Medical  
Center  
Cincinnati, Ohio, United States

**Jayanta Roy-Chowdhury, MBBS**

Professor  
Departments of Medicine and Genetics  
Director, Genetic Engineering  
and Gene Therapy Core Facility  
Albert Einstein College of Medicine  
New York, New York, United States

**Namita Roy-Chowdhury, PhD**

Professor  
Departments of Medicine and Genetics  
Albert Einstein College of Medicine  
New York, New York, United States

**David T. Rubin, MD**

Joseph B. Kirsner Professor  
of Medicine  
Chief, Section of Gastroenterology,  
Hepatology, and Nutrition  
Department of Medicine  
University of Chicago  
Chicago, Illinois, United States

**Jayashree Sarathy, PhD**

Associate Professor  
Department of Biological Sciences  
Program Director of Master of Science  
in Integrative Physiology  
Benedictine University  
Lisle, Illinois  
Visiting Research Professor  
Department of Physiology  
and Biophysics  
University of Illinois at Chicago  
Chicago, Illinois, United States

**George S. Sarosi, Jr., MD**

Robert H. Hux MD Professor and Vice  
Chairman for Education  
Department of Surgery  
University of Florida College  
of Medicine  
Staff Surgeon  
Surgical Service  
NF/SG VAMC  
Gainesville, Florida, United States

**Thomas J. Savides, MD**

Professor of Clinical Medicine  
Division of Gastroenterology  
University of California San Diego  
La Jolla, California, United States

**Lawrence R. Schiller, MD**

Attending Physician  
Gastroenterology Division  
Baylor University Medical Center  
Dallas, Texas, United States

**Mitchell L. Schubert, MD**

Professor of Medicine and Physiology  
Virginia Commonwealth University  
Health System  
Chief, Division of Gastroenterology,  
Hepatology, and Nutrition  
McGuire Veterans Affairs Medical  
Center  
Richmond, Virginia, United States

**Cynthia L. Sears, MD**

Professor of Medicine and Oncology  
Johns Hopkins University School  
of Medicine  
Baltimore, Maryland, United States

**Joseph H. Sellin, MD**

Professor Emeritus  
Division of Gastroenterology  
Baylor College of Medicine  
Chief of Gastroenterology  
Ben Taub General Hospital  
Houston, Texas, United States

**M. Gaiith Semrin, MD, MBBS**

Associate Professor  
Pediatric Gastroenterology  
and Nutrition  
UT Southwestern Medical Center  
Children Medical Center Dallas  
Dallas, Texas, United States

**Vijay H. Shah, MD**

Professor Medicine, Physiology,  
and Cancer Cell Biology  
Chair  
Division of Gastroenterology  
and Hepatology  
Associate Chair of Research Medicine  
Mayo Clinic College of Medicine  
and Science  
Rochester, Minnesota, United States

**G. Thomas Shires, MD**

John P. Thompson Chair  
Surgical Services  
Texas Health Presbyterian Hospital  
Dallas  
Dallas, Texas, United States

**Maria H. Sjogren, MD, MPH**

Senior Hepatologist  
Department of Medicine  
Walter Reed National Medical Center  
Bethesda, Maryland, United States

**Phillip D. Smith, MD**

Professor of Medicine and Microbiology  
University of Alabama at Birmingham  
Birmingham, Alabama, United States

**Elsa Solà, MD, PhD**

Liver Unit  
Hospital Clinic  
Associate Professor  
University of Barcelona  
Researcher  
Institut d'Investigacions Biomediques  
August Pi i Sunyer (IDIBAPS)  
Barcelona, Spain

**Rhonda F. Souza, MD**

Co-Director, Center for Esophageal  
Diseases  
Department of Medicine  
Baylor University Medical Center  
Co-Director, Center for Esophageal  
Research  
Baylor Scott and White Research  
Institute  
Dallas, Texas, United States

**Cedric W. Spak, MD, MPH**

Clinical Assistant Professor  
Infectious Diseases  
Baylor University Medical Center  
Staff Physician  
Infectious Diseases  
Texas Centers for Infectious Disease  
Associates  
Dallas, Texas, United States

**Stuart Jon Spechler, MD**

Chief, Division of Gastroenterology  
Co-Director, Center for Esophageal  
Research  
Department of Medicine  
Baylor University Medical Center  
at Dallas  
Co-Director, Center for Esophageal  
Research  
Baylor Scott and White Research Institute  
Dallas, Texas, United States

**James E. Squires, MD, MS**

Assistant Professor  
Department of Pediatrics  
UPMC Children's Hospital of Pittsburgh  
Pittsburgh, Pennsylvania, United States

**Neil H. Stollman, MD**

Associate Clinical Professor  
Department of Medicine, Division  
of Gastroenterology  
University of California San Francisco  
San Francisco, California  
Chief  
Division of Gastroenterology  
Alta Bates Summit Medical Center  
Oakland, California, United States

**Sarah E. Streett, MD**

Clinical Associate Professor  
Director IBD Education  
Division of Gastroenterology  
and Hepatology  
Stanford University  
Redwood City, California, United States

**Jonathan R. Strosberg, MD**

Associate Professor  
Gastrointestinal Oncology  
Moffitt Cancer Center  
Tampa, Florida, United States

**Frederick J. Suchy, MD**

Children's Hospital Colorado  
Professor of Pediatrics and Associate  
Dean for Child Health Research  
Pediatrics  
University of Colorado School  
of Medicine  
Aurora, Colorado, United States

**Aravind Sugumar, MD**

Instructor  
Gastroenterology and Hepatology  
Cleveland Clinic Foundation  
Cleveland, Ohio, United States

**Shelby Sullivan, MD**

Associate Professor of Medicine  
Director, Gastroenterology Metabolic  
and Bariatric Program  
Division of Gastroenterology  
and Hepatology  
University of Colorado Anschutz  
Medical Campus  
Aurora, Colorado, United States

**Gyongyi Szabo, MD, PhD**

Mitchell T. Rabkin, MD Chair  
Chief Academic Officer  
Beth Israel Deaconess Medical Center  
and Beth Israel Lahey Health  
Faculty Dean for Academic Affairs  
Harvard Medical School  
Boston, Massachusetts, United States

**Jan Tack, MD, PhD**

Head, Division of Gastroenterology  
and Hepatology  
Leuven University Hospitals  
Professor of Medicine  
Translational Research Center for  
Gastrointestinal Disorders (TARGID)  
Department of Clinical  
and Experimental Medicine  
University of Leuven  
Leuven, Belgium

**Nicholas J. Talley, MD, PhD**

Distinguished Laureate Professor  
Faculty of Health and Medicine  
University of Newcastle, Australia  
Newcastle, New South Wales, Australia

**Jarred P. Tanksley, MD, PhD**

Resident  
Radiation Oncology  
Duke University  
Durham, North Carolina, United States

**Narci C. Teoh, MD**

Professor of Medicine  
Australian National University  
Senior Staff Hepatologist  
The Canberra Hospital  
Australian Capital Territory, Australia

**Dawn M. Torres, MD**

Program Director GI Fellowship  
Department of Medicine  
Walter Reed National Military Medical  
Center  
Associate Professor of Medicine  
Department of Medicine  
Uniformed Services University  
of the Health Sciences  
Bethesda, Maryland, United States

**Kiran Turaga, MD, MPH**

Associate Professor  
Department of Surgery  
The University of Chicago  
Chicago, Illinois, United States

**Richard H. Turnage, MD**

Executive Associate Dean for Clinical  
Affairs  
Professor of Surgery  
University of Arkansas for Medical  
Sciences Medical Center  
University of Arkansas for Medical  
Sciences  
Little Rock, Arkansas, United States

**Michael F. Vaezi, MD, PhD, MS**

Professor of Medicine  
and Otolaryngology  
Division of Gastroenterology  
and Hepatology  
Vanderbilt University  
Director  
Center for Swallowing and Esophageal  
Disorders  
Vanderbilt University Medical Center  
Director  
Clinical Research  
Vanderbilt University Medical Center  
Nashville, Tennessee, United States

**Dominique Charles Valla, MD**

Professor of Hepatology  
Liver Unit  
Hôpital Beaujon, APHP,  
Clichy-la-Garenne  
France CRI, UMR1149  
Inserm and Université de Paris  
Paris, France

**John J. Vargo, II, MD, MPH**

Associate Professor of Medicine  
Gastroenterology and Hepatology  
Cleveland Clinic  
Cleveland, Ohio, United States

**Santhi Swaroop Vege, MD**

Professor of Medicine and Director  
Pancreas Group  
Gastroenterology and Hepatology  
Mayo Clinic  
Rochester, Minnesota, United States

**Axel von Herbay, MD**

Professor of Pathology  
Faculty of Medicine  
University of Heidelberg  
Heidelberg Hans Pathologie  
Hamburg, Germany

**Margaret von Mehren, MD**

Professor  
Department of Hematology/Oncology  
Fox Chase Cancer Center  
Philadelphia, Pennsylvania, United States

**David Q.-H. Wang, MD, PhD**

Professor of Medicine  
Departments of Medicine and Genetics  
Director, Molecular Biology and Next  
Generation Technology Core  
Marion Bessin Liver Research Center  
Albert Einstein College of Medicine  
Bronx, New York, United States

**Sachin Wani, MD**

Associate Professor of Medicine  
Division of Gastroenterology  
and Hepatology  
University of Colorado Anschutz  
Medical Campus  
Aurora, Colorado, United States

**Frederick Weber, MD**

Clinical Professor  
Division of Gastroenterology  
and Hepatology  
University of Alabama Birmingham  
Birmingham, Alabama, United States

**Barry K. Wershil, MD**

Professor  
Pediatrics  
Northwestern University Feinberg  
School of Medicine  
Chief, Division of Gastroenterology,  
Hepatology, and Nutrition  
Pediatrics  
Ann & Robert H. Lurie Children's  
Hospital of Chicago  
Chicago, Illinois, United States

**David C. Whitcomb, MD, PhD**  
Professor  
Medicine, Cell Biology and Molecular  
Physiology, and Human Genetics  
University of Pittsburgh and UPMC  
Pittsburgh, Pennsylvania, United States

**C. Mel Wilcox, MD, MSPH**  
Division of Gastroenterology  
and Hepatology  
University of Alabama at Birmingham  
Birmingham, Alabama, United States

**Christopher G. Willett, MD**  
Professor and Chairman  
Radiation Oncology  
Duke University  
Durham, North Carolina, United States

**Joseph C. Yarze, MD**  
Assistant Professor of Medicine  
Harvard Medical School  
Associate Physician  
Division of Gastroenterology  
Massachusetts General Hospital  
Boston, Massachusetts, United States

**Anahit A. Zeynalyan, MD**  
Resident  
Internal Medicine  
Baylor University Medical Center  
Dallas, Texas, United States

Propiedad de Elsevier  
Prohibida su reproducción y venta

# Prólogo

Intentar escribir un prólogo para la 11.ª edición de *Sleisenger y Fordtran. Enfermedades digestivas y hepáticas*, un libro que ha servido durante tantas décadas para preparar a los lectores a enfrentarse a los desafíos que plantean los pacientes con dichas patologías, es una tarea abrumadora, si bien supone un gran placer. El mero hecho de haber llegado a la 11.ª edición de un libro es en sí mismo un logro destacable. Varias generaciones de gastroenterólogos y hepatólogos han confiado en *Sleisenger y Fordtran* como fuente de información fiable, exhaustiva y actualizada.

La 11.ª edición viene a suceder con gran fortuna a las ediciones anteriores, que han sido elogiadas como importantes fuentes de información sobre la amplia gama de trastornos que afectan al tracto gastrointestinal y al hígado. En los últimos 50 años, este libro ha sido un pilar esencial en las bibliotecas de los médicos de esta especialidad. A lo largo de sus 10 ediciones, este libro, convertido ya en un clásico, ha seguido la evolución del pensamiento en muchas áreas y ha sido de gran utilidad para los lectores. En la actualidad, todos aquellos interesados en la gastroenterología y la hepatología cuentan con posibilidades siempre crecientes para obtener información, aprender y mantenerse al día. Las conferencias, las conversaciones con colegas y la asistencia a congresos locales, regionales y nacionales cumplen su papel y todos nosotros aprendemos de nuestros pacientes. La lectura atenta de los artículos de revistas médicas es cada vez más difícil en una era en que el número de revistas disponibles ha aumentado considerablemente. El médico en ejercicio, debido a las limitaciones de tiempo, encontrará más que nunca en este libro una fuente fiable y útil de información. El libro ofrece revisiones de los conocimientos actuales y proporciona una perspectiva de lo que probablemente deparará el futuro. Los autores deben combinar capacidad, conocimiento, experiencia práctica y aptitud docente para lograr estos objetivos. En su conjunto, estos esfuerzos han tenido éxito a la hora de ofrecer actualizaciones precisas y exhaustivas en nuestros campos de interés y nos han servido para contemplar nuestro pasado, reflexionar sobre nuestro presente y delinear los problemas aún pendientes de resolver.

Somos afortunados de vivir en una época apasionante y de rápidos cambios en gastroenterología y hepatología. El enorme volumen de nuevas ideas que se presentan en las numerosas revistas especializadas es estimulante y, en ocasiones, abrumador. Todos nosotros debemos evaluar y asimilar nueva información a la vez que intentamos incorporar adecuadamente los nuevos avances en nuestra práctica. Para estar al día y lograr nuestros objetivos, se requieren un esfuerzo y una dedicación considerables (incluso la COVID-19 se menciona varias veces a lo largo del libro). Resulta reconfortante disponer de una guía fiable que nos mantenga actualizados y nos estimule.

La 11.ª edición de *Sleisenger y Fordtran* constituye una plataforma sólida y rigurosa de los conocimientos establecidos e identifica las áreas de progreso para mejorar nuestra capacitación en un futuro próximo. Todos nosotros necesitamos información sobre la probable validez y utilidad de las nuevas observaciones. Es vital que reconozcamos el grado de certeza de los datos en los que se han basado nuestras conclusiones. Ha habido (y habrá) avances que conlleven cambios drásticos, y también muchas ideas y enfoques aparentemente buenos que resulten ser superfluos. Los nuevos conceptos deben identificarse, comprobarse, procesarse y finalmente incorporarse a nuestro pensamiento, después de lo cual podrán influir en nuestras acciones.

El abanico de temas que se abarcan en este libro es impresionante. Yo mismo tuve el honor de escribir el prólogo de la 9.ª edición, publicada en 2010. Cuando se compara la expansión de los conocimientos desde entonces hasta el momento, se puede apreciar dónde estábamos en el pasado reciente y lo que anhelamos (y esperamos) lograr en el futuro.

Un libro de confianza proporciona una guía útil y accesible en momentos de incertidumbre. La comparación de un capítulo individual de una edición previa con la actual subraya aún más que estamos progresando y que el futuro de nuestra especialidad es alentador. Los tres editores sénior y los tres editores asociados de la 11.ª edición son destacados expertos y no cabe duda de su capacidad para identificar temas de interés y persuadir a los expertos en esas áreas para que compartan sus conocimientos. Escribir una revisión actualizada de la propia especialidad puede ser una tarea hercúlea que requiere no solo conocimientos, sino también coraje. Los editores lo han logrado con un éxito indudable. Los autores de cada capítulo, cuidadosamente seleccionados, han podido emplear su propio criterio para decidir lo que se debe destacar, exponer lo que ya sabemos y lo que debemos saber, diagnosticar y tratar problemas específicos, y proporcionar sugerencias y orientación sobre el modo de tratar a los pacientes integrando las nuevas observaciones en la práctica.

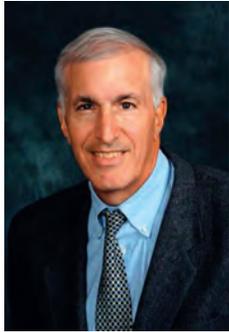
Por lo que respecta a la sección de hepatología, el estado actual de los conocimientos sobre los virus inductores de hepatitis y las enfermedades hepáticas inducidas por fármacos, así como el enorme interés suscitado por las numerosas consecuencias de los efectos del exceso de grasa en el hígado como factor causal de enfermedades hepáticas crónicas, son impresionantes. Estos logros han quedado muy bien documentados y ofrecen oportunidades (y esperanzas) para el desarrollo de agentes terapéuticos aún más eficaces en un futuro próximo. Justo hace una edición, estábamos a punto de disponer de tratamientos eficaces y ampliamente aplicables para los diversos tipos de hepatitis viral: gran parte de lo que esperábamos se ha logrado. Ahora es probable que se descubran enfoques terapéuticos para la amplia gama de lesiones hepáticas relacionadas con la grasa, incluyendo su asociación con los trastornos cardiovasculares. El acceso ampliamente disponible a la endoscopia avanzada ha modificado el enfoque de la evaluación y el tratamiento de muchos trastornos del tracto gastrointestinal, los conductos biliares y el páncreas. Además, ¿quién podría haber previsto hace solo unos años el modo en que los avances en las terapias biológicas y la cirugía mínimamente invasiva redirigían nuestros tratamientos de una amplia gama de trastornos, o la importancia que el microbioma intestinal tendría en la patogenia de muchas enfermedades? Una vez entendamos cómo modificar favorablemente el microbioma intestinal, se pueden esperar grandes avances.

¿Qué es lo siguiente? La edición génica y los conocimientos sobre la microbiota intestinal, ahora en sus comienzos, recibirán una atención muy merecida en los próximos años. Con cada año que pasa, los avances en la manipulación del genoma humano y la microbiota intestinal están ganando en precisión y requieren una supervisión constante y reflexiva para garantizar que hacemos lo que debemos hacer y no solo lo que podemos hacer. En esta edición presentamos propuestas y predicciones de futuro para muchos aspectos de nuestra especialidad. Es importante descartar las viejas ideas que no han demostrado ser eficaces a la vez que reanalizamos constantemente las bases de lo que creemos saber y modificamos adecuadamente lo que hacemos.

Todos nos maravillamos cuando vemos lo que ha estado (y está) pasando en medicina, y en concreto los efectos de estos avances en gastroenterología y hepatología. Sin duda, lo mejor está aún por venir y todos esperamos que lo que estamos aprendiendo y aplicando ahora nos estimule para crear un futuro aún mejor.

**Willis C. Maddrey, MD**  
Dallas, Texas

# Todos los editores de Sleisenger y Fordtran



**Mark Feldman, MD**

Ediciones 5-11



**Lawrence S. Friedman, MD**

Ediciones 7-11



**Lawrence J. Brandt, MD**

Ediciones 8-11



**Raymond T. Chung, MD**

Edición 11



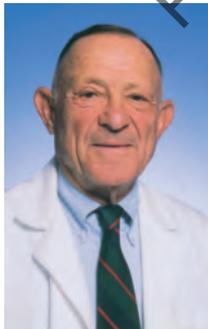
**David T. Rubin, MD**

Edición 11



**C. Mel Wilcox, MD**

Edición 11



**Marvin H. Sleisenger, MD**

Ediciones 1-7



**John S. Fordtran, MD**

Ediciones 1-5



**Bruce F. Scharschmidt, MD**

Ediciones 5-6

# Prefacio

Hace casi medio siglo, en el verano de 1971, los Dres. Marvin H. Sleisenger en San Francisco y John S. Fordtran en Dallas se embarcaron en una nueva empresa: la planificación, redacción y edición de la primera edición de un nuevo libro para gastroenterólogos. La obra recibió elogios generalizados por incorporar, por primera vez en un libro de medicina, descripciones actualizadas de la fisiopatología de los trastornos abordados. Desde el inicio de *Enfermedades digestivas. Fisiopatología, diagnóstico y tratamiento*, las ediciones subsiguientes se han publicado cada 4-5 años, y nos complace que la 11.ª edición de esta prestigiosa obra continúe la tradición y los estándares establecidos por los editores fundadores. Sin duda, se han incorporado innumerables mejoras desde la 1.ª edición, como la adición de capítulos sobre enfermedades hepáticas, la disponibilidad del libro en internet y dispositivos portátiles, la introducción de actualizaciones mensuales para subrayar los avances más significativos que se producen entre ediciones, la incorporación de vídeos de nuevos procedimientos diagnósticos y terapéuticos, así como la participación de autores de todo el mundo para conferir al libro un verdadero carácter internacional.

En el verano de 2017, los editores actuales se reunieron con la editorial Elsevier y revisaron la edición previa (10.ª) con gran detalle. Lo más destacable fue que los tres editores sénior invitaron a tres editores asociados (Dres. Raymond T. Chung, David T. Rubin y C. Mel Wilcox) para que se uniesen a ellos con el fin de facilitar la revisión crítica de los capítulos, ayudar a seleccionar a los autores más expertos y aportar su gran experiencia a los contenidos. Cada editor asociado trabajó estrechamente con un editor sénior. Esperamos que el resultado sea una revisión fácil de leer, cuidadosamente editada y muy precisa de los conocimientos actuales sobre enfermedades digestivas y hepáticas. El público objetivo está constituido principalmente por gastroenterólogos y hepatólogos en ejercicio (adultos y pediátricos) y residentes de gastroenterología. Esperamos que el libro también sea útil para internistas generales, otros especialistas, y estudiantes de cualquier nivel.

Si nos remontamos 50 años atrás, son realmente notables los avances realizados en nuestro campo como resultado de una rigurosa investigación en ciencias básicas y clínicas, y el futuro de la investigación resulta aún más prometedor. Entre los avances destacados que se tratan en esta 11.ª edición se incluyen las mejoras en el diagnóstico y tratamiento de las hepatitis B y C crónicas; la evolución del diagnóstico y el tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*, con los consiguientes beneficios sobre la prevención y el tratamiento de la enfermedad ulcerosa péptica y las neoplasias gástricas; las mejoras en la prevención del cáncer colorectal mediante cribado y vigilancia; los nuevos enfoques diagnósticos y terapéuticos del esófago de Barrett y la consiguiente prevención del adenocarcinoma de esófago; el uso creciente de agentes biológicos y nuevas micromoléculas para tratar y prevenir las recidivas de EII; la identificación de un número creciente de enfermedades inmunes y autoinmunes que afectan no solo al estómago y al sistema hepatobiliar, sino también al páncreas y al intestino; las mejoras en la capacidad de estratificar por riesgo y tratar a los pacientes con hemorragia digestiva; así como los continuos progresos en trasplante de hígado, páncreas e intestino delgado. Han avanzado significativamente nuestros conocimientos sobre el microbioma intestinal, que se está convirtiendo en el centro de interés en diversos campos, como el SII, la EII, la obesidad, la encefalopatía hepática y otros, incluidos los trastornos no gastrointestinales. Nos complace especialmente haber rediseñado por completo la sección sobre EII mediante la reorganización y actualización de las descripciones de la fisiopatología, la presentación clínica y el tratamiento, aspectos que están evolucionando rápidamente.

Por desgracia, el cofundador original de este libro, el Dr. Marvin H. Sleisenger, falleció el 19 de octubre de 2017, a los 93 años. Echaremos mucho de menos a Marvin y confiamos en que esta 11.ª edición hubiese sido digna de su aprobación y elogio.

**Mark Feldman, MD**  
**Lawrence S. Friedman, MD**  
**Lawrence J. Brandt, MD**

# Agradecimientos

Los editores y los editores asociados de la 11.<sup>a</sup> edición de *Sleisenger y Fordtran. Enfermedades digestivas y hepáticas* están enormemente agradecidos a los más de 230 autores de diversos países de Norteamérica, Europa, Asia y Australia que han aportado sus conocimientos y experiencia a las páginas de este libro. También deseamos dar las gracias a los profesionales de Elsevier que con gran talento nos ha ayudado a crear este libro, y en particular a Nancy Duffy, Dolores Meloni y Deidre Simpson. Vaya también una mención especial a Cindy Thoms, quien supervisó la producción del libro. También estamos muy agradecidos a nuestras ayudantes Sherie Strang, Alison Sholock, Amy Nash y Amy Majkowski, por su excelente apoyo administrativo. Expresamos

nuestro agradecimiento al Dr. Willis C. Maddrey de la University of Texas Southwestern por su elocuente prólogo, que es ya la segunda ocasión que ha tenido a bien hacernos ese honor. Recordamos con afecto al Dr. Marvin H. Sleisenger, que falleció durante la preparación de la 11.<sup>a</sup> edición del libro del que fue cofundador, y rendimos homenaje al Dr. John S. Fordtran por su inspiración y colaboraciones continuas. Estamos profundamente agradecidos a nuestras esposas por su amor y su apoyo: Barbara Feldman, Mary Jo Cappuccilli, Lois Brandt, Kim Wilcox, Diane Abraczinskas y Rebecca Rubin. Por último, gracias a nuestros lectores, a quienes está dedicado este libro, por depositar su confianza en él.

Propiedad de Elsevier  
Prohibida su reproducción y venta

# Índice de capítulos

## VOLUMEN 1

### PARTE I

#### Biología del aparato digestivo

- 1 Crecimiento celular y neoplasia, 1  
*Ezra Burstein*
- 2 Inmunología e inflamación de las mucosas, 13  
*Charles O. Elson y Phillip D. Smith*
- 3 Microbiota intestinal, 24  
*Eugene B. Chang y Purna Kashyap*
- 4 Transducción sensitiva intestinal, 34  
*Diego V. Bobórquez y Rodger A. Liddle*

### PARTE II

#### Nutrición en gastroenterología

- 5 Principios nutricionales y evaluación del paciente con problemas digestivos, 52  
*Joel B. Mason*
- 6 Tratamiento nutricional, 74  
*Angela K. Pham y Stephen A. McClave*
- 7 Obesidad, 92  
*Rekha B. Kumar y Louis J. Aronne*
- 8 Tratamiento quirúrgico y endoscópico de la obesidad, 101  
*Shelby Sullivan, Steven A. Edmundowicz y John Magaña Morton*
- 9 Trastornos de la conducta alimentaria y de la ingesta de alimentos, 117  
*Debra K. Katzman y Mark L. Norris*
- 10 Alergias alimentarias, 133  
*J. Andrew Bird*

### PARTE III

#### Síntomas, signos y problemas biopsicosociales

- 11 Dolor abdominal agudo, 144  
*Frederick H. Millham*
- 12 Dolor abdominal crónico, 158  
*Joseph C. Yarze y Lawrence S. Friedman*
- 13 Síntomas de la enfermedad esofágica, 168  
*Kenneth R. DeVault*
- 14 Dispepsia, 177  
*Jan Tack*
- 15 Náuseas y vómitos, 191  
*Arvind Rengarajan y C. Prakash Gyawali*
- 16 Diarrea, 204  
*Lawrence R. Schiller y Joseph H. Sellin*

- 17 Gas intestinal, 224  
*Fernando Azpiroz*
- 18 Incontinencia fecal, 232  
*Satish S.C. Rao*
- 19 Estreñimiento, 250  
*Johanna C. Iturrino y Anthony J. Lembo*
- 20 Hemorragia digestiva, 276  
*Thomas J. Savides y Dennis M. Jensen*
- 21 Ictericia, 313  
*Steven D. Lidofsky*
- 22 Temas biopsicosociales en gastroenterología, 324  
*Douglas A. Drossman y Laurie Keefer*
- 23 Enfermedades gastrointestinales facticias, 340  
*John S. Fordtran y Anabit A. Zeynalyan*

### PARTE IV

#### Enfermedades que afectan a múltiples órganos

- 24 Enfermedades bucales y manifestaciones bucales de las enfermedades gastrointestinales y hepáticas, 350  
*Kimberly L. Pham y Ginat W. Mirowski*
- 25 Manifestaciones cutáneas de las enfermedades gastrointestinales y hepáticas, 359  
*Lawrence A. Mark*
- 26 Divertículos de la faringe, el esófago, el estómago y el intestino delgado, 372  
*Kerry B. Dunbar y D. Roban Jeyarajah*
- 27 Hernias abdominales y vólvulos gástricos, 381  
*D. Roban Jeyarajah y Kerry B. Dunbar*
- 28 Cuerpos extraños, bezoares e ingestión de cáusticos, 399  
*Patrick R. Pfau y Mark Benson*
- 29 Abscesos abdominales y fístulas gastrointestinales, 411  
*Gregory de Prisco, Scott Celinski y Cedric W. Spak*
- 30 Trastornos eosinófilos del tubo digestivo, 424  
*Marc E. Rotenberg y Vidhya Kunmathur*
- 31 Gastroenteropatía con pérdida de proteínas, 435  
*David A. Greenwald*
- 32 Linfomas gastrointestinales, 442  
*Praveen Ramakrishnan Geethakumari y Syed Mujtaba Rizvi*
- 33 Tumores del estroma gastrointestinal, 458  
*Margaret von Mehren*
- 34 Tumores neuroendocrinos, 472  
*Jonathan R. Strosberg y Taymehab Al-Toubah*

xx

- 35 Consecuencias gastrointestinales de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, 498  
*C. Mel Wilcox*
- 36 Complicaciones gastrointestinales y hepáticas del trasplante de órganos sólidos y de células hematopoyéticas, 510  
*Anne M. Larson, Rachel B. Issaka y David M. Hockenbery*
- 37 Manifestaciones digestivas y hepáticas de las enfermedades sistémicas, 532  
*Frederick Weber*
- 38 Lesiones vasculares del tracto gastrointestinal, 561  
*Joann Kwah y Lawrence J. Brandt*
- 39 Peritonitis quirúrgica y otras enfermedades del peritoneo, el mesenterio, el epiplón y el diafragma, 580  
*Jeffrey B. Matthews y Kiran Turaga*
- 40 Trastornos digestivos y hepáticos en la paciente gestante, 593  
*Shilpa Mebra y John F. Reinus*
- 41 Efectos secundarios gastrointestinales agudos y crónicos de la radioterapia, 606  
*Jarred P. Tanksley, Christopher G. Willett, Brian G. Czito y Manisha Palta*
- 42 Preparación y complicaciones de la endoscopia digestiva, 619  
*Aravind Sugumar y John J. Vargo II*

## PARTE V Esófago

- 43 Anatomía, histología, embriología y anomalías del desarrollo del esófago, 627  
*Ryan D. Madanick y Vishal Kaila*
- 44 Función neuromuscular del esófago y trastornos de la motilidad esofágica, 638  
*John E. Pandolfino y Peter J. Kabrila*
- 45 Trastornos esofágicos causados por fármacos, traumatismos e infecciones, 661  
*David A. Katzka*
- 46 Enfermedad por reflujo gastroesofágico, 670  
*Joel E. Richter y Michael F. Vaezi*
- 47 Esófago de Barrett, 691  
*Stuart Jon Spechler y Rhonda N. Souza*
- 48 Tumores del esófago, 700  
*Hazem Hammad y Sachin Wani*

## PARTE VI Estómago y duodeno

- 49 Anatomía, histología y anomalías del desarrollo del estómago y el duodeno, 720  
*M. Gaith Semrin*
- 50 Función neuromuscular y trastornos neuromusculares gástricos, 735  
*Kenneth L. Koch*
- 51 Secreción gástrica, 764  
*Mitchell L. Schubert y Jonathan D. Kaunitz*
- 52 Gastritis y gastropatías, 781  
*Mark Feldman, Pamela J. Jensen y Colin W. Howden*

- 53 Úlcera gastroduodenal, 806  
*Francis K.L. Chan y James Y.W. Lau*
- 54 Adenocarcinoma del estómago y otros tumores gástricos, 820  
*Michael Quante y Jan Bornschein*

## PARTE VII Páncreas

- 55 Anatomía, histología, embriología y anomalías del desarrollo del páncreas, 842  
*Megha S. Mehta, Bradley A. Barth y Sobail Z. Husain*
- 56 Secreción pancreática, 853  
*Stephen J. Pandol*
- 57 Trastornos genéticos del páncreas y trastornos pancreáticos de la infancia, 862  
*David C. Whitcomb y Mark E. Lowe*
- 58 Pancreatitis aguda, 893  
*Santhi Swaroop Vege*
- 59 Pancreatitis crónica, 917  
*Chris E. Forsmark*
- 60 Cáncer de páncreas, neoplasias quísticas pancreáticas y otros tumores pancreáticos no endocrinos, 947  
*Bijal Modi y G. Thomas Shires*
- 61 Tratamiento endoscópico de la patología pancreática, 965  
*Ryan Law y Todd H. Baron*

## PARTE VIII Vías biliares

- 62 Anatomía, histología, embriología, anomalías congénitas y trastornos pediátricos de las vías biliares, 973  
*Frederick J. Suchy y Cara L. Mack*
- 63 Función y trastornos funcionales de las vías biliares, 995  
*B. Joseph Elmunzer y Grace H. Elta*
- 64 Secreción y circulación enterohepática de la bilis, 1001  
*Peter Fickert y Paul A. Dawson*
- 65 Litiasis biliar, 1016  
*David Q.-H. Wang y Nezam H. Afdbal*
- 66 Tratamiento de la litiasis biliar, 1047  
*Robert E. Glasgow*
- 67 Dolor biliar alitiásico, colecistitis alitiásica aguda, colesterosis, adenomiomatosis y pólipos de la vesícula biliar, 1064  
*Karin L. Andersson y Lawrence S. Friedman*
- 68 Colangitis esclerosante primaria y secundaria, 1077  
*Cynthia Levy y Christopher L. Bowlus*
- 69 Tumores de los conductos biliares, la vesícula biliar y la ampolla, 1096  
*Sumera H. Rizvi y Gregory J. Gores*
- 70 Tratamiento endoscópico y radiológico de la patología biliar, 1113  
*Theodore W. James y Todd H. Baron*

## VOLUMEN 2

## PARTE IX

## Hígado

- 71 Embriología, anatomía, histología y anomalías del desarrollo del hígado, 1129  
*Ricard Masia y Joseph Misdrayi*
- 72 Fisiología hepática y metabolismo energético, 1135  
*Namita Roy-Chowdhury y Jayanta Roy-Chowdhury*
- 73 Bioquímica y pruebas de función hepáticas, 1154  
*Daniel S. Pratt*
- 74 Perspectiva general de la cirrosis, 1164  
*Patrick S. Kamath y Vijay H. Shab*
- 75 Hemocromatosis, 1172  
*Bruce R. Bacon y Robert E. Fleming*
- 76 Enfermedad de Wilson, 1180  
*Eve A. Roberts*
- 77 Otros trastornos metabólicos hereditarios del hígado, 1189  
*James E. Squires y William F. Balistreri*
- 78 Hepatitis A, 1210  
*Maria H. Sjogren y Joseph G. Cheatham*
- 79 Hepatitis B, 1216  
*Harry L.A. Janssen y Scott Fung*
- 80 Hepatitis C, 1243  
*Jacinta A. Holmes y Raymond T. Chung*
- 81 Hepatitis D, 1283  
*Marc G. Ghany*
- 82 Hepatitis E, 1292  
*Rakesh Aggarwal*
- 83 Hepatitis causadas por otros virus, 1298  
*Jordan J. Feld*
- 84 Infecciones bacterianas, parasitarias y fúngicas del hígado, incluidos los abscesos hepáticos, 1303  
*Arthur Y. Kim y Raymond T. Chung*
- 85 Enfermedades vasculares hepáticas, 1321  
*Filipe Gaio Nery y Dominique Charles Valla*
- 86 Hepatopatía alcohólica, 1336  
*Gyongyi Szabo y Craig J. McClain*
- 87 Esteatosis no alcohólica, 1354  
*Dawn M. Torres y Stephen A. Harrison*
- 88 Hepatopatía producida por fármacos, 1367  
*Shivakumar Chitturi, Narci C. Teob y Geoffrey C. Farrell*
- 89 Hepatopatías causadas por anestésicos, productos químicos, tóxicos y suplementos dietéticos y de fitoterapia, 1399  
*James H. Lewis*
- 90 Hepatitis autoinmunitaria, 1415  
*Albert J. Czaja*
- 91 Colangitis biliar primaria, 1433  
*John E. Eaton y Keith D. Lindor*

- 92 Hipertensión portal y hemorragia varicosa, 1443  
*Vijay H. Shab y Patrick S. Kamath*
- 93 Ascitis y peritonitis bacteriana espontánea, 1471  
*Elsa Solà y Pere Gimès*
- 94 Encefalopatía hepática, síndrome hepatorenal, síndrome hepatopulmonar y otras complicaciones sistémicas de la enfermedad hepática, 1486  
*Shivang S. Mehta y Michael B. Fallon*
- 95 Insuficiencia hepática aguda, 1499  
*John O'Grady y William Bernal*
- 96 Tumores y quistes hepáticos, 1509  
*Adrian M. Di Bisceglie y Alex S. Befeler*
- 97 Trasplante hepático, 1533  
*Andres F. Carrion y Paul Martin*

## PARTE X

## Intestino delgado y grueso

- 98 Anatomía, histología, embriología y anomalías del desarrollo del intestino delgado y grueso, 1551  
*Lee M. Bass y Barry K. Wershil*
- 99 Funciones sensitiva y motora del intestino delgado y sus alteraciones, 1580  
*Christopher K. Rayner y Patrick A. Hughes*
- 100 Funciones sensitiva y motora del colon y sus alteraciones, 1595  
*Philip G. Dinning, Marcello Costa y Simon J.H. Brookes*
- 101 Absorción y secreción intestinal de electrolitos, 1611  
*Mrinalini C. Rao y Jayashree Sarathy*
- 102 Digestión y absorción de hidratos de carbono, proteínas y grasas, 1636  
*Yangzom D. Bbutia y Vadivel Ganapathy*
- 103 Digestión y absorción intestinal de micronutrientes, 1657  
*Michelle Pearlman y Jaime Almandoz*
- 104 Maldigestión y malabsorción, 1677  
*Christoph Höegenauer y Heinz F. Hammer*
- 105 Sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado, 1711  
*Brian E. Lacy y John K. DiBaise*
- 106 Síndrome del intestino corto, 1720  
*Alan L. Buchman*
- 107 Celiaquía, 1736  
*Benjamin Lebwohl y Peter H.R. Green*
- 108 Diarrea tropical y malabsorción, 1756  
*Balakrishnan S. Ramakrishna*
- 109 Enfermedad de Whipple, 1769  
*Matthias Mairwald, Axel von Herbay y David A. Relman*
- 110 Enteritis y proctocolitis infecciosas, 1779  
*Joanna M.P. Melia y Cynthia L. Sears*
- 111 Intoxicación alimentaria, 1810  
*Jennifer Katz*
- 112 Diarrea asociada a antibióticos e infección por *Clostridioides difficile*, 1818  
*Ciarán P. Kelly y Sabil Khanna*

- 113 Protozoos intestinales, 1834  
*Christopher D. Huston*
- 114 Helmintos intestinales, 1847  
*M. Nedim Ince y David E. Elliott*
- 115 Epidemiología, patogenia y diagnóstico de la enfermedad inflamatoria intestinal, 1868  
*Gilaad G. Kaplan y Siew C. Ng*
- 116 Tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal, 1898  
*Asbwin N. Ananthakrishnan y Miguel D. Regueiro*
- 117 Ileostomías, colostomías, reservorios y anastomosis, 1930  
*Ahsan Raza y Farsbid Araghizadeh*
- 118 Isquemia intestinal, 1944  
*Paul Feuerstadt y Lawrence J. Brandt*
- 119 Úlceras intestinales, 1970  
*Blair Lewis y Daniel S. Misbkin*
- 120 Apendicitis, 1983  
*Martin Daniel Rosenthal y George S. Sarosi, Jr.*
- 121 Enfermedad diverticular del colon, 1993  
*Taft P. Bhuket y Neil H. Stollman*
- 122 Síndrome del intestino irritable, 2008  
*Alexander C. Ford y Nicholas J. Talley*
- 123 Obstrucción intestinal, 2021  
*William Conan Mustain y Richard H. Turnage*
- 124 Íleo y síndromes pseudoobstructivos, 2039  
*Adil E. Bbarucha y David O. Prichard*
- 125 Tumores del intestino delgado, 2059  
*Boris Blechacz y Robert Scott Bresalier*
- 126 Pólipos colónicos y síndromes de poliposis, 2076  
*John J. Garber y Daniel C. Chung*
- 127 Cáncer colorrectal, 2108  
*Robert Scott Bresalier*
- 128 Otras enfermedades del colon, 2153  
*Darrell S. Pardi y Thomas G. Cotter*
- 129 Enfermedades anales, 2169  
*J. Marcus Downs y Benjamin Kulow*

## PARTE XI

### Tratamientos adicionales para pacientes con enfermedades gastrointestinales y hepáticas

- 130 Probióticos, 2187  
*Eamonn M.M. Quigley*
- 131 Medicina complementaria, alternativa e integradora, 2192  
*Jill K. Deutsch y David J. Hass*
- 132 Medicina paliativa en pacientes con enfermedades gastrointestinales y hepáticas avanzadas, 2206  
*Vijayanthi S. Periyakoil, Nielsen Fernandez-Becker y Sarah E. Streett*

Propiedad de Elsevier  
Prohibida su reproducción y venta

# Índice de vídeos

## 8 Tratamiento quirúrgico y endoscópico de la obesidad

- 8.1 Reducción endoscópica transoral (RETO) en derivación gástrica en Y de Roux

## 26 Divertículos de la faringe, el esófago, el estómago y el intestino delgado

- 26.1 Tratamiento endoscópico del divertículo de Zenker

## 33 Tumores del estroma gastrointestinal

- 33.1 EE de GIST

## 38 Lesiones vasculares del tracto gastrointestinal

- 38.1 Angiectasia en intestino delgado

## 47 Esófago de Barrett

- 47.1 Tratamiento APC de esófago de Barrett displásico
- 47.2 REM de displasia de alto grado en esófago de Barrett

## 48 Tumores del esófago

- 48.1 Tránsito EGD y EE de estadificación de un carcinoma de esófago T3N2 mediante punción-aspiración con aguja fina guiada por EE de un ganglio linfático paraesofágico

## 54 Adenocarcinoma del estómago y otros tumores gástricos

- 54.1 Ecografía endoscópica de un lipoma gástrico
- 54.2 Esofagogastroduodenoscopia (EGD) de numerosos pólipos de las glándulas fúndicas en un caso de poliposis adenomatosa familiar
- 54.3 EGD y ecografía endoscópica de un cáncer gástrico de tipo linitis plástica
- 54.4 Resección mucosa endoscópica (RME) de un cáncer gástrico inicial

## 70 Tratamiento endoscópico y radiológico de la patología biliar

- 70.1 Colecistoduodenostomía guiada por EE
- 70.2 Dilatación con balón y extracción de cálculo
- 70.3 Colocación de endoprótesis en cálculos biliares complicados

## 92 Hipertensión portal y hemorragia varicosa

- 92.1 Ligadura con bandas de varices esofágicas

## 114 Helmintos intestinales

- 114.1 *Ascaris lumbricoides* en el colon
- 114.2 *Trichuris trichiura* en el colon
- 114.3 *Enterobius vermicularis* en el colon
- 114.4 *Taenia saginata* observada mediante videocápsula endoscópica
- 114.5 *Taenia solium* observada en colonoscopia
- 114.6 *Fasciolopsis buski* en el duodeno
- 114.7 *Clonorchis sinensis* saliendo de la ampolla durante una colangiografía retrógrada endoscópica

# Abreviaturas

<b>AAD</b> Antivirales de acción directa	<b>EE</b> Ecografía endoscópica
<b>AAF</b> Aspiración con aguja fina	<b>EGD</b> Esofagogastroduodenoscopia
<b>AASLD</b> American Association for the Study of Liver Diseases	<b>EGF</b> Factor de crecimiento epidérmico
<b>ACG</b> American College of Gastroenterology	<b>EHNA</b> Esteatohepatitis no alcohólica
<b>ACTH</b> Corticotropina	<b>EII</b> Enfermedad inflamatoria intestinal
<b>ADN</b> Ácido desoxirribonucleico	<b>EMG</b> Electromiografía
<b>AFP</b> $\alpha$ -fetoproteína	<b>ENA</b> Esteatosis no alcohólica
<b>AGA</b> American Gastroenterological Association	<b>EPS</b> Encefalopatía portosistémica
<b>AINE</b> Antiinflamatorios no esteroideos	<b>ERGE</b> Enfermedad por reflujo gastroesofágico
<b>ALT</b> Alanina aminotransferasa	<b>EUP</b> Enfermedad ulcerosa péptica
<b>AMA</b> Anticuerpos antimitocondriales	<b>EVAG</b> Ectasia vascular del antro gástrico
<b>AMI</b> Arteria mesentérica inferior	<b>FDA</b> Food and Drug Administration
<b>ANA</b> Anticuerpos antinucleares	<b>FQ</b> Fibrosis quística
<b>ANCA</b> Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos	<b>GGTP</b> Gamma glutamil transpeptidasa
<b>APACHE</b> Acute Physiology And Chronic Health Examination	<b>GI</b> Gastrointestinal
<b>AR</b> Artritis reumatoide	<b>GIST</b> Tumor del estroma gastrointestinal
<b>ARH2</b> Antagonista de los receptores de histamina 2	<b>Hb</b> Hemoglobina
<b>ARM</b> Angiografía por resonancia magnética	<b>HCG</b> Hemograma completo
<b>ARN</b> Ácido ribonucleico	<b>HCG</b> Gonadotropina coriónica humana
<b>ASGE</b> American Society for Gastrointestinal Endoscopy	<b>HDA</b> Hemorragia digestiva alta
<b>AST</b> Aspartato aminotransferasa	<b>HDB</b> Hemorragia digestiva baja
<b>ATC</b> Angiografía por tomografía computarizada	<b>HDL</b> Lipoproteína de alta densidad
<b>ATP</b> Adenosina trifosfato	<b>H-E</b> Hematoxilina y eosina
<b>AUDC</b> Ácido ursodesoxicólico	<b>HELLP</b> Hemólisis, enzimas hepáticas elevadas, plaquetas bajas
<b>BICAP</b> Electrocoagulación bipolar	<b>HLA</b> Antígeno leucocitario humano
<b>CBP</b> Colangitis biliar primaria	<b>Hp</b> <i>Helicobacter pylori</i>
<b>CCK</b> Colecistocinina	<b>i.v.</b> Intravenoso
<b>CEA</b> Antígeno carcinoembrionario	<b>IBP</b> Inhibidor de la bomba de protones
<b>CEP</b> Colangitis esclerosante primaria	<b>ICD</b> Infección por <i>Clostridioides difficile</i>
<b>CFTR</b> Regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística	<b>IGIV</b> Inmunoglobulina intravenosa
<b>CHC</b> Carcinoma hepatocelular	<b>IHA</b> Insuficiencia hepática aguda
<b>CiD</b> Cuadrante inferior derecho	<b>IMC</b> Índice de masa corporal
<b>CID</b> Coagulación intravascular diseminada	<b>INR</b> Índice normalizado internacional
<b>CiI</b> Cuadrante inferior izquierdo	<b>LDH</b> Lactato deshidrogenasa
<b>CMV</b> Citomegalovirus	<b>LDL</b> Lipoproteína de baja densidad
<b>CO<sub>2</sub></b> Dióxido de carbono	<b>LES</b> Lupus eritematoso sistémico
<b>COX</b> Ciclooxygenasa	<b>LHIF</b> Lesión hepática inducida por fármacos
<b>CPRE</b> Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica	<b>MELD</b> Modelo para enfermedad hepática terminal
<b>CPRM</b> Colangiopancreatografía por resonancia magnética	<b>MEN</b> Neoplasia endocrina múltiple
<b>CsD</b> Cuadrante superior derecho	<b>MHC</b> Complejo mayor de histocompatibilidad
<b>CsI</b> Cuadrante superior izquierdo	<b>NG</b> Nasogástrico
<b>CU</b> Colitis ulcerosa	<b>NPT</b> Nutrición parenteral total
<b>DEO</b> Disfunción del esfínter de Oddi	<b>O<sub>2</sub></b> Oxígeno
	<b>OID</b> Obstrucción del intestino delgado

<b>OMS</b>	Organización Mundial de la Salud	<b>TNF</b>	Factor de necrosis tumoral
<b>PBE</b>	Peritonitis bacteriana espontánea	<b>TNM</b>	Tumor, ganglios, metástasis
<b>PCR</b>	Reacción en cadena de la polimerasa	<b>TVP</b>	Trombosis venosa profunda
<b>PET</b>	Tomografía por emisión de positrones	<b>UCI</b>	Unidad de cuidados intensivos
<b>RM</b>	Resonancia magnética	<b>UD</b>	Úlcera duodenal
<b>SBID</b>	Sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado	<b>UG</b>	Úlcera gástrica
<b>sida</b>	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida	<b>UNOS</b>	United Network for Organ Sharing
<b>SII</b>	Síndrome del intestino irritable	<b>VEB</b>	Virus de Epstein-Barr
<b>SNC</b>	Sistema nervioso central	<b>VHA</b>	Virus de la hepatitis A
<b>SZE</b>	Síndrome de Zollinger-Ellison	<b>VHB</b>	Virus de la hepatitis B
<b>TB</b>	Tuberculosis	<b>VHC</b>	Virus de la hepatitis C
<b>TC</b>	Tomografía computarizada	<b>VHD</b>	Virus de la hepatitis D
<b>TEGD</b>	Tránsito esofagogastroduodenal	<b>VHE</b>	Virus de la hepatitis E
<b>TG</b>	Triglicéridos	<b>VHS</b>	Virus del herpes simple
<b>TH</b>	Trasplante de hígado	<b>VIH</b>	Virus de la inmunodeficiencia humana
<b>THH</b>	Telangiectasia hemorrágica hereditaria	<b>VLDL</b>	Lipoproteína de muy baja densidad
<b>TIPS</b>	Derivación portosistémica intrahepática transyugular	<b>VPH</b>	Virus del papiloma humano
<b>TMI</b>	Trasplante de microbiota intestinal	<b>VSG</b>	Velocidad de sedimentación globular

Propiedad de Elsevier  
Prohibida su reproducción y venta

## ÍNDICE DEL CAPÍTULO

<b>DEFINICIÓN</b> .....	<b>204</b>
<b>FISIOPATOLOGÍA</b> .....	<b>204</b>
Diarrea osmótica .....	205
Diarrea secretora .....	206
Diarrea compleja .....	206
<b>CLASIFICACIÓN CLÍNICA</b> .....	<b>207</b>
Diarrea aguda y diarrea crónica .....	207
Diarrea de volumen abundante y diarrea de volumen escaso .....	207
Diarrea osmótica y diarrea secretora .....	208
Diarrea acuosa, diarrea grasa y diarrea inflamatoria .....	208
Características epidemiológicas .....	209
<b>DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL</b> .....	<b>209</b>
<b>EVALUACIÓN</b> .....	<b>211</b>
Anamnesis .....	211
Exploración física .....	212
Diarrea aguda .....	212
Diarrea crónica .....	213
<b>TRATAMIENTO</b> .....	<b>217</b>
Diarrea aguda .....	217
Diarrea crónica .....	218
<b>ALGUNOS SÍNDROMES DIARREICOS</b> .....	<b>218</b>
Síndrome del intestino irritable y diarrea funcional .....	218
Diarrea inducida por alimentos .....	219
Colitis microscópica .....	219
Diarrea posquirúrgica .....	220
Diarrea por ácidos biliares .....	221
Diarrea en pacientes hospitalizados .....	221
Diarrea simulada .....	222
Diarrea secretora idiopática .....	222
Diarrea de origen oscuro .....	223

La diarrea es una experiencia humana universal. En un mes promedio, el 7,5% de los estadounidenses tiene síntomas de gastroenteritis<sup>1</sup>. En la mayoría de los casos, los episodios de diarrea duran 1 o 2 días y desaparecen sin intervención médica. En otros, la diarrea dura más de unos días o se acompaña de fiebre, postración o hemorragia rectal. Es probable que estas personas acudan al médico. En EE. UU. se producen cada año más de 3,5 millones de consultas ambulatorias por diarrea<sup>2</sup>. La mayoría de los pacientes con diarrea pueden recibir tratamiento adecuado de forma ambulatoria, pero más de 180.000 ingresos hospitalarios y 3.000 muertes al año se atribuyen a la gastroenteritis<sup>3</sup>. En el transcurso de 1 año, la diarrea crónica (heces líquidas durante  $\geq 4$  semanas) puede afectar al 6,6% de la población, por lo que supone una causa de morbilidad relevante en los norteamericanos<sup>4</sup>. En los países en desarrollo, la diarrea infecciosa aguda continúa siendo una causa importante de morbimortalidad, sobre todo en la infancia.

## DEFINICIÓN

La diarrea es un síntoma y no una enfermedad, por lo que se puede producir en muchos trastornos. La mayoría de los pacientes consideran la menor consistencia de las heces como la característica esencial de la diarrea<sup>5</sup>. Es difícil cuantificar la consistencia de las heces y las escalas visuales podrían ser útiles para que los pacientes describan su diarrea<sup>6</sup>. Los investigadores también han empleado la

204

frecuencia y el peso de las heces como marcadores indirectos de este proceso. Se considera anormal tres o más deposiciones diarias y el límite superior del peso de las heces es, por lo general, de 200 g/día en países occidentales<sup>7</sup>. Aunque el peso de las heces se emplea a menudo como definición objetiva de diarrea, la diarrea no debe definirse solo en términos de peso fecal. Algunas personas tienen mayor peso fecal por el consumo de fibra, pero no sufren diarrea porque la consistencia de las heces es normal. El peso de las heces puede ser de hasta 300 g cuando se sigue una dieta rica en fibra como es costumbre en algunos países en vías de desarrollo. Por el contrario, en torno al 20% de los pacientes remitidos para evaluación de diarrea pueden tener un peso normal de las heces<sup>8</sup> y refieren «diarrea» por la evacuación de heces sueltas de escaso volumen o evacuación más frecuente de heces formadas.

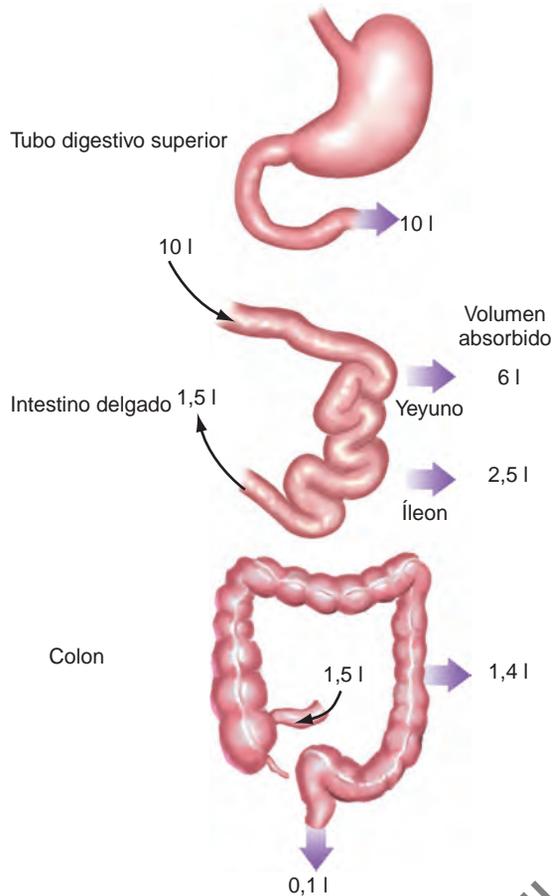
Algunos pacientes definen la incontinencia fecal como diarrea grave o problemática, especialmente los adultos mayores<sup>9</sup>. Aunque muchos pacientes incontinentes tienen heces blandas, su problema principal es con el mecanismo de continencia y no con el líquido intestinal o con la absorción de electrolitos. En consecuencia, todos los pacientes con diarrea deben ser preguntados por la presencia de incontinencia fecal. Si la incontinencia es frecuente, sobre todo en ausencia de urgencia rectal o de heces blandas, hay que evaluar al paciente por incontinencia y no por diarrea (v. cap. 18).

## FISIOPATOLOGÍA

La diarrea puede representar una respuesta protectora frente a diversas agresiones intestinales. Cuando los microorganismos infecciosos, toxinas u otras sustancias perjudiciales están presentes dentro del intestino, se estimula la secreción de fluido y la motilidad para expulsar el material indeseable, produciendo así diarrea. Esta respuesta protectora es muy útil en fase aguda; cuando es crónica, resulta inapropiada y pierde su función adaptativa.

La diarrea se debe a un exceso de agua fecal por alteraciones en el transporte intestinal *neto* de agua y electrolitos<sup>5</sup>. En circunstancias normales, el intestino delgado y el colon absorben el 99% del líquido que llega al ligamento de Treitz, lo que representa lo ingerido por vía oral y las secreciones endógenas de las glándulas salivales, estómago, hígado y páncreas: un volumen líquido total de, aproximadamente, 9-10 l al día (fig. 16.1). La diarrea se debe a una alteración de este mecanismo muy preciso en condiciones normales, de modo que una reducción de la absorción de agua del 1% puede provocar diarrea. Esto puede suceder cuando la *velocidad* de transporte de agua y electrolitos en la mucosa está alterada en el intestino delgado o el colon. La reducción de la absorción neta de agua y la diarrea también pueden deberse a un tránsito rápido, que reduce el *tiempo* disponible para la absorción de agua, especialmente cuando el líquido pasa rápidamente al colon. Un tercer mecanismo que puede contribuir a la diarrea es un cambio en la composición de los sólidos de las heces que puede alterar la consistencia de las heces. La consistencia de las heces está determinada por el equilibrio entre el contenido de agua de las heces y la capacidad de los sólidos fecales insolubles (p. ej., residuo de fibra y componentes bacterianos) de unirse al agua<sup>5</sup>. La reducción de la unión al agua (como ocurre en la esteatorrea) puede producir deposiciones más sueltas y el síntoma de diarrea.

En muchas enfermedades, la diarrea se debe a la interrelación de muchos factores, como la función epitelial, la función motora y la composición luminal<sup>10</sup>. El agua no presenta transporte activo, sino que se desplaza a través de la mucosa intestinal por las vías paracelular y transcelular en gran medida por las fuerzas osmóticas generadas por el transporte de solutos (es decir, electrolitos y nutrientes) (v. caps. 101 y 102). Se conocen bien las vías moleculares de transporte de iones y nutrientes a través de la mucosa y están reguladas por un sistema de comunicación complejo de mensajeros extra e intracelulares que mantienen el equilibrio del líquido en un amplio intervalo de circunstancias fisiológicas. En condiciones normales, la absorción y



**Fig. 16.1** Volumen de líquidos en el tubo digestivo. Cada día, alrededor de 10 l de líquido formado por comida y bebida digeridas, y secreciones de las glándulas salivales, el esófago, el estómago, el páncreas, los conductos biliares y el duodeno atraviesan el ligamento de Treitz. El yeyuno absorbe, aproximadamente, 6 l y el íleon, 2,5 l, dejando alrededor de 1,5 l que alcanzan el colon diariamente. El colon absorbe más del 90% de este líquido, por lo que a las heces pasan 0,1 l. La eficiencia global de absorción de agua es del 99% y la disminución de esta eficiencia en el 1% puede producir diarrea. (Tomado de Schiller LR. Chronic diarrhea. In: McNally P, editor. GI/Liver secrets, 2nd ed. Philadelphia: Hanley & Belfus; 2001. p 411.)

La secreción son simultáneas, pero la absorción es cuantitativamente mayor. Bien un descenso de la absorción o un aumento de la secreción hacen que aumente el volumen de líquido en la luz y se produzca diarrea. La alteración del transporte epitelial de electrolitos o de su sistema regulador por toxinas, medicamentos, hormonas y citocinas es una causa importante de diarrea.

La diarrea causada por un transporte de electrolitos alterado se denomina «secretora» a pesar de que con más frecuencia es la consecuencia de una absorción reducida de los electrolitos que de una secreción neta<sup>11</sup>. Otra causa de diarrea es la ingestión de alguna sustancia con actividad osmótica que se absorbe con dificultad (p. ej., ion magnesio, lactulosa) que retiene líquido en la luz para mantener el equilibrio osmótico con los líquidos corporales y reduce de este modo la absorción de agua. La diarrea causada por este mecanismo se denomina *diarrea osmótica* (tabla 16.1). Pocas circunstancias clínicas producen una diarrea secretora u osmótica pura; resulta útil considerar algunos trastornos en los que predomina uno u otro mecanismo antes de pasar a considerar procesos combinados.

### Diarrea osmótica

La causa de la mayoría de las diarreas osmóticas es la ingestión de cationes y aniones poco absorbibles o de azúcares o alditoles poco absorbibles (p. ej., manitol, sorbitol)<sup>12</sup>. Los iones mal absorbidos son

**TABLA 16.1** Diarreas secretora y osmótica

Tipo de diarrea	Causas	Ejemplos
Secretora	Ausencia de transportadores de iones	Clorurorrea congénita
	Isquemia intestinal	Ateroesclerosis mesentérica difusa
	Secretagogos endógenos	Tumores neuroendocrinos (p. ej., síndrome carcinoide)
	Secretagogos exógenos	Enterotoxinas (p. ej., cólera)
	Pérdida de superficie intestinal	Resección intestinal, enfermedad mucosa intestinal difusa
	Tránsito intestinal rápido	Tránsito intestinal acelerado tras vagotomía
Osmótica	Ingestión de una sustancia poco absorbible	Ingestión de magnesio
	Transporte de nutrientes reducido	Deficiencia de lactasa

magnesio, sulfato y fosfato. Estos iones son absorbidos mediante transporte activo por mecanismos que se saturan a concentraciones iónicas intraluminales bajas y de forma pasiva por mecanismos que tienen una capacidad limitada. En conjunto, estos procesos restringen la absorción total a una fracción de la cantidad ingerida. Dado que ni el colon ni el intestino delgado pueden mantener un gradiente osmótico con el plasma, quedan iones no absorbidos (y sus contraiones) en la luz intestinal y obligan a la retención de agua a mantener una osmolaridad intraluminal igual a la de los líquidos corporales ( $\approx 290$  mOsm/kg). Por esta razón, por cada 1 mOsm de iones o moléculas retenidas se retienen, aproximadamente, 3,5 ml de agua ( $1.000 \text{ ml/kg} \div 290 \text{ mOsm/kg}$ ) (v. cap. 101)<sup>12-15</sup>.

Los azúcares y los alditoles son el otro grupo principal de sustancias que producen diarrea osmótica<sup>15</sup>. Los monosacáridos, pero no los disacáridos, pueden ser absorbidos intactos a través de la membrana apical del intestino. Cuando se ingieren disacáridos, como sacarosa y lactosa, la ausencia de las disacaridasas apropiadas impedirá la hidrólisis y la absorción del disacárido o de sus monosacáridos componentes (v. caps. 102 y 104). El síndrome clínico más frecuente de deficiencia de disacaridasas es la deficiencia de lactasa adquirida que provoca intolerancia a la lactosa en muchos adultos<sup>16</sup>. La lactasa está presente en el borde en cepillo del intestino delgado de la mayoría de los mamíferos juveniles, pero está regulada a la baja en mamíferos adultos, como en el 70% de los seres humanos adultos<sup>17</sup>. Las excepciones principales son las personas con patrimonio genético del norte de Europa y algunas zonas de África, que por lo general mantienen la actividad lactasa en la vida adulta por las mutaciones en la región promotora del gen<sup>18,19</sup>. Sin embargo, la actividad lactasa desciende a menudo con la edad incluso en estos grupos. La deficiencia congénita de lactasa es infrecuente y podría estar causada por una mutación en un gen diferente del relacionado con lactasa-floricina hidrolasa (gen afectado en la deficiencia de lactasa del adulto)<sup>20</sup>. Las deficiencias adquiridas también pueden asociarse a enfermedades de las mucosas del intestino delgado proximal, como la enfermedad celíaca. Las deficiencias congénitas de sacarasa y trehalasa son infrecuentes e impiden la digestión adecuada de la sacarasa (azúcar de mesa) y trehalosa (disacárido presente en las setas y las langostas, que se utiliza como aditivo en alimentos procesados), respectivamente. La lactulosa es un disacárido sintético que no puede ser hidrolizado por las disacaridasas humanas; produce diarrea osmótica cuando se administra en cantidad suficiente<sup>21</sup>. El espectro de alimentos que podrían contribuir a la diarrea osmótica ha aumentado con la inclusión de un grupo de alimentos que contienen oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables (FODMAP) poco absorbibles (v. más adelante).

La característica esencial de la diarrea osmótica es que se resuelve con ayuno o al evitar la ingestión de la sustancia responsable. Esta

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

característica ha resultado útil para diferenciar la diarrea osmótica de la diarrea secretora que, por lo general, continúa durante el ayuno. En la diarrea osmótica, no está alterada la absorción de electrolitos, por lo que la concentración de electrolitos en el agua de las heces suele ser baja<sup>13-15</sup>.

### Diarrea secretora

La diarrea secretora tiene muchas causas. El mecanismo es la secreción neta de aniones (cloro o bicarbonato), la secreción neta de potasio o la inhibición neta de la absorción de sodio<sup>22,23</sup>. Los estímulos para la secreción proceden de la luz intestinal, espacio subepitelial o circulación sistémica, y alteran sustancialmente los sistemas mensajeros que regulan las vías de transporte iónico. En pocos casos, la ausencia congénita de moléculas de transporte específicas limita la absorción de sodio o cloro, y se produce diarrea. En otros, la ausencia de superficie adecuada suficiente limita de modo crítico la absorción de electrolitos, sobre todo de sodio.

La causa más frecuente de diarrea secretora es la infección<sup>22</sup>. Las enterotoxinas de distintos microorganismos (principalmente bacterias, pero también parásitos y virus) interactúan con receptores que modulan el transporte intestinal y producen aumento de la secreción de aniones. Por ejemplo, la enterotoxina termoestable de *Escherichia coli* interactúa con el receptor guanilato ciclasa C en la superficie luminal del enterocito que normalmente media el efecto de la guanilina, una hormona peptídica liberada a la luz que estimula la secreción de cloro a través del CFTR<sup>24</sup>. Las enterotoxinas pueden bloquear también vías de absorción específicas, además de estimular la secreción. Muchas enterotoxinas inhiben el intercambio  $\text{Na}^+ - \text{H}^+$  tanto en el intestino delgado como en el colon, bloqueando así una de las fuerzas principales de la absorción de electrolitos y líquido<sup>22</sup>.

Los péptidos producidos por tumores endocrinos (p. ej., péptido intestinal vasoactivo) producen diarrea secretora al estimular la secreción de las células epiteliales, igual que hacen los péptidos liberados por neuronas subepiteliales y células inflamatorias (v. caps. 4 y 34)<sup>25,26</sup>. Algunos neurotransmisores, como acetilcolina o serotonina (5-hidroxitriptamina), y otros moduladores, como histamina y citocinas inflamatorias, son también potentes estímulos secretores<sup>27,28</sup>. La mayoría de estos reguladores endógenos del transporte intestinal provocan diarrea al alterar los mensajeros intracelulares, como adenosina monofosfato cíclico (AMPc), guanosina monofosfato cíclico y calcio, que controlan vías de transporte específicas<sup>22,28</sup>. Los péptidos y otros reguladores también alteran la síntesis, localización y degradación de proteínas de transporte individuales. Sustancias exógenas como medicamentos y algunos tóxicos producen diarrea secretora presumiblemente al interactuar con reguladores intracelulares o mensajeros intracelulares de los enterocitos.

Las mutaciones genéticas pueden dar lugar a la ausencia o alteración de vías de absorción específicas y provocar diarrea. Por ejemplo, algunos síndromes congénitos infrecuentes (p. ej., clorurorrea congénita, diarrea de sodio congénita) están causados por la ausencia de moléculas transportadoras específicas<sup>29-33</sup>. En la clorurorrea, la proteína regulada a la baja en el adenoma (DRA) y el intercambio de  $\text{Cl}^- - \text{HCO}_3^-$  en el íleon y el colon son defectuosos, por lo que el cloruro se transforma en un ion poco absorbible. La diarrea secundaria a clorurorrea puede reducirse limitando la ingesta oral de cloro o la secreción de cloro, o bien estimulando la absorción de cloro en el colon mediante el aumento de la absorción de ácidos grasos de cadena corta<sup>31</sup>. La reducción de la actividad del intercambiador de sodio-protones 3 es responsable de la diarrea de sodio congénita<sup>32</sup>. Otro síndrome familiar se debe a una mutación en el receptor guanilato ciclasa C, que aumenta notablemente la producción de guanosina monofosfato cíclico en los enterocitos<sup>33</sup>.

Para que la absorción intestinal de líquidos y electrolitos sea completa, el intestino debe tener una superficie adecuada y un tiempo de contacto apropiado con el contenido luminal. Una pérdida sustancial de la superficie disponible, como en la enfermedad celiaca o la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), o tras una cirugía de resección, puede comprometer la absorción de agua. A pesar de que la capacidad de absorción de reserva del intestino delgado y el colon es elevada, las resecciones quirúrgicas suficientemente amplias producen inevitablemente diarrea. En algunos casos, el problema es temporal porque con el tiempo el intestino puede mejorar su

capacidad de absorción mediante un proceso de adaptación<sup>34,35</sup>. Esta compensación resulta imposible tras la resección de algunos segmentos del intestino con funciones absorptivas muy específicas que no pueden ser asumidas por otros segmentos intestinales. Por ejemplo, la resección ileocecal va seguida de incapacidad permanente para absorber cloruro sódico contra un gradiente de concentración que no puede compensarse en las partes más distales del colon<sup>36</sup>. La resección ileal también puede causar malabsorción de ácidos biliares, lo que puede inhibir la absorción de agua y electrolitos en el colon (v. más adelante).

Una motilidad anormal puede provocar diarrea con componentes osmótico y secretor<sup>10,11</sup>. Para que la absorción de líquidos y electrolitos sea completa, el tiempo de contacto entre el contenido luminal y el epitelio debe ser suficiente para permitir la absorción. En algunos pacientes una motilidad anormal produce «aceleración intestinal»<sup>37,38</sup>. Dado que un tránsito rápido impide un tiempo adecuado para la absorción, aparece diarrea a pesar de una capacidad absorptiva mucosa indemne<sup>11</sup>. En algunos pacientes con aceleración intestinal, el tiempo de tránsito oral-fecal puede ser de tan solo 10 min. En estas circunstancias, la diarrea empeora por malabsorción de nutrientes que añade un componente osmótico. En la diabetes mellitus y la diarrea posvagotomía se ha relacionado la aceleración intestinal con una función anormal del sistema nervioso entérico<sup>39</sup>. En otros trastornos (p. ej., amiloidosis, diarrea posprandial, SIH) se sospecha una disfunción del sistema nervioso entérico, pero no se ha confirmado<sup>10,37,40,41</sup>. En muchas diarreas endocrinas, como las causadas por tumores que secretan péptidos o hipertiroidismo, la causa es no solo una alteración del transporte intestinal de electrolitos, sino también una aceleración de la motilidad intestinal<sup>42</sup>.

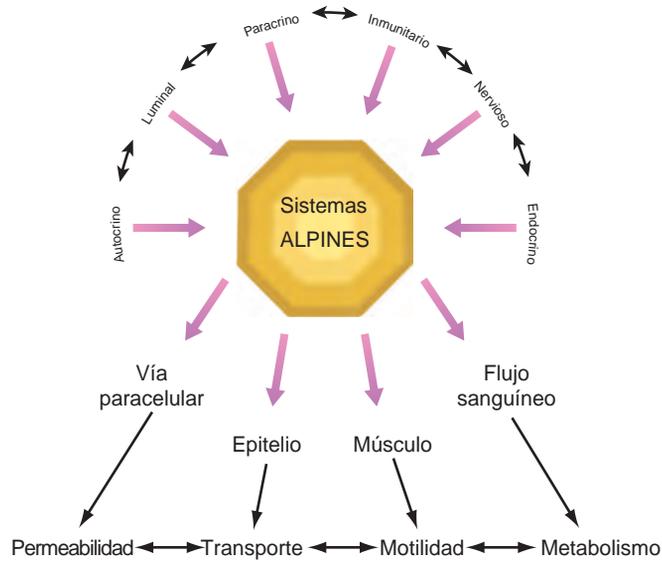
Un tránsito intestinal lento puede provocar diarrea secretora por proliferación bacteriana en el intestino delgado (PBID)<sup>43-45</sup>. Un exceso de bacterias en el intestino delgado altera la digestión y puede alterar el transporte de electrolitos. El ejemplo mejor comprobado de diarrea relacionada con este mecanismo es la esclerodermia (esclerosis sistémica). Aunque con frecuencia se sospecha que la diabetes mellitus produce diarrea por un tránsito lento con estancamiento, como ocurre en la esclerodermia, no siempre puede demostrarse este mecanismo fisiopatológico (v. cap. 105)<sup>46,47</sup>. En ocasiones se desarrolla diarrea secretora en pacientes con pseudoobstrucción colónica debido a la secreción activa de potasio en el colon, posiblemente relacionada con disfunción nerviosa entérica o autónoma (v. cap. 124)<sup>48</sup>.

La evaluación de la influencia de la motilidad intestinal en la patogenia de la diarrea se ha visto limitada por la ausencia de las herramientas necesarias para cuantificar las interacciones entre la motilidad, fuerzas propulsoras y tiempo de tránsito. Excepto los estudios de perfusión intestinal durante los cuales se elimina el efecto de la motilidad en el transporte electrolítico, no existe ningún método para disociar los efectos del transporte intestinal y de la motilidad sobre la absorción neta<sup>11</sup>. Por este motivo, no se ha alcanzado ningún consenso sobre el grado de influencia de la motilidad en la diarrea ni en cómo influyen los factores lumbales en la función del músculo liso intestinal.

La disminución del flujo sanguíneo intestinal tiene una influencia relevante, pero mal definida, sobre la diarrea. No está claro si la isquemia mesentérica tiene efecto directo en la absorción o si el flujo sanguíneo bajo provoca respuestas secundarias (p. ej., a través de citocinas o neurotransmisores) que afectan al transporte de líquidos y producen una diarrea secretora. La enteritis por radiación produce también una alteración en la microcirculación intestinal asociada a diarrea persistente que puede ser difícil de corregir (v. caps. 41 y 118).

### Diarrea compleja

Aunque la clasificación de la diarrea como osmótica o secretora puede resultar reveladora sobre la fisiopatología, los casos de diarrea osmótica o secretora pura son infrecuentes. La diarrea más relevante clínicamente es compleja en su patogenia, con varios mecanismos implicados. Las causas pueden ser los efectos de sustancias liberadas por células endocrinas entéricas, citocinas liberadas por células reactivas inmunitariamente locales y a distancia, actividad del sistema nervioso entérico, así como péptidos y hormonas liberados en la periferia (sistemas autocrino, luminal, paracrino, inmunitario, nervioso



**Fig. 16.2** Sistema regulador ALPINES intestinal. El sistema regulador intestinal integra los sistemas autocrino, luminal, paracrino, inmunitario, nervioso y endocrino, y produce cambios coordinados en la función mucosa y muscular que permiten respuestas adaptativas ante circunstancias cambiantes. El sistema regulador puede ampliar o reducir la vía paracelular que gobierna la permeabilidad transmucosa pasiva de electrolitos, acelerar o retrasar el transporte transepitelial de nutrientes y electrolitos actuando sobre los canales y bombas de membrana, alterar la motilidad al relajar o contraer las distintas capas musculares intestinales y aumentar o reducir el flujo sanguíneo mucoso, influyendo así en el metabolismo intestinal. La diarrea puede ser una respuesta apropiada frente a la infección aguda. Las respuestas inadecuadas pueden ser responsables de diarrea crónica. (Modificado de Sellin JH. Functional anatomy, fluid and electrolyte absorption. In: Feldman M, Schiller LR, editors. Gastroenterology and hepatology. The comprehensive visual reference, vol 7: Small intestine. Philadelphia: Current medicine; 1997. p 1.11.)

y endocrino [v. cap. 4]). Cada vez es más evidente la presencia de interacciones importantes entre las células epiteliales y el contenido luminal, bacterias, nutrientes y minerales incluidos.<sup>49-50</sup>

Para complicar más la comprensión de la diarrea, algunos mediadores afectan no solo a la función epitelial o muscular sino a ambas; los nervios entéricos pueden estimular los mastocitos y los productos liberados por los mastocitos (sobre todo histamina) pueden alterar las funciones neuronales entéricas.<sup>51</sup> Un único agonista como la prostaglandina puede tener múltiples efectos simultáneos sobre la función epitelial, contracción muscular y vía paracelular, provocando así efectos en el transporte iónico, motilidad y permeabilidad mucosa.<sup>52</sup> De este modo, una serie de moduladores y efectores contribuyen al cuadro clínico final. Una apreciación completa de la fisiopatología de la diarrea requiere la consideración de un sistema regulador conocido como ALPINES (sistemas autocrino, luminal, paracrino, inmunitario, nervioso y endocrino [fig. 16.2]).

Un ejemplo de la compleja fisiopatología del síndrome diarreico es el cólera, que se emplea con frecuencia como paradigma de diarrea secretora pura. La toxina del cólera actúa sobre la célula epitelial y aumenta el segundo mensajero, AMPc, que abre los canales de cloro apicales para estimular la secreción de cloro y provoca diarrea. Sin embargo, el mecanismo real por el que el cólera provoca diarrea es más complicado.<sup>53</sup> La toxina del cólera estimula tanto a las células endocrinas como a los elementos nerviosos que refuerzan su efecto secretor directo en los enterocitos.<sup>54</sup> Además, la toxina del cólera provoca cambios específicos en la motilidad intestinal. Otras toxinas producidas por *Vibrio cholerae* actúan sobre las uniones intercelulares y alteran la permeabilidad mucosa (fig. 16.3) (v. cap. 110)<sup>55</sup>.

Otro ejemplo de alteración de ALPINES es la EII.<sup>56</sup> La diarrea en pacientes con EII no está causada solo por exudación hacia la luz por

destrucción de la mucosa. Los enterocitos intactos se ven acosados por múltiples secretagogos liberados por células inmunitarias en el intestino y por toxinas bacterianas que pueden influir en la función de los enterocitos. Aunque los modelos iniciales de diarrea en la EII indicaban que el transporte de líquidos alterados depende de la secreción de cloro, estudios posteriores han demostrado que la diarrea en la EII está causada por un efecto antiabsortivo asociado a menor actividad en los canales y bombas de sodio.<sup>57-59</sup> La fisiopatología de la diarrea en la EII es aún más complicada si tenemos en cuenta la implicación de las bacterias luminales. Las proteínas bacterianas (p. ej., flagelina) pueden estimular la producción de citocinas como interleucina 8 (IL-8) que atrae a células inflamatorias.<sup>60</sup> Es posible que las citocinas y las células inmunitarias también influyan directamente en la función de barrera de las uniones herméticas y las vías secretoras y de absorción de los enterocitos.<sup>61-64</sup> Sin embargo, las células epiteliales podrían secretar citocinas como IL-6 que potencian la función de los leucocitos polimorfonucleares (neutrófilos).<sup>65</sup> La inflamación induciría, además, alteraciones importantes de la motilidad (v. cap. 115).

El SII es otro ejemplo de trastorno con una fisiopatología compleja. Una constelación de factores, como alteración de la motilidad,<sup>10</sup> malabsorción de ácidos biliares<sup>66</sup> y capacidad de almacenamiento rectal alterada<sup>67</sup>, pueden agravar los síntomas en pacientes con SII. A un nivel más elemental, las alteraciones en el número de mastocitos o células enterocromafines, contenido de serotonina y recaptación y transporte de serotonina pueden contribuir a la diarrea (v. cap. 122)<sup>68-70</sup>.

También existe una fisiopatología compleja en los síndromes de malabsorción y trastornos funcionales, en especial en los caracterizados por un tránsito rápido. El fallo en la absorción de hidratos de carbono puede ocasionar diarrea osmótica, pero el fallo en la absorción de ácidos grasos de cadena larga puede empeorar la absorción de electrolitos en el colon.<sup>57,71</sup> La diarrea funcional posprandial común representa probablemente una interacción entre las funciones de transporte y la motilidad. La diarrea por alergia alimentaria implica también una activación de mecanismos paracrinicos, inmunitarios y nerviosos que regulan la permeabilidad vascular, el transporte de electrolitos y la motilidad (v. caps. 10 y 101)<sup>72</sup>.

### CLASIFICACIÓN CLÍNICA

Podemos clasificar la diarrea según distintos criterios: tiempo de evolución (aguda o crónica), volumen (abundante o escasa), fisiopatología (osmótica o secretora), características de las heces (acuosa, grasa o inflamatoria) y epidemiología.<sup>7</sup> Para el médico, la clasificación resulta útil solo si tiene implicaciones diagnósticas y terapéuticas para el paciente concreto. En este aspecto, no existe un sistema único que sea perfecto, por lo que el médico experto emplea todos los sistemas de clasificación para atender mejor al paciente.

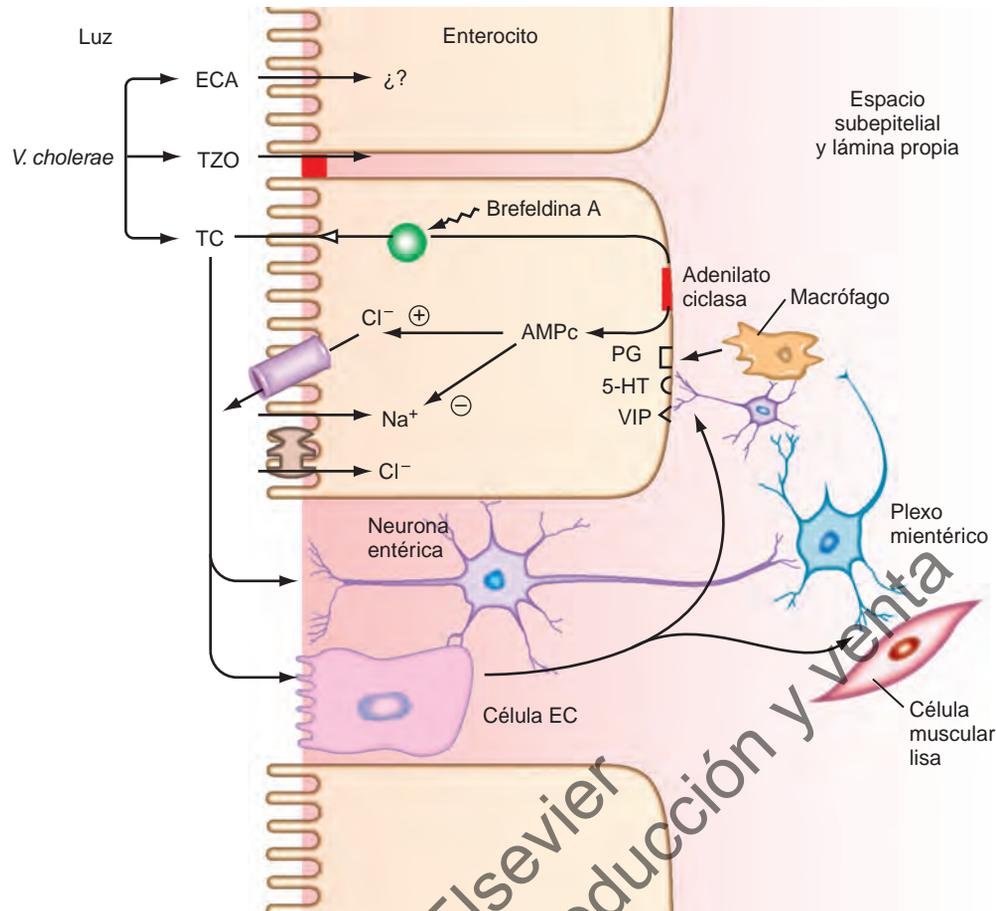
### Diarrea aguda y diarrea crónica

El tiempo de evolución de la diarrea ayuda a orientar el tratamiento. La diarrea aguda (<4 semanas) está causada por una infección que normalmente es autolimitada o fácil de corregir.<sup>73</sup> La mayoría de las causas víricas y bacterianas de diarrea se agotan en 7 días. La persistencia de una diarrea aguda más allá de 7 días incrementa la probabilidad de que esté causada por una enfermedad protozoaria, como giardiasis o criptosporidiosis.<sup>74</sup> Aunque unos pocos microorganismos infecciosos (p. ej., géneros *Aeromonas* o *Yersinia*) causan diarrea prolongada en personas inmunocompetentes, la diarrea crónica no suele estar causada por organismos infecciosos. Así pues, ante un paciente con diarrea crónica, el clínico debe plantearse primero las causas no infecciosas.

### Diarrea de volumen abundante y diarrea de volumen escaso

La diferenciación de la causa de la diarrea según el volumen de las heces individuales (en lugar del volumen total diario) se apoyó en la suposición de que el colon rectosigmo actúa en condiciones normales como «almacén» para las heces. Cuando esta capacidad de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



**Fig. 16.3** Fisiopatología del cólera. *Vibrio cholerae* produce varias toxinas que interactúan con la adenilato ciclasa en el enterocito y con algunos elementos del sistema regulador intestinal, como neuronas entéricas y células enterocromafines (EC), para producir un estado secretor y una diarrea voluminosa. Además de la enterotoxina clásica, la toxina del cólera (TC), esta bacteria produce también una toxina para la zona de oclusión (TZO) que aumenta la permeabilidad de la unión hermética entre enterocitos y una enterotoxina del cólera accesoria (ECA) que tiene efectos poco definidos sobre los enterocitos. Además del adenosina monofosfato cíclico (AMPc) generado por la adenilato ciclasa en respuesta a la TC, los estímulos secretores comprenden prostaglandina (PG), serotonina (5-HT) y polipéptido intestinal vasoactivo (VIP) liberado por macrófagos, células EC y neuronas entéricas. Se ha demostrado que la TC activa la adenilato ciclasa en la membrana basolateral de la célula en experimentos en los que se inhibe con Brefeldina A el transporte transcelular de TC a la membrana basolateral (flecha dentada). (Tomado de Sellin JH. Functional anatomy, fluid and electrolyte absorption. In: Feldman M, Schiller LR, editors. Gastroenterology and hepatology. The comprehensive visual reference, vol 7: Small intestine. Philadelphia: Current medicine; 1997. p 1.14.)

almacenamiento se ve comprometida por un trastorno inflamatorio o de la motilidad que afecta al colon izquierdo, se producen evacuaciones frecuentes de escaso volumen. Si la causa de la diarrea está en el colon derecho o intestino delgado y si el almacenamiento en el rectosigma está indemne, las evacuaciones intestinales son menos frecuentes, pero de mayor volumen. Las deposiciones frecuentes, escasas y dolorosas apuntan a patología colónica distal, mientras que las deposiciones indoloras abundantes indican un origen en el colon derecho o intestino delgado. Aunque los pacientes tienen dificultades para cuantificar el volumen de las heces con precisión, la distinción entre heces de volumen escaso y abundante ayuda a orientar el proceso diagnóstico.

El volumen de heces total diario también aporta indicios diagnósticos. El SII produce con frecuencia un volumen de heces en 24 h normal o ligeramente elevado, mientras que la diarrea de otra causa puede producir peso mayor de las heces. A veces es posible calcular el peso de las heces mediante la anamnesis; los pacientes con diarrea que produce deshidratación (en ausencia de vómitos o de ingesta oral limitada) por lo general tienen un peso de las heces superior a 1.000 g y es menos probable que tengan SII.

### Diarrea osmótica y diarrea secretora

La distinción entre diarrea causada por malabsorción intestinal de no electrolitos ingeridos (diarrea osmótica) de la diarrea provocada por malabsorción o secreción de electrolitos (diarrea secretora) ayuda a separar el escaso número de casos de diarrea osmótica del número mucho mayor de casos de diarrea secretora. Esta distinción se basa en la determinación de la concentración de electrolitos en las heces y el cálculo del hiato osmótico fecal<sup>13</sup>. En las diarreas secretoras, el sodio, el potasio y los aniones acompañantes son los responsables casi absolutos de la osmolaridad fecal, mientras que en las diarreas osmóticas los solutos poco absorbibles en el interior de la luz intestinal son responsables de gran parte de la actividad osmótica del agua fecal (v. más adelante). Aunque se trata de una base fisiopatológica sólida, no se ha demostrado prospectivamente la utilidad clínica de esta distinción.

### Diarrea acuosa, diarrea grasa y diarrea inflamatoria

Al caracterizar las heces como acuosas, grasas o inflamatorias mediante pruebas simples en heces, la evaluación del paciente con diarrea

**CUADRO 16.1** Posibles causas de diarrea en grupos de pacientes o situaciones bien definidas**VIAJEROS**

Esprúe tropical.  
Infección bacteriana (la mayoría agudas).  
Infección protozoaria (p. ej., amebiasis, giardiasis).

**EPIDEMIAS Y BROTES**

Diarrea secretora idiopática epidémica (p. ej., diarrea de Brainerd).  
Infección bacteriana.  
Infección protozoaria (p. ej., criptosporidiosis).  
Infección vírica (p. ej., rotavirus, COVID-19\*).

**PACIENTES CON DIABETES MELLITUS**

Efectos colaterales farmacológicos (sobre todo, acarbosa, metformina).  
Enfermedades asociadas:  
Enfermedad celiaca.  
Insuficiencia exocrina pancreática.  
Proliferación bacteriana en el intestino delgado.  
Motilidad alterada (acelerada o retardada).

**PACIENTES CON SIDA**

Efectos colaterales farmacológicos.  
Infecciones oportunistas (p. ej., criptosporidiosis, CMV, VHS, complejo *Mycobacterium avium*).  
Linfoma.

**PACIENTES INSTITUCIONALIZADOS Y HOSPITALIZADOS**

Alimentación por sonda.  
Colitis isquémica.  
Colitis por toxina de *Clostridioides difficile*.  
Efectos colaterales farmacológicos.  
Retención fecal con diarrea por rebosamiento.

\*Enfermedad por coronavirus.

crónica permite limitar el número de causas que deben considerarse en el diagnóstico diferencial<sup>7</sup>. La diarrea acuosa implica diarrea secretora o diarrea osmótica. La diarrea grasa implica una absorción defectuosa de la grasa y quizá de otros nutrientes en el intestino delgado. La diarrea inflamatoria supone la presencia de alguna de las distintas enfermedades inflamatorias o neoplásicas que afectan al tubo digestivo.

**Características epidemiológicas**

Una de las estrategias clínicas más útiles para acotar el diagnóstico diferencial es relacionar la diarrea con su contexto. En el cuadro 16.1 se exponen algunos cuadros clínicos habituales y los diagnósticos que deben sospecharse.

**DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL**

Muchas enfermedades digestivas y sistémicas pueden manifestarse con diarrea. Para facilitar el diagnóstico diferencial, el médico debe dividir primero las enfermedades diarreicas en agudas y crónicas, y subdividir las diarreas crónicas en función de las características de las heces: acuosa, inflamatoria y grasa (cuadro 16.2).

La diarrea aguda se define como aquella que dura menos de 4 semanas, aunque en muchos casos la duración es inferior a 4 días<sup>73</sup>. La causa habitual es una infección por bacterias, virus, protozoos o parásitos multicelulares (cuadro 16.3). La diarrea aguda puede estar causada también por una intoxicación alimentaria, alergias alimentarias y medicamentos. Las enfermedades que producen diarrea crónica pueden manifestarse con un inicio brusco, por lo que deben tomarse en consideración cuando una diarrea aguda se hace persistente.

La diarrea acuosa crónica puede deberse a la ingestión de sustancias con actividad osmótica poco absorbibles (diarrea osmótica) o, con más frecuencia, por trastornos que producen diarrea secretora.

La ingestión de alguna de las sustancias osmóticas, como magnesio, fosfato y laxantes con sulfato, o hidratos de carbono poco absorbibles produce diarrea osmótica. Por el contrario, la diarrea secretora crónica en la que la malabsorción de electrolitos provoca retención de líquidos en la luz intestinal se asocia a muchos trastornos clínicos (v. cuadro 16.2).

Aunque la EII produce, por lo general, diarrea caracterizada por la presencia de sangre y pus, otras enfermedades inflamatorias sin ulceración (p. ej., colitis microscópica) pueden producir diarrea con las características de una diarrea secretora crónica. En esos casos, la diarrea está mediada por la secreción de citocinas y otros mediadores inflamatorios (v. cap. 128).

La diarrea acuosa crónica puede estar causada también por la ingestión de medicamentos y tóxicos (cuadro 16.4)<sup>75-79</sup>. La identificación de los medicamentos como la causa de la diarrea depende de la coincidencia entre el comienzo de la diarrea y el del tratamiento con este medicamento, pero no siempre es posible identificar esta coincidencia en el tiempo y requiere una anamnesis detallada y atenta. La fisiopatología de la diarrea por medicamentos es compleja y no se ha estudiado en profundidad. Algunos fármacos pueden activar receptores y transportadores específicos. Por ejemplo, la cafeína, igual que la teofilina, puede aumentar la actividad del AMPc intracelular y la secreción de líquidos, como se puede ver clínicamente en los casos de lo que se ha denominado «diarrea Starbucks». La eritromicina interacciona con el receptor motilina y estimula la actividad motora propulsora en el aparato digestivo. Otros antibióticos pueden alterar la flora bacteriana en el colon y deterioran el rescate colónico de los hidratos de carbono mal absorbidos o favorecen la proliferación de *Clostridioides difficile* productor de toxina. Algunas drogas (p. ej., cocaína) pueden interferir en el flujo sanguíneo intestinal. Los fármacos quimioterápicos se asocian a una frecuencia elevada de diarrea que puede deberse a la alteración del delicado equilibrio entre proliferación y apoptosis de enterocitos, provocando lo que se denomina *enteropatía por apoptosis* (v. cap. 36). Un grupo variado de fármacos (p. ej., ácido acetilsalicílico, micofenolato de mofetilo, oro) pueden causar un proceso inflamatorio en el intestino que puede ocasionar diarrea. El olmesartán puede causar una enteropatía similar al esprúe (v. cap. 107)<sup>79</sup>. Las dificultades para detectar la diarrea inducida por fármacos son mayores en pacientes que abusan de laxantes a escondidas, ya que ocultan deliberadamente información clave sobre la causa de su problema (v. más adelante)<sup>75</sup>.

Otra categoría de diarrea acuosa crónica agrupa los trastornos de la motilidad o de la regulación de la función intestinal. Pertenecen a esta categoría la diarrea posvagotomía, diarrea postsimpatectomía, neuropatía autonómica diabética, amiloidosis y probablemente el SII con predominio de diarrea. En estos trastornos, la diarrea tiene las características de una diarrea secretora por alteración primaria de la regulación del transporte de electrolitos o por alteración de la motilidad que acelera el paso del líquido por las zonas de absorción intestinales (v. caps. 37, 53 y 122).

Otra categoría amplia de diarrea acuosa es la que se debe a disfunción endocrina. Algunos trastornos endocrinos relativamente frecuentes, como el hipertiroidismo y la enfermedad de Addison, pueden cursar con diarrea secretora crónica. Otros tumores endocrinos poco frecuentes también pueden producir diarrea, por lo general al alterar la absorción de electrolitos o al acelerar el tránsito intestinal. La rareza de estos tumores hace que esta probabilidad sea baja, especialmente en ausencia de metástasis hepáticas; por este motivo, las pruebas de cribado provocan resultados positivos falsos con frecuencia (v. más adelante y caps. 34 y 37).

Otros tumores causan diarrea acuosa por obstrucción intestinal, bloqueo del drenaje linfático, interferencia con la absorción o secreción de electrolitos. Algunos ejemplos son el cáncer de colon (obstrucción intestinal), el linfoma (obstrucción linfática del intestino delgado y mesenterio) y el adenoma vellosos del recto (secreción de un gran volumen de líquido gelatinoso rico en potasio hacia la luz intestinal). Los adenomas vellosos más proximales en el colon no suelen producir este tipo de diarrea (v. caps. 33, 126 y 127).

La última categoría de diarrea acuosa crónica es la diarrea secretora idiopática. En este grupo destacan dos entidades: diarrea secretora epidémica (también denominada *diarrea de Brainerd*) y la diarrea secretora idiopática esporádica. Ambos son trastornos prolongados, pero autolimitados (v. más adelante)<sup>80,81</sup>.

**CUADRO 16.2** Diagnóstico diferencial de la diarrea**DIARREA AGUDA**

Alergias alimentarias.  
 Infección (v. cuadro 16.3):  
 Bacterias.  
 Parásitos.  
 Protozoos.  
 Virus.  
 Intoxicación alimentaria.  
 Manifestación inicial de diarrea crónica.  
 Medicamentos.

**DIARREA CRÓNICA****Acuosa**

Diarrea osmótica:  
 Laxantes osmóticos (p. ej.,  $Mg^{2+}$ ,  $PO_4^{3-}$ ,  $SO_4^{2-}$ ).  
 Malabsorción de hidratos de carbono.  
 Diarrea secretora:  
 Abuso de laxantes (laxantes estimulantes).  
 Diarrea secretora idiopática:  
 Diarrea secretora epidémica (Brainerd).  
 Diarrea secretora idiopática esporádica.  
 Diverticulitis.  
 Endocrinopatías:  
 Carcinoma medular de tiroides.  
 Enfermedad de Addison.  
 Feocromocitoma.  
 Gastrinoma.  
 Hipertiroidismo.  
 Mastocitosis.  
 Síndrome carcinoide.  
 Somatostatina.  
 VIPoma.  
 Enfermedad inflamatoria intestinal:  
 Colitis ulcerosa.  
 Enfermedad de Crohn.  
 Colitis microscópica:  
 Colitis colágena.  
 Colitis linfocítica.  
 Malabsorción ileal de ácidos biliares.

Motilidad/regulación alterada:  
 Diarrea postsimpatectomía.  
 Diarrea posvagotomía.  
 Neuropatía autonómica diabética.  
 SII.  
 Medicamentos y toxinas (v. cuadro 16.4).  
 Neoplasia:  
 Adenoma vellosa en el recto.  
 Carcinoma de colon.  
 Linfoma.  
 Toxinas bacterianas.  
 Síndromes congénitos (p. ej., clorurorrea congénita).  
 Vasculitis.

**Grasa**

Maldigestión:  
 Concentración luminal inadecuada de ácidos biliares.  
 Insuficiencia pancreática exocrina.  
 Síndromes de malabsorción:  
 Enfermedades mucosas (p. ej., enfermedad celiaca, enfermedad de Whipple).  
 Isquemia mesentérica.  
 Proliferación bacteriana en el intestino delgado.  
 Síndrome del intestino corto.

**Inflamatoria**

Colitis isquémica.  
 Colitis por radiación.  
 Diverticulitis.  
 Enfermedad inflamatoria intestinal:  
 Colitis ulcerosa.  
 Enfermedad de Crohn.  
 Yeyunoileitis ulcerosa.  
 Enfermedades infecciosas:  
 Colitis pseudomembranosa (infección por *Clostridioides difficile*).  
 Infecciones bacterianas invasivas (p. ej., tuberculosis, yersiniosis).  
 Infecciones parasitarias invasivas (p. ej., amebiasis, estrongiloidosis).  
 Infecciones víricas ulcerosas (p. ej., CMV, VHS).  
 Neoplasia:  
 Cáncer de colon.  
 Linfoma.

**CUADRO 16.3** Infecciones que causan diarrea**BACTERIAS**

*Clostridioides difficile*.  
*Escherichia coli* (enterotoxigénica, enteroinvasiva, enterohemorrágica).  
 Género *Aeromonas*.  
 Género *Campylobacter*.  
 Género *Plesiomonas*.  
 Género *Salmonella*.  
 Género *Shigella*.  
 Género *Yersinia*.  
*Mycobacterium tuberculosis*.

**VIRUS**

Adenovirus.  
 CMV.  
 Norovirus.  
 Rotavirus.

**PARÁSITOS, PROTOZOOS Y HONGOS**

Entamoeba histolytica.  
 Género *Cryptosporidium*.  
 Género *Cyclospora*.  
 Género *Microsporidium*.  
 Giardia lamblia.

**CUADRO 16.4** Medicamentos y toxinas asociados a diarrea

Análogos de prostaglandina (p. ej., misoprostol).  
 Antiácidos (p. ej., los que contienen magnesio).  
 Antiarrítmicos (p. ej., quinidina).  
 Antibióticos (la mayoría).  
 Anticancerosos (muchos).  
 Inhibidores de puntos de control inmunitarios (p. ej., nivolumab, pembrolizumab).  
 Antihipertensivos (p. ej., betabloqueantes, olmesartán).  
 Antiinflamatorios (p. ej., 5-aminosalicilatos, sales de oro, ixekizumab, AINE).  
 Antirretrovirales.  
 Colchicina.  
 Fármacos reductores del ácido (p. ej.,  $ARH_2$ , IBP).  
 Metales pesados.  
 Productos herbales.  
 Suplementos vitamínicos y minerales.  
 Teofilina.

La diarrea inflamatoria crónica designa un grupo variado de procesos infecciosos o inflamatorios idiopáticos y neoplásicos. Las heces presentan moco y pus, y por lo general se acompañan de ulceración de la mucosa. Las EII idiopáticas, como la CU y la enfermedad de Crohn, producen, por lo general, este tipo de heces. Con menos frecuencia, otros trastornos inflamatorios, como la diverticulitis o la yeyunoileítis ulcerativa, pueden asociarse con sangre o pus en las heces, igual que las enfermedades infecciosas invasivas o ulcerativas. Las infecciones que causan una diarrea inflamatoria crónica son las infecciones bacterianas (p. ej., tuberculosis, yersiniosis y colitis asociada a *C. difficile*), infecciones víricas con ulceración (p. ej., CMV y VHS) e infecciones por parásitos invasores (p. ej., estrongiloidosis). En personas inmuno-deprimidas hay que considerar una lista más larga de organismos infecciosos<sup>82</sup>. Entre las enfermedades no infecciosas que producen diarrea inflamatoria crónica destacan la colitis isquémica y las neoplasias (p. ej., cáncer de colon, linfoma) que provocan ulceración de la mucosa (v. caps. 32, 110-115, 118, 119, 121 y 127).

Las diarreas grasas crónicas se deben a un trastorno de la absorción o de la digestión. Los síndromes de malabsorción causados por enfermedades mucosas (normalmente enfermedad celiaca, pero también dolencias poco frecuentes, como la enfermedad de Whipple) producen, por lo general, diarrea grasa. El síndrome del intestino corto o la diarrea posreseción pueden manifestarse también con este patrón, aunque si la resección es relativamente limitada, la diarrea puede ser acuosa por malabsorción de nutrientes o de ácidos biliares. La PBID causa esteatorrea por desconjugación de los ácidos biliares. La isquemia mesentérica del intestino delgado puede alterar la absorción intestinal de grasa, pero la pérdida de peso se debe con más frecuencia a sitofobia («miedo a comer») por el dolor posprandial. La digestión anormal causada por insuficiencia pancreática exocrina o concentración duodenal de ácidos biliares inadecuada produce esteatorrea. Aunque sean grasas, las heces pueden ser relativamente duras en estos trastornos de la digestión puesto que, en ausencia de digestión de las grasas, los triglicéridos permanecen intactos y tienen poco efecto sobre la absorción de electrolitos por el colon. Por el contrario, la malabsorción en presencia de digestión normal puede producir una diarrea bastante abundante por la acción catártica de los ácidos grasos libres en el colon (v. caps. 59, 104-109 y 118)<sup>83</sup>.

## EVALUACIÓN

### Anamnesis

Una anamnesis atenta es la clave de la evaluación de pacientes con diarrea. El cuadro 16.5 recoge una lista de verificación para los hallazgos de la anamnesis. Un aspecto esencial es la duración de los síntomas. Hay que distinguir a los pacientes con diarrea aguda (<4 semanas) de aquellos con diarrea crónica, ya que en estos últimos el diagnóstico diferencial es muy amplio. Hay que conocer la magnitud de la diarrea. La frecuencia de evacuación es la característica más fácil de definir por el paciente, pero no se correlaciona necesariamente con el peso de las heces ya que algunas personas presentan deposiciones de pequeño volumen con mucha frecuencia y otras, deposiciones menos frecuentes, pero más voluminosas. Los pacientes tienen una noción poco precisa del volumen de heces, pero los síntomas, como sequedad de boca, aumento de la sensación de sed, disminución del volumen de orina y debilidad, indican deshidratación por evacuación de un volumen de heces elevado. La pérdida rápida de peso es también un buen indicador de la gravedad. La pérdida de peso crónica puede indicar malabsorción intestinal o un proceso grave, como cáncer, EII o hipertiroidismo.

También son importantes algunas características de las heces. La sangre en heces apunta a la posibilidad de cáncer o EII, aunque está causada con más frecuencia por hemorroides en pacientes con evacuaciones frecuentes. En pacientes con diarrea infecciosa aguda, la sangre visible en las heces es muy específica de infección por un microorganismo invasor<sup>84</sup>. Las heces acuosas hacen sospechar un proceso secretor u osmótico, mientras que la presencia de gotas de grasa o de partículas de comida indica malabsorción, digestión anormal o aceleración del tránsito. El fenómeno de las heces flotantes representa, por lo general, un aumento del contenido de gas más que del contenido graso de las heces. El médico también debe preguntar por la relación entre defecación y comidas o ayuno, evacuación diurna o

### CUADRO 16.5 Datos de la anamnesis que deben tenerse en cuenta en pacientes con diarrea

<p>Duración: aguda (&lt;4 semanas) o crónica (≥4 semanas).          Inicio: congénito, brusco, gradual.          Patrón: continuo, intermitente.          Epidemiología (v. cuadro 16.1).          Factores iatrogénicos: fármacos (v. cuadro 16.4), radiación, cirugía.          Diarrea simulada (v. tabla 16.7).          Enfermedades sistémicas: endocrinas, collagenosis, neoplásicas, inmunitarias.          Aspecto de las heces: sanguinolentas, grasas, acuosas.          Incontinencia fecal: presente, ausente.          Dolor abdominal: localización, relación con las comidas o deposiciones, factores que lo empeoran o mejoran.          Pérdida de peso.          Factores agravantes: dieta, estrés.          Factores que mejoran la diarrea: dieta, fármacos vendidos sin receta/ con receta médica.          Evaluación previa.</p>
---

nocturna y presencia de urgencia o incontinencia fecal. La urgencia y la incontinencia no indican una diarrea voluminosa, sino que apuntan a un problema de distensibilidad rectal o en los músculos que regulan la continencia. La diarrea nocturna que despierta al paciente del sueño es una señal firme de una causa orgánica y no funcional, como la EII. Hay que identificar otros síntomas concomitantes, como dolor abdominal, flatulencia, meteorismo o distensión por gas, cólicos abdominales, fiebre y pérdida de peso. El exceso de gases o distensión abdominal refleja una mayor fermentación de los hidratos de carbono por las bacterias del colon como consecuencia de la ingestión de hidratos de carbono poco absorbibles o malabsorción de hidratos de carbono por el intestino delgado.

Dado que las causas iatrogénicas de diarrea (p. ej., medicamentos, cirugía previa o radioterapia) son frecuentes, el profesional sanitario debe revisar la historia clínica con atención en busca de cirugía abdominal previa y consumo de medicamentos con o sin receta, como terapias nutricionales y herbales.

Algunos alimentos y dietas específicos a menudo son incriminados como causas de diarrea, algunos con pruebas sólidas y otros con pruebas menos convincentes<sup>85,86</sup>. Por tanto, es importante una historia alimentaria cuidadosa, particularmente en los pacientes que tienen diarrea crónica. Los pacientes muchas veces están preocupados por si la dieta puede estar precipitando o empeorando los síntomas<sup>87</sup>. Cuando se evalúan estas asociaciones con los alimentos, se deben valorar los siguientes aspectos: 1) sustancias que en cantidades excesivas producen diarrea en un intestino, por lo demás, normal (p. ej., fructosa); 2) alimentos que producen diarrea por una enfermedad subyacente (p. ej., productos lácteos en la deficiencia de lactasa); 3) enfermedades digestivas que reducen la digestión o la absorción de los nutrientes (p. ej., síndrome del intestino corto, insuficiencia pancreática exocrina); 4) intolerancias alimentarias idiosincráticas, y 5) alergias alimentarias verdaderas.

Los diarios de alimentos, que registran la hora y la cantidad de alimentos ingeridos y el inicio de los síntomas, pueden facilitar la identificación de una causa alimentaria de la diarrea. Los síntomas generalmente aparecen varias horas después de la ingestión y pueden variar dependiendo del tipo de alimento y de la cantidad total de hidratos de carbono poco absorbibles ingeridos de forma simultánea (v. más adelante). También es preciso investigar las claves epidemiológicas (v. cuadro 16.1). Un viaje reciente al extranjero (sobre todo a países en vías de desarrollo) aumenta la probabilidad de diarrea del viajero. La globalización del comercio ha aumentado la frecuencia de las infecciones que antes eran exóticas en personas sin una exposición muy evidente<sup>88</sup>. El médico también debe considerar si el paciente vive en un ambiente rural o urbano, la procedencia del agua corriente y la profesión del paciente, la orientación sexual y el consumo de alcohol o drogas ilegales. Los posibles beneficios derivados de la enfermedad o el antecedente de intento de perder peso y la obsesión con la imagen

corporal deben hacernos pensar en la posibilidad de abuso de laxantes (v. más adelante).

La anamnesis es esencial para diferenciar a los pacientes con SII de quienes tienen otros trastornos funcionales u orgánicos que causan diarrea. Las definiciones vigentes de SII destacan la presencia de dolor abdominal asociado a un cambio en la defecación (frecuencia o consistencia)<sup>89</sup>. El Comité de Consenso de Roma IV ya no considera que la molestia abdominal sea un criterio de SII; los pacientes con SII deben presentar dolor real. Los factores adicionales que apuntan a un diagnóstico de SII son una duración prolongada que se extiende, por lo general, desde la adolescencia o inicio de la vida adulta, presencia de moco y empeoramiento de los síntomas por estrés. Estas manifestaciones identifican a los pacientes que tienen poca probabilidad de presentar una enfermedad digestiva estructural, como enfermedad de Crohn o cáncer. Los factores en contra del diagnóstico de SII y a favor de la realización de un estudio diagnóstico adicional son el inicio reciente de la diarrea, sobre todo en pacientes de edad avanzada, la diarrea que despierta al paciente durante el sueño, la pérdida de peso, la presencia de sangre en las heces y un peso de las heces superior a 400-500 g/día. Los resultados anómalos de los análisis de sangre, como una concentración de hemoglobina baja, concentración de albúmina sérica baja, velocidad de sedimentación alta o elevación de la concentración de calprotectina fecal, van también en contra del diagnóstico de SII (v. cap. 122). No todas las personas con «dolor abdominal y diarrea» tienen SII; una anamnesis detallada puede ayudar a identificar a los pacientes que tienen intolerancia alimentaria o a los hidratos de carbono (diario de alimentación y síntomas, distensión y meteorismo prominentes), PBID (distensión y meteorismo), diarrea por ácidos biliares (que puede aparecer predominantemente por la mañana) y diarrea iatrogénica (antecedente de consumo de fármacos potencialmente causales, cirugía o radioterapia). Estos detalles no siempre se valoran en los estudios publicados o en la práctica clínica.

### Exploración física

Los hallazgos físicos suelen ser más útiles para determinar la gravedad de la diarrea que su causa. El estado de hidratación del paciente se explora mediante los cambios ortostáticos de la presión arterial y pulso. Hay que comprobar la presencia de fiebre y de otros signos de infección. Es importante una exploración abdominal cuidadosa, con atención especial a la presencia o ausencia de ruidos intestinales, distensión abdominal, dolor a la palpación localizado o generalizado, masas y hepatomegalia. Raramente, la exploración física puede aportar evidencias más directas de la causa de la diarrea. Los hallazgos físicos característicos que deben buscarse se enumeran en la tabla 16.2.

### Diarrea aguda

La mayoría de los casos de diarrea aguda están causados por enfermedades infecciosas de evolución limitada (de unos pocos días a unas pocas semanas) y no precisan intervención del médico a menos que el estado inmunitario del paciente esté alterado o se produzcan complicaciones como depleción de volumen u otros signos de toxicidad grave, como imposibilidad para ingerir líquidos, vómitos frecuentes y dolor muscular o articular debilitante<sup>73</sup>. Cuando aparecen estas complicaciones o cuando la diarrea persiste más allá de unos días, es obligatoria una evaluación exhaustiva. Debe realizarse un hemograma completo para detectar anemia, hemoconcentración o una cifra de leucocitos anormal. Los pacientes con una causa vírica de la diarrea suelen tener un recuento de leucocitos y una fórmula normales o linfocitosis, pero quienes tienen infecciones bacterianas, especialmente las causadas por organismos que invaden la mucosa intestinal, tienen leucocitosis con un exceso de leucocitos inmaduros. En pacientes con salmonelosis, sin embargo, puede aparecer neutropenia. Las determinaciones de la concentración sérica de electrolitos y una fórmula ureico en sangre y creatinina sérica permiten valorar el grado de depleción de líquidos y electrolitos y su efecto sobre la función renal.

Hay que analizar la presencia de leucocitos en muestras de heces para identificar una diarrea inflamatoria<sup>90</sup>. El método tradicional para detectar leucocitos en las heces es el estudio microscópico con una tinción de Wright. La precisión de esta prueba depende de que la

**TABLA 16.2** Posibles implicaciones de los hallazgos físicos en pacientes con diarrea crónica

Hallazgo	Posibles implicaciones
Ortostatismo, hipotensión	Deshidratación, neuropatía
Atrofia muscular, edemas	Malnutrición
Urticaria pigmentaria, dermatografismo	Enfermedad de los mastocitos (mastocitosis)
Púrpura por pellizco, macroglosia	Amiloidosis
Hiperpigmentación	Enfermedad de Addison
Eritema necrosante migratorio	Glucagonoma
Enrojecimiento	Síndrome carcinoide
Papulosis atrófica maligna	Enfermedad de Kohlmeier-Degos
Dermatitis herpetiforme	Enfermedad celiaca
Nódulo tiroideo, linfadenopatía	Carcinoma medular de tiroides
Tembor, apertura exagerada de los párpados	Hipertiroidismo
Miorritmia oculomasticatoria	Enfermedad de Whipple
Soplo cardíaco derecho, sibilancias	Síndrome carcinoide
Hepatomegalia	Tumor endocrino, amiloidosis
Soplo abdominal	Isquemia mesentérica crónica
Artritis	EII, yersiniosis, enfermedad de Whipple
Linfadenopatías	Infección por el VIH, linfoma, cáncer
Debilidad del esfínter anal	Incontinencia fecal

Tomado de Schiller LR, Pardi DS, Spiller R, et al. Gastro 2013 APDW/WOCG Shanghai Working Party Report. Chronic diarrhea: definition, classification, diagnosis. J Gastroenterol Hepatol 2014;29:6-25.

muestra se haya obtenido recientemente y la experiencia y habilidad del observador; son frecuentes los falsos positivos y falsos negativos. La determinación de calprotectina y lactoferrina, que son productos de los neutrófilos, es sensible y específica para la detección de neutrófilos en heces y constituye una alternativa apropiada a la microscopía<sup>91-93</sup>. El estudio para encontrar causas microbianas de diarrea tradicionalmente ha incluido cultivos bacterianos convencionales, examen microscópico de las heces en busca de huevos y parásitos, y (raras veces) cultivos víricos. Estas pruebas se han complementado con análisis de inmuoadsorción ligada a enzimas para detectar giardiasis y criptosporidiosis, que son más exactas que el estudio microscópico<sup>94</sup>. Esta estrategia diagnóstica está siendo sustituida por el uso de pruebas de PCR múltiple independiente de cultivo para los patógenos que habitualmente causan diarrea, técnica que es más rápida y potencialmente menos costosa que los métodos tradicionales<sup>95,96</sup>. El estudio para determinar el patógeno se debe realizar en los pacientes tóxicos, los pacientes que hayan ingresado en el hospital con diarrea y los pacientes que tengan diarrea aguda persistente (más de 7 días de duración) (v. caps. 110 y 113).

Los pacientes en los que la diarrea aparece en el hospital tienen menos probabilidad de tener infecciones bacterianas o protozoarias habituales, y tienen más probabilidad de presentar una infección por *C. difficile* que los pacientes ambulatorios. Ante el aumento de las infecciones comunitarias por *C. difficile*, siempre hay que tener en cuenta esta causa tratable de diarrea aguda, incluso sin antecedentes de uso de antibióticos (v. cap. 112).

En los pacientes con signos de infección hay que realizar radiografías abdominales para evaluar la presencia de colitis y de íleo o megacolon. También puede estar indicada la rectoscopia o la sigmoidoscopia flexible en pacientes con infección, pacientes con sangre en heces o pacientes con diarrea aguda persistente. Es probable que la sigmoidoscopia sea adecuada como exploración inicial en los pacientes

**TABLA 16.3** Tratamiento de la diarrea aguda según el aspecto general del paciente

Aspecto del paciente	Tratamiento y evaluación
No tóxico	Tratamiento sintomático, rehidratación
Tóxico	Reposición de líquidos y electrolitos Hemograma completo Electrolitos séricos, nitrógeno ureico en sangre, creatinina sérica Pruebas en heces: cultivo (si hay leucocitos fecales), examen de huevos y parásitos, antígenos de <i>Giardia</i> y <i>Cryptosporidium</i> , pruebas de <i>Clostridioides difficile</i> y/o panel múltiple de PCR Sigmoidoscopia o colonoscopia

con una diarrea aguda grave. En pacientes con diarrea asociada al sida es preferible la colonoscopia porque una proporción sustancial de infecciones y linfomas pueden afectar solo al colon derecho<sup>97</sup>, si bien esta estrategia se ha puesto en duda (v. cap. 35)<sup>98</sup>. Si se lleva a cabo una sigmoidoscopia o una colonoscopia, hay que obtener muestras de biopsia de la mucosa, aunque esta no parezca inflamada a simple vista; el examen anatomopatológico puede identificar claves importantes que faciliten un diagnóstico específico<sup>99</sup>. Por el contrario, la biopsia de un íleon terminal de aspecto normal suele ser poco útil. La tabla 16.3 muestra una lista de verificación para evaluar pacientes con diarrea aguda.

### Diarrea crónica

La evaluación es más compleja porque el diagnóstico diferencial de la diarrea crónica es más amplio que el de la diarrea aguda<sup>3,7,28,100-102</sup>. En primer lugar, el médico debe reevaluar la anamnesis y cualquier evaluación previa, y después debe valorar cinco posibilidades: 1) incontinencia fecal que se manifiesta como diarrea crónica; 2) diarrea iatrogénica por fármacos, cirugía o radioterapia; 3) infección crónica; 4) SII con diarrea, y 5) diarrea funcional (heces sueltas sin dolor, sin ninguna alteración estructural ni bioquímica demostrada). La primera posibilidad se debe excluir con una anamnesis cuidadosa y un tacto rectal. La segunda posibilidad se puede evaluar revisando la lista y el historial de medicación del paciente. La tercera posibilidad requiere el análisis de las heces para detectar patógenos con pruebas tradicionales o con PCR múltiple (v. antes). La cuarta y la quinta posibilidades (SII con diarrea y diarrea funcional) se definen por criterios publicados. Si los pacientes cumplen los criterios y no tienen signos de alarma es poco probable que tengan una enfermedad estructural, aunque pueden tener cualquiera de las tres siguientes enfermedades tratables: intolerancia alimentaria, diarrea por ácidos biliares y PBID<sup>102</sup>. Las nuevas pruebas diagnósticas y los ensayos terapéuticos con dietas de eliminación, fármacos fijadores de ácidos biliares, como la colestiramina, y los antibióticos pueden identificar estos problemas (v. más adelante).

Si no es posible establecer una causa probable o si la diarrea es grave, complicada, persistente o refractaria al tratamiento, el siguiente nivel de evaluación supone análisis de laboratorio básicos, pruebas de imagen y colonoscopia. Los análisis de laboratorio recomendados en este momento de la evaluación se muestran en el cuadro 16.6. Estos estudios se centran en identificar complicaciones como anemia e hipoalbuminemia, enfermedades sistémicas, enfermedad celiaca, trastornos inflamatorios y esteatorrea. Las pruebas para detectar diarrea asociada a inflamación incluyen la concentración sérica de proteína C-reactiva y la concentración fecal de calprotectina o lactoferrina. En una revisión sistemática se observó que la proteína C-reactiva detectaba la diarrea asociada a inflamación con una sensibilidad conjunta del 49% y una especificidad del 73%, mientras que la calprotectina fecal identificaba el trastorno con una sensibilidad conjunta del 92% y una especificidad del 82%<sup>103</sup>. Los análisis para detectar lactoferrina en heces identificaron diarrea asociada a inflamación con una sensibilidad conjunta del 88% y una especificidad del 79%<sup>103</sup>. La esteatorrea se puede detectar estimando la grasa fecal mediante microscopia utilizando la tinción de Sudán, que identifica a los pacientes con diarrea

**CUADRO 16.6** Análisis de laboratorio básicos que deben realizarse en pacientes con diarrea crónica

#### ANÁLISIS DE SANGRE

Hemograma completo.  
Perfil metabólico completo.  
Anticuerpos anti-transglutaminasa tisular de tipo IgA, concentración de IgA.  
Proteína C-reactiva.

#### ANÁLISIS DE HECES

Prueba de sangre oculta en heces.  
Leucocitos fecales (tinción de Wright) o calprotectina o lactoflavina fecal.  
Cultivo bacteriano, exploración para detectar huevos y parásitos, y antígenos de *Giardia* y *Cryptosporidium*, o análisis de PCR múltiple.  
Estudio cualitativo o cuantitativo de grasa en heces.

grasa con una sensibilidad del 76% y una especificidad del 99%. La sensibilidad de la detección se puede aumentar hasta el 94% y la especificidad, hasta el 95%, mediante el recuento y la medición del tamaño de los glóbulos de grasa, con una buena correlación con la excreción de grasa cuantitativa<sup>104</sup>.

La mayor parte de los pacientes con diarrea crónica que llegan a este punto de la evaluación sin ningún diagnóstico necesitarán una colonoscopia (y una ileoscopia) con biopsias y estudio de imagen abdominal con TC o RM con enterografía. Estas pruebas pueden identificar o excluir SII, enfermedad inflamatoria intestinal, cáncer del aparato digestivo y enfermedad o tumor del páncreas. La colonoscopia es la prueba que tiene mayor rendimiento diagnóstico y permite diagnosticar hasta el 30% de los pacientes a los que se deriva por diarrea crónica<sup>105</sup>. Aun cuando no se observen lesiones mucosas, se deben obtener biopsias aleatorias de varios lugares del colon para ofrecer al anatomopatólogo la mejor posibilidad de establecer un diagnóstico<sup>106,107</sup>. Las enfermedades en las que la mucosa colónica tiene un aspecto normal endoscópicamente, pero en las que se puede establecer un diagnóstico en el estudio histológico incluyen colitis microscópica (colitis linfocítica y colágena [v. más adelante]), infecciones granulomatosas y esquistosomiasis (v. caps. 37, 114 y 128).

Aunque la endoscopia digestiva alta suele realizarse como parte de la evaluación de la diarrea crónica, no se han realizado estudios que documenten su rendimiento diagnóstico si no hay marcadores de enfermedad celiaca ni esteatorrea. La visualización y la biopsia de la mucosa del intestino delgado mediante endoscopia digestiva alta o enteroscopia pueden ser útiles, pero no se sabe si la enteroscopia de avance añade mucho al estudio estándar para la evaluación de la enfermedad difusa del intestino delgado<sup>108</sup>. Las enfermedades que se pueden detectar mediante biopsia del intestino delgado incluyen enfermedad celiaca, enfermedad de Crohn, giardiasis, linfoma intestinal, gastroenteritis eosinófila, esprúe tropical, enfermedad de Whipple, linfangiectasia, abetalipoproteinemia, amiloidosis, mastocitosis y diversos procesos infecciosos (v. caps. 30-32, 37, 104, 107-110 y 112-115). Hay controversia sobre la utilidad de la endoscopia con cápsula inalámbrica para el diagnóstico de la diarrea causada por enfermedad del intestino delgado. En una revisión retrospectiva se observó un rendimiento diagnóstico positivo del 42,9%, aunque la mayor parte de los hallazgos tenía una importancia incierta<sup>109</sup>. La hematoquecia y la hipoalbuminemia se asociaron a mayor rendimiento diagnóstico<sup>109</sup>. Los hallazgos se pueden evaluar con una enteroscopia profunda con biopsia (v. cap. 20). Las directrices para el uso de la videoendoscopia con cápsula desaconsejan su empleo para la evaluación de la diarrea crónica salvo que se sospeche enfermedad de Crohn<sup>110</sup>.

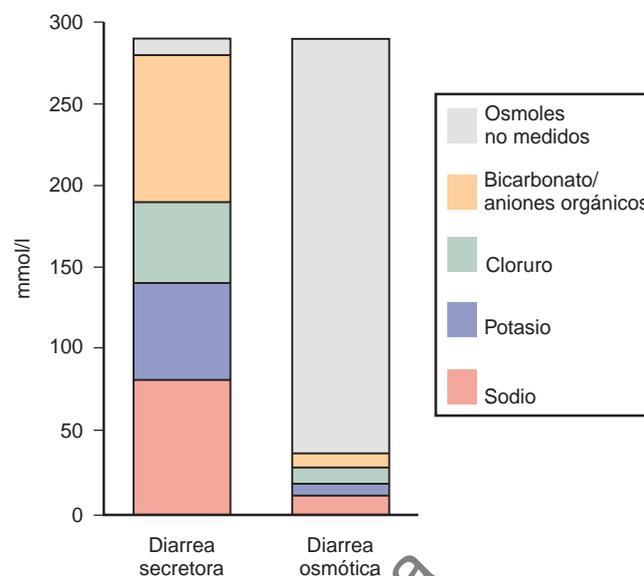
Si en este momento de la evaluación no es evidente ningún diagnóstico, se puede realizar un análisis químico adicional de las heces para clasificar la diarrea como acuosa, inflamatoria o grasa, limitando así el número de trastornos que deben plantearse en el

diagnóstico diferencial. El análisis de las heces puede hacerse sobre una muestra aleatoria o en una recogida de heces programada (es decir, de 24, 48 o 72 h). La utilidad del análisis de una muestra de duración determinada es que pueden medirse con precisión el peso de las heces y, por tanto, los componentes de las heces como la grasa. El mejor indicador del impacto potencial de la diarrea en la hidratación es el peso de las heces evacuadas en 1 día. En ausencia de una muestra de duración determinada, la valoración de otras características de las heces en una muestra aleatoria o puntual sigue aportando muchas claves para el diagnóstico correcto<sup>8</sup>. Estas valoraciones son la concentración de sodio y potasio en heces, pH de las heces, una prueba de sangre oculta en las heces y un análisis de leucocitos en heces o de la presencia de un marcador indirecto, como calprotectina o lactoferrina fecal<sup>90-93</sup>. En circunstancias apropiadas pueden analizarse muestras de heces para determinar el contenido en grasa y en laxantes, como magnesio, fosfato, sulfato, bisacodilo y antraquinonas (v. más adelante).

Aunque la recogida de heces suele ser considerada sucia y desagradable por pacientes y médicos, por lo general puede hacerse con facilidad y de forma adecuada en casa o en el hospital si el paciente recibe unas instrucciones adecuadas. Quizá el escollo principal es el trato con laboratorios inexpertos o no interesados en el análisis de las heces. Los sistemas de recogida comercializados que se ajustan al inodoro y permiten separar las heces de la orina facilitan esta recogida, igual que el uso de contenedores metálicos o plásticos, y un pequeño refrigerador o nevera de camping para mantener frías las muestras. Los pacientes deben continuar con sus actividades habituales y deben seguir una dieta normal con consumo de 80 a 100 g de grasa al día durante la recogida. Llevar un diario de la comida y bebida ingerida por el paciente (para su revisión por un dietista) facilita el cálculo de la ingesta calórica y grasa; la eliminación de grasa fecal se debe ajustar por la ingesta calculando la eliminación como porcentaje de la ingesta (coeficiente de absorción de grasa). Durante la recogida deben evitarse pruebas diagnósticas que puedan alterar el volumen o la composición de las heces, como las radiografías con bario, y solo deben administrarse los medicamentos esenciales. Hay que suspender cualquier medicación antidiarreica. En la mayoría de los pacientes con diarrea es suficiente la recogida durante 48 h. Si la muestra de heces no es representativa en este periodo, puede ampliarse la recogida. En ocasiones se mide el volumen de heces durante el ayuno. Si la diarrea está causada por una sustancia ingerida, el ayuno corrige la diarrea. Si la diarrea continúa durante el ayuno, se deberá sospechar una diarrea secretora.

La determinación de la concentración de sodio y potasio en las heces permite el cálculo del hiato osmótico en el agua fecal. El *hiato osmótico fecal* se calcula restando el doble de la suma de la concentración de sodio y potasio de 290 mOsm/kg, la osmolaridad de las heces en el cuerpo<sup>13</sup>. (La suma de las concentraciones se multiplica por dos para incorporar los aniones que acompañan a estos cationes.) Un hiato osmótico pequeño (<50 mOsm/kg), que demuestra que la osmolaridad del agua fecal se debe principalmente a los electrolitos absorbidos de forma incompleta, es característico de la diarrea secretora (fig. 16.4). Un hiato osmótico amplio (>100 mOsm/kg) es característico de la diarrea osmótica que se debe, por lo general, a la ingestión de una sustancia poco absorbible, como las sales de magnesio o no electrolitos. Cuando el doble de la suma de la concentración de sodio y potasio es superior a 290 mOsm/kg, es probable la ingestión de un anión multivalente poco absorbible (p. ej., fosfato o sulfato)<sup>13</sup>. Un hiato osmótico negativo se debe a exceso de cationes obligado por aniones multivalentes. La osmolaridad de las heces tiende a aumentar después de recogidas las heces por una fermentación bacteriana continua *in vitro*<sup>15</sup>; por tanto, no debe usarse la osmolaridad medida para calcular el hiato osmótico fecal. La medición real de la osmolaridad de las heces es útil solo para detectar muestras contaminadas por la adición de agua u orina hipotónica. Estas muestras tienen una osmolaridad inferior a 290 mOsm/kg.

El pH del agua fecal aporta información útil sobre la posibilidad de malabsorción de hidratos de carbono<sup>13,15</sup>. Los hidratos de carbono que alcanzan el colon se fermentan de inmediato por la flora bacteriana con liberación de gases CO<sub>2</sub> y H<sub>2</sub>, y ácidos grasos de cadena corta (v. cap. 17). Como consecuencia de la fermentación, el pH es ácido, por lo general inferior a 6, una señal indirecta de la fermentación excesiva de hidratos de carbono en el colon.



**Fig. 16.4** Electrolitos fecales e intervalo osmótico fecal. La osmolaridad del líquido colónico está en equilibrio con los líquidos corporales y es de 290 mOsm/kg aproximadamente. Así, la concentración total de electrolitos no puede superar los 290 mmol/l. En la diarrea secretora, casi toda la actividad osmótica del contenido colónico se debe a los electrolitos, por lo que el cálculo del contenido de electrolitos mediante la fórmula  $2 \times ([Na^+] + [K^+])$  es, aproximadamente, 290 mmol/l. En la diarrea osmótica, los electrolitos representan solo una pequeña parte de la actividad osmótica, ya que los osmotes no medidos por la ingestión de una sustancia poco absorbible son responsables de la mayor parte de la actividad osmótica y el intervalo osmótico será amplio. (Tomado de Schiller LR. Chronic diarrhea. In: McNally P, editor. GI/liver secrets. 2nd ed. Philadelphia: Hanley & Belfus; 2001. p 411.)

La prueba de sangre oculta en heces y el análisis de leucocitos en heces permiten identificar las diarreas inflamatorias causadas por colitis o cáncer. Otros trastornos diarreicos que producen hemorragia oculta son el linfoma del intestino delgado, la enfermedad celiaca (sangre oculta en heces en el 50% de los casos) y la enfermedad celiaca resistente al tratamiento (sangre oculta en heces en el 70% de los casos)<sup>11</sup>.

La cantidad de grasa en las heces se puede medir cuantitativamente con métodos químicos en una muestra recogida durante un periodo determinado (de 48 a 72 horas) o se puede estimar cualitativamente con la tinción de Sudán en una muestra aleatoria. La *esteatorrea* se define como una pérdida excesiva de grasa en las heces (>7 g o >9% de la ingerida durante 24 h), pero esta definición puede ser inapropiada para el diagnóstico de malabsorción o maldigestión grasa en todos los pacientes con diarrea crónica. En un estudio, la diarrea causada por laxantes provocó una esteatorrea leve en el 35% de las personas sanas<sup>12</sup>. En pacientes con diarrea, la excreción de grasa de 7 a 14 g/24 h tiene escasa especificidad para el diagnóstico de absorción defectuosa de la grasa, mientras que una excreción de grasa superior a 14 g/24 h indica un problema de absorción de la grasa<sup>12</sup>.

En pacientes con sospecha de consumo subrepticio de laxantes puede analizarse la presencia de laxantes en el agua fecal con métodos químicos o cromatográficos. Estos análisis están sujetos a errores; si son positivos, hay que repetir la prueba para detectar laxantes en otra muestra de heces para confirmar el hallazgo antes de comunicar este diagnóstico al paciente (v. cap. 23)<sup>13</sup>.

También es posible analizar las muestras de heces con una prueba química que detecta hidratos de carbono (reactivo de antrona)<sup>15</sup> y la eliminación de  $\alpha_1$ -antitripsina con el fin de identificar una enteropatía con pérdida de proteínas (v. cap. 31)<sup>14</sup>. Estas pruebas son útiles solo en situaciones específicas; no deben emplearse universalmente en la evaluación inicial del paciente con diarrea crónica.

**TABLA 16.4** Implicaciones de las características de las heces en pacientes con diarrea crónica

Categoría/hallazgos	Implicaciones
<b>PESO DE LAS HECES ≤200 g/24 h</b>	
Sin pruebas objetivas de diarrea	Cambio en la frecuencia de las deposiciones, diarrea intermitente, incontinencia fecal, tratamiento con fármacos antidiarreicos durante la recogida
Hiperdefecación (mayor frecuencia sin exceso de volumen)	Posible SII, proctitis, función de reservorio rectal anómala
Consistencia anómala (heces de amorfas a muy sueltas)	Posible SII
Hiato osmótico fecal elevado	Presunta malabsorción leve de hidratos de carbono o ingesta excesiva de Mg en suplementos
Esteatorrea	Malabsorción o maldigestión
<b>PESO DE LAS HECES &gt;200 g/24 h</b>	
Diarrea secretora sin esteatorrea	Colitis microscópica u otra causa de diarrea secretora
Malabsorción de hidratos de carbono sin esteatorrea	Ingesta de hidratos de carbono poco absorbibles, malabsorción
Esteatorrea con malabsorción de hidratos de carbono o sin ella	Trastornos de la mucosa del intestino delgado, PBID, déficit de ácidos biliares, insuficiencia pancreática
Diarrea osmótica	Ingesta de iones poco absorbibles (p. ej., magnesio, fosfato, sulfato) o polímeros osmóticamente activos (p. ej., polietilenglicol)
No clasificada	La presencia de sangre o pus apunta a una causa inflamatoria de la diarrea
Tomado de Steffer KJ, Santa Ana CA, Cole JA, et al. The practical value of comprehensive stool analysis in detecting the cause of idiopathic chronic diarrhea. <i>Gastroenterol Clin North Am</i> 2012;41:589-60.	

Una vez que se ha completado el análisis de las heces, la diarrea crónica se clasifica como acuosa (con los subtipos de diarrea osmótica y secretora), inflamatoria o grasa para ayudar a profundizar en la determinación de la causa. Una revisión retrospectiva de una serie de análisis de heces realizados en un centro de referencia terciario mostró que los hallazgos se disponían en 10 grupos con relevancia diagnóstica (tabla 16.4)<sup>8</sup>.

### Diarrea secretora crónica

La diarrea secretora plantea un diagnóstico diferencial amplio (v. cuadro 16.2) y es necesaria una evaluación extensa para identificar una causa específica (cuadro 16.7). Hay que descartar una infección mediante coprocultivo para bacterias y pruebas especiales para otros microorganismos, o mediante PCR múltiple. Deben realizarse pruebas para el VIH porque los pacientes con sida tienen mayor probabilidad de sufrir una diarrea crónica de causa infecciosa (v. cap. 35)<sup>115</sup>. Aunque la mayoría de las bacterias que causan diarrea desaparecen de forma espontánea en 4 semanas, algunos microorganismos (p. ej., *Aeromonas*, *Plesiomonas*) pueden producir diarrea crónica<sup>116,117</sup>. Son necesarias técnicas microbiológicas especiales para detectar otros patógenos, como los coccidios y microsporidios<sup>118</sup>. Los análisis de inmunoadsorción ligada a enzimas para *Giardia* y *Cryptosporidium* son más eficientes que la microscopia<sup>94</sup>. Para detectar patógenos, como los CMV o *Tropheryma whippelii*, el microorganismo responsable de la enfermedad de Whipple, puede ser necesario el análisis de las muestras de biopsia de mucosa con técnicas de PCR, tinciones especiales o microscopia electrónica.

**CUADRO 16.7** Enfoque diagnóstico del paciente con diarrea secretora crónica

#### EXCLUSIÓN DE INFECCIONES

Cultivos bacterianos (patógenos entéricos «estándar», *Aeromonas*, *Plesiomonas*).  
Pruebas de otros patógenos (microscopio en busca de huevos y parásitos, antígenos de *Giardia* y *Cryptosporidium*, técnicas especiales para *Cyclospora*, coccidios, microsporidios) y/o análisis de PCR múltiple.

#### EXCLUSIÓN DE ENFERMEDAD ESTRUCTURAL

TC o RM de abdomen y pelvis.  
Sigmoidoscopia o colonoscopia con biopsias de la mucosa.  
Biopsia de la mucosa del intestino delgado y aspirado para cultivo cuantitativo.  
Enteroscopia por cápsula.

#### PRUEBAS SELECTIVAS

Péptidos plasmáticos: calcitonina, cromogranina A, gastrina, somatostatina, polipéptido intestinal vasoactivo.  
Autocoides y metabolitos en orina: histamina, ácido 5-hidroxiindolacético, metanefrinas.  
Otras determinaciones: estimulación con ACTH, inmunoglobulinas, electroforesis de proteínas séricas, TSH.

#### CICLOS EMPÍRICOS

Dietas con exclusión de alimentos (p. ej., dieta pobre en FODMAP).  
Quelante de ácidos biliares.  
Antibióticos en caso de PBID.

#FODMAP, oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables.

La PBID puede causar una diarrea secretora, presumiblemente por toxinas bacterianas, así como diarrea grasa, causada por la desconjugación de sales biliares (v. más adelante). Puede utilizarse la prueba de hidrógeno-glucosa en aliento (v. más adelante) para el cribado de este trastorno, pero la prueba de referencia para el diagnóstico de PBID continúa siendo el cultivo cuantitativo de un aspirado de intestino delgado, si está disponible (v. cap. 105)<sup>119</sup>. Las enfermedades estructurales, como el síndrome del intestino corto, la fistula gastrocólica o enteroentérica, las enfermedades mucosas, la EII y los tumores como los linfomas deberían poder detectarse con técnicas radiológicas o colonoscópicas.

La diarrea causada por tumores secretores de péptidos es una forma interesante de diarrea acuosa crónica que es excepcional. La probabilidad previa a la prueba de que un paciente con diarrea crónica tenga un tumor secretor de péptido es tan baja que el cribado de estos pacientes con una batería de concentraciones séricas de péptidos suele producir más resultados positivos falsos que positivos verdaderos<sup>120</sup>. Las pruebas para detectar una concentración elevada de péptidos en sangre o de metabolitos urinarios de mediadores endocrinos, como ácido 5-hidroxiindolacético, metanefrina e histamina, deben limitarse a aquellos pacientes con diarrea crónica con síntomas y signos compatibles con el síndrome tumoral (p. ej., rubefacción o un hígado grande y duro en el síndrome carcinoide); enfermedad ulcerosa en el síndrome de Zollinger-Ellison; cefalea, rubefacción y urticaria pigmentaria en la mastocitosis, o la visualización en la TC de un tumor<sup>25,26</sup>. La gammagrafía con octreotida marcada, especialmente combinada con PET o TC, también puede ser útil para identificar los tumores secretores de péptidos (v. cap. 34).

Las enfermedades endocrinológicas que con más frecuencia producen diarrea son la diabetes mellitus, el hipertiroidismo y la enfermedad de Addison. En muchos casos, otros síntomas y signos, como el aumento de tamaño de la tiroides o la pigmentación cutánea típica de la enfermedad de Addison, indican la presencia de estas enfermedades<sup>42</sup>. En estos pacientes es razonable determinar de forma selectiva la glucemia, hormona estimulante de la tiroides y la concentración sérica de cortisol antes y después de la inyección de un análogo de la ACTH.

**CUADRO 16.8** Enfoque diagnóstico del paciente con diarrea osmótica

Medición del hiato osmótico fecal; si está elevado (>50 mOsm/kg):  
 Medición de la excreción de magnesio en las heces.  
 Excreción de polietilenglicol en las heces.  
 Medición del hiato osmótico fecal; si es negativo (<0 mOsm/kg):  
 Medición de fósforo en las heces, eliminación de sulfato.  
 Determinación del pH fecal; si <6 (compatible con malabsorción de hidratos de carbono):  
 Revisión de la dieta.  
 Prueba de hidrógeno en el aliento con lactosa; determinación de la lactasa en la mucosa si está disponible.  
 Medición de las sustancias reductoras de heces; reacción de antrona.

Otros análisis de sangre que pueden ser relevantes para evaluar la diarrea secretora son la electroforesis de las proteínas séricas y la electroforesis de las inmunoglobulinas. La deficiencia selectiva de inmunoglobulina A (IgA) puede producir infecciones intestinales de repetición, como la giardiasis, mientras que la inmunodeficiencia variable combinada puede asociarse a distintos hallazgos digestivos que en ocasiones recuerdan a la enfermedad celiaca<sup>121</sup>.

**Diarrea osmótica crónica**

La diarrea osmótica tiene un diagnóstico diferencial mucho más limitado que la diarrea secretora y su evaluación es bastante más sencilla (cuadro 16.8)<sup>12</sup>. A nivel práctico, la diarrea osmótica está causada por uno de los siguientes tres motivos: 1) ingestión de laxantes osmóticos, como las sales de magnesio, las sales de fosfato, las sales de sulfato o el polietilenglicol; 2) consumo de hidratos de carbono poco absorbibles o 3) malabsorción generalizada. La ingestión de otras sustancias con actividad osmótica es infrecuente. Por fortuna, es posible distinguir estas tres causas mediante una anamnesis cuidadosa y con pruebas en heces simples.

Los laxantes osmóticos pueden cuantificarse directamente en el agua fecal mediante pruebas químicas<sup>14</sup>. La excreción de más de 15 mmol (30 mEq) de magnesio al día o una concentración en agua fecal superior a 44 mmol/l (90 mEq/l) indica diarrea provocada por magnesio. La excreción de más de 15 mmol/día de fosfato o una concentración mayor de 33 mmol/l deben hacer sospechar diarrea inducida por fosfato<sup>122</sup>. La ingestión de laxantes puede ser intencionada, como sucede en pacientes que consumen a escondidas laxantes, o accidental, como ocurre en el paciente que utiliza antiácidos o suplementos minerales con magnesio.

La ingestión de hidratos de carbono poco absorbibles o la malabsorción de hidratos de carbono provoca, por lo general, un pH fecal bajo por la fermentación bacteriana en el colon. Un pH fecal inferior a 6 es muy sospechoso de malabsorción de hidratos de carbono<sup>13,15</sup>. Una malabsorción más generalizada con pérdida fecal de aminoácidos y ácidos grasos, además de hidratos de carbono, puede producir un pH algo más alto (p. ej., 6-7,5). La malabsorción exclusiva de hidratos de carbono suele estar causada por ingestión de hidratos de carbono poco absorbibles como lactosa en una persona con deficiencia de lactasa. Otras causas frecuentes son la ingestión de edulcorantes artificiales (p. ej., sorbitol o manitol) o la ingestión excesiva de azúcares con una capacidad de absorción limitada (p. ej., fructosa)<sup>123</sup>. El uso terapéutico de inhibidores de la absorción de hidratos de carbono (p. ej., acarbosa) puede causar también malabsorción de hidratos de carbono<sup>124</sup>. Dado que la fermentación produce no solo ácidos grasos de cadena corta que acidifican las heces, sino también dióxido de carbono e hidrógeno, la presencia de gas y meteorismo es un signo clínico de malabsorción de hidratos de carbono. No obstante, estos síntomas son bastante inespecíficos (v. caps. 17, 102 y 104)<sup>125</sup>.

Cuando el cuadro clínico o el análisis de las heces apuntan a una malabsorción de hidratos de carbono, una revisión cuidadosa de la dieta del paciente puede indicar la causa probable. Los FODMAP, como fructosa, lactosa, fructanos y polioles, presentes en muchos

**CUADRO 16.9** Enfoque diagnóstico del paciente con diarrea inflamatoria crónica**EXCLUSIÓN DE ENFERMEDAD ESTRUCTURAL**

TC o RM de abdomen o pelvis.  
 Sigmoidoscopia o colonoscopia con biopsias de la mucosa.  
 Enteroscopia con biopsias de la mucosa.

**EXCLUSIÓN DE TUBERCULOSIS, PARÁSITOS Y VIRUS**

alimentos y absorbidos incompletamente por muchas personas se han visto implicados en la génesis de síntomas en muchos pacientes con SII<sup>126</sup>. Se pueden usar las pruebas de hidrógeno en el aliento para implicar a hidratos de carbono específicos<sup>127,128</sup>. En estas pruebas, el paciente en ayunas ingiere una dosis fija del hidrato de carbono disuelto en agua y se analiza el contenido en hidrógeno del aliento en situación basal y con intervalos a lo largo de varias horas. Dado que el hidrógeno no es un producto normal del metabolismo humano, cualquier aumento de su concentración en el aliento se debe a fermentación bacteriana e indica que el hidrato de carbono no absorbido ha llegado a una zona con concentraciones elevadas de bacterias intraluminales, por lo general el colon. La prueba del hidrógeno en el aliento se ha adaptado para detectar PBID con el uso de glucosa, un sustrato que en condiciones normales debe ser absorbido por completo antes de alcanzar el colon<sup>127,128</sup>. También se ha empleado para detectar PBID la lactulosa, un disacárido no absorbible, pero fermentable con facilidad; sin embargo, resulta problemático debido a la amplia variabilidad del tiempo de tránsito intestinal<sup>128</sup>. La lactulosa puede emplearse como sustrato para determinar el tiempo de tránsito oral-cecal. Para la mayoría de los objetivos, la prueba del hidrógeno en el aliento proporciona una evidencia concluyente solo cuando la probabilidad previa a la prueba de un diagnóstico particular es elevada (v. cap. 104). Una vez propuesta una etiología específica de la diarrea osmótica, una prueba terapéutica de eliminación de la dieta puede confirmar el diagnóstico.

**Diarrea inflamatoria crónica**

Los pacientes con diarrea crónica y leucocitos o sangre en las heces presentan una diarrea inflamatoria. Estas características indican una alteración e inflamación de la mucosa. Las posibilidades diagnósticas son EII, infecciones, enterocolitis pseudomembranosa, isquemia mesentérica, enteritis por radiación y neoplasias. También hay que tener en cuenta estos trastornos en el diagnóstico diferencial de la diarrea secretora porque pueden producir una diarrea secretora sin marcadores de inflamación en las heces (v. caps. 41, 110-115, 118, 119 y 125-127).

Hay que realizar una colonoscopia para buscar inicialmente alteraciones histológicas y estructurales (cuadro 16.9). Hay que obtener muestras de biopsia del colon para facilitar un diagnóstico correcto. La enterografía por TC o RM, la endoscopia con cápsula y la enteroscopia profunda pueden ser útiles para evaluar a pacientes con diarrea inflamatoria crónica.

La infección puede causar una diarrea inflamatoria crónica o empeorar una diarrea inflamatoria previa causada por CU o enfermedad de Crohn. Los patógenos más probables como causa de diarrea inflamatoria crónica son *C. difficile*, CMV, *Entamoeba histolytica*, género *Yersinia* y *Mycobacterium tuberculosis*; *C. difficile* y citomegalovirus son conocidos por causar exacerbación de la EII (v. caps. 110-115)<sup>129</sup>. Además de biopsias, hay que realizar cultivos y pruebas independientes de cultivo apropiadas para descartar estas infecciones.

**Diarrea grasa crónica**

La esteatorrea implica una alteración de la solubilización, digestión o absorción de las grasas en el intestino delgado. La evaluación de la diarrea grasa crónica va dirigida a distinguir la maldigestión (fragmentación luminal inadecuada de los triglicéridos) de la malabsorción (transporte mucoso inadecuado de los productos de la digestión) (v. cap. 104).

**CUADRO 16.10** Enfoque diagnóstico del paciente con diarrea grasa crónica**EXCLUSIÓN DE ENFERMEDAD ESTRUCTURAL**

TC o RM de abdomen y pelvis.  
Biopsia de intestino delgado y aspirado para cultivo cuantitativo.

**EXCLUSIÓN DE INSUFICIENCIA PANCREÁTICA EXOCRINA**

Prueba empírica de tratamiento restitutivo de enzimas pancreáticas.  
Concentración fecal de elastasa o quimotripsina.  
Prueba de la secretina.

**EXCLUSIÓN DE DEFICIENCIA DE ÁCIDOS BILIARES DUODENALES**

Intento empírico de tratamiento restitutivo de ácidos biliares.  
Aspirado duodenal posprandial para determinar la concentración de ácidos biliares.

Las causas principales de maldigestión son la insuficiencia exocrina pancreática (p. ej., pancreatitis crónica) y la ausencia de bilis (p. ej., CBP avanzada). Las enfermedades de la mucosa (p. ej., enfermedad celiaca) son las causas más frecuentes de malabsorción. La magnitud absoluta de la esteatorrea y la concentración fecal de grasa (gramos de grasa/100 g de heces) aportan información sobre la causa de la esteatorrea<sup>130</sup>. El grado de esteatorrea tiende a ser más pronunciado en la maldigestión, como en la insuficiencia pancreática (a menudo >30 g de grasa/día), que en las enfermedades de la mucosa por la mayor alteración de la asimilación de las grasas. La concentración fecal de grasa tiende a ser mayor con la maldigestión que con las enfermedades mucosas, porque en la enfermedad mucosa la absorción de líquidos y electrolitos puede ser defectuosa y el contenido graso de las heces se diluye por el agua no absorbida. Además, la digestión de grasas suele estar indemne en los trastornos de la mucosa, de modo que los triglicéridos se hidrolizan a ácidos grasos que pueden inhibir la absorción de electrolitos y agua en el colon, diluyendo aún más el contenido graso de las heces<sup>71</sup>. Por el contrario, la hidrólisis de triglicéridos está reducida en la maldigestión y no provoca la inhibición mediada por ácidos grasos del transporte de líquidos y electrolitos en el colon, así que en la maldigestión la grasa no absorbida se dispersa en un volumen fecal más pequeño y, por tanto, está más concentrada. Una concentración de grasa en las heces superior a 9,5 g/100 g en un paciente con sospecha de maldigestión apunta sobremedida a una causa biliar o pancreática de la esteatorrea.

La evaluación adicional de los pacientes con diarrea grasa crónica es relativamente sencilla (cuadro 16.10). El primer paso consiste en buscar un problema estructural del intestino delgado o el páncreas. La evaluación puede incluir radiografía del intestino delgado o endoscopia con biopsia de intestino delgado, TC y CPRM. Cuando se realiza una biopsia de intestino delgado, hay que aspirar el contenido luminal y remitir una muestra para cultivo cuantitativo con el fin de descartar PBID. Puesto que la enfermedad celiaca es la causa más frecuente de enfermedad de la mucosa que produce malabsorción, hay que determinar los anticuerpos contra transglutaminasa tisular y el endomisio (v. caps. 104, 105 y 107)<sup>131,132</sup>.

Si no se descubren anomalías intestinales o en caso de detectar indicios radiográficos de pancreatitis crónicas, hay que considerar insuficiencia pancreática exocrina<sup>133</sup>. Las pruebas disponibles para la función pancreática exocrina tienen limitaciones (v. caps. 56 y 59). La prueba de estimulación de la secretina, en la que se emplea secretina exógena para estimular el páncreas y medir la excreción de bicarbonato mediante aspiración del contenido duodenal, es la prueba más avalada por el paso del tiempo, pero se realiza pocas veces por su complejidad<sup>134</sup>. Se ha intentado combinar la prueba de estimulación de secretina con CPRE, pero esta modificación no ha sido adoptada de forma generalizada<sup>135</sup>. Se ha defendido la determinación de la concentración de enzimas pancreáticas en heces como prueba de cribado más sencilla para la insuficiencia pancreática exocrina. La determinación directa de la actividad quimotripsina en heces tiene poca sensibilidad y especificidad en pacientes con diarrea crónica<sup>136</sup>. La determinación

de la elastasa fecal solo tiene una fiabilidad algo mayor<sup>137</sup>. En realidad, la mejor forma de determinar la insuficiencia pancreática exocrina puede ser una prueba terapéutica de suplementación con enzimas pancreáticas. Si se realiza esta prueba, hay que prescribir dosis altas de enzimas y para evaluar la respuesta debe monitorizarse algún parámetro objetivo, como la excreción de grasa fecal o la ganancia de peso (v. cap. 59)<sup>133,138</sup>.

La solubilización inadecuada por las sales biliares de la grasa dietética puede inferirse, por lo general, a partir de la anamnesis o de la exploración física (p. ej., ictericia colestásica, resección ileal, fístula enterocólica conocida). Si es necesaria una comprobación del mecanismo, el análisis de un aspirado duodenal posprandial puede demostrar una menor concentración de ácidos biliares conjugados. Es posible que esta prueba solo pueda hacerse en centros especializados y un intento terapéutico con ácidos conjugados exógenos («bilis de buey») sería entonces el mejor modo de llegar al diagnóstico. Los suplementos de ácidos biliares reducen la esteatorrea y a menudo pueden mejorar el estado nutricional del paciente sin empeorar la diarrea<sup>139</sup>.

**TRATAMIENTO**

El tratamiento más importante de la diarrea es asegurarse de que se ha reponido el déficit de líquidos y electrolitos con líquidos intravenosos o con un tratamiento de rehidratación oral. Aunque la rehidratación oral es una opción terapéutica cómoda y barata en las naciones industrializadas, su mayor impacto ha sido reducir la morbimortalidad del cólera y otras diarreas infecciosas en países menos desarrollados<sup>140</sup>. Puesto que la absorción de nutrientes favorece la absorción de sodio y líquido en el yeyuno incluso cuando otras formas de absorción de sodio están alteradas, las soluciones salinas ingeridas que contienen glucosa, aminoácidos o nutrientes más complejos que puedan hidrolizarse en el borde en cepillo o dentro de la luz se absorberán fácilmente. Si bien las primeras soluciones de rehidratación oral usaban glucosa para acelerar la absorción de sodio en el yeyuno, actualmente se cree que son mejores las soluciones de rehidratación oral hipoosmolares a base de almidón de maíz rico en amilosa (SRO-AMRA), que favorecen la producción de ácidos grasos de cadena corta y la absorción de líquido en el colon<sup>140</sup>. Aunque las soluciones de rehidratación oral aumentan la absorción de líquidos y electrolitos, no reducen el volumen de heces, por lo que es probable que el peso de las heces aumente con el uso de estas soluciones. El uso de soluciones de rehidratación oral debe evitarse en pacientes con vómitos frecuentes. La mayoría de las bebidas deportivas están pensadas para reponer pérdidas modestas de electrolitos por el sudor y no contienen sodio suficiente para reponer las pérdidas provocadas por una diarrea. Pueden utilizarse estas soluciones si se emplean al mismo tiempo otras fuentes de sodio y nutrientes absorbibles (p. ej., galletas saladas). Los productos de la marca Pedialyte tienen 2-3 veces más sodio (45 o 60 mmol/l), pero, pese a todo, contienen menos sodio que las soluciones de rehidratación oral clásicas (90 mmol/l). Se venden soluciones que se aproximan más a la solución de rehidratación oral recomendada por la Organización Mundial de la Salud o soluciones de rehidratación basadas en cereales (p. ej., Rehydralyte, Ceralyte 90).

**Diarrea aguda**

Los médicos indican a menudo un tratamiento empírico antibiótico porque la infección es una causa frecuente de diarrea aguda<sup>141</sup>. Si la prevalencia de infección bacteriana o por protozoos es alta en una comunidad o en una situación específica, el uso empírico de un antibiótico es lógico, como en el tratamiento de la diarrea del viajero con una fluoroquinolona o rifaximina (incluso sin evidencia bacteriológica de infección)<sup>88</sup>.

El tratamiento antibiótico empírico se emplea a menudo en los pacientes críticamente enfermos en espera de los resultados de los cultivos bacterianos, pero esta medida se ha puesto en cuestión. Los pacientes que desarrollan un síndrome hemolítico-urémico en respuesta a la infección por *E. coli* tienen más probabilidad de haber recibido tratamiento antibiótico empírico que aquellos que no lo desarrollan, aunque la aparición de este síndrome podría estar relacionada con el antibiótico específico y la dosis prescrita. Los expertos también desaconsejan el tratamiento antibiótico empírico de la salmonelosis a menos que haya fiebre entérica. En pacientes con diarrea persistente

TABLA 16.5 Tratamiento inespecífico de la diarrea crónica

Grupo farmacológico	Fármaco	Dosis*
Opioides (selectivos del receptor opioide $\mu$ )	Codeína	15-60 mg cuatro veces al día
	Difenoxilato	2,5-5 mg cuatro veces al día
	Loperamida	2-4 mg cuatro veces al día
	Morfina	2-20 mg cuatro veces al día
	Tintura de opio	2-20 gotas cuatro veces al día
Inhibidor de encefalinasa (efectos en el receptor opioide $\delta$ )	Racecadotril† (acetorfanol)	1,5 mg/kg tres veces al día
Agonista $\alpha_2$ -adrenérgico	Clonidina	0,1-0,3 mg tres veces al día
Análogo de la somatostatina	Octreotida	50-250 $\mu$ g tres veces al día (s.c.)
Resina secuestradora de ácidos biliares	Colestiramina	4 g de una a cuatro veces al día
	Colesevelam	1,875 g dos veces al día
	Colestipol	4 g de una a cuatro veces al día
Suplementos de fibra	Polcarbófilo de calcio	5-10 g a diario
	Psilio	10-20 g a diario

\*Por vía oral salvo que se indique otra cosa.

†Aún no está aprobado en EE. UU.

(duración >1 semana), en ocasiones se plantea un ciclo empírico de metronidazol o nitazoxanida para una posible infección por protozoos (v. caps. 110 y 113). Los análisis de PCR múltiple pueden eliminar la necesidad de un tratamiento antimicrobiano no guiado porque permiten identificar patógenos específicos en un plazo de horas en lugar de días.

Los fármacos antidiarreicos inespecíficos pueden reducir la frecuencia de las deposiciones, el peso de las heces y los síntomas coexistentes como los cólicos abdominales (tabla 16.5). Con frecuencia se prescriben opioides como loperamida o difenoxilato con atropina<sup>142</sup>. La posibilidad de ralentización de la depuración de patógenos del intestino con estos fármacos antiperistálticos no se ha confirmado. Algunos pacientes han abusado de los antidiarreicos opiáceos y solo debería ser necesaria una cantidad pequeña para corregir una diarrea aguda. Los fármacos intraluminales, como subsalicilato de bismuto, y los adsorbentes (p. ej., caolina) ayudan también a reducir la fluidez de los movimientos intestinales. El racecadotril, un fármaco que inhibe la encefalinasa y así aumenta los efectos de los opioides endógenos sobre el receptor opioide  $\mu$ , está disponible para el tratamiento de la diarrea aguda en algunos países<sup>143</sup>.

## Diarrea crónica

Este tratamiento se emplea en pacientes con diarrea crónica en las tres circunstancias siguientes: 1) como tratamiento temporizador o inicial antes de las pruebas diagnósticas; 2) tras el fracaso de las pruebas diagnósticas para confirmar un diagnóstico, y 3) cuando se establece un diagnóstico, pero no existe tratamiento específico o el tratamiento específico no logra la curación. Por lo general, el tratamiento antibiótico empírico es menos útil en la diarrea crónica que en la aguda porque hay menos probabilidades de que la causa sea una infección. Aunque algunos médicos emplean un tratamiento empírico de prueba con metronidazol o una fluoroquinolona antes de realizar a un paciente una batería amplia de técnicas diagnósticas, este planteamiento no está avalado por los resultados, por lo que no es recomendable.

En el contexto clínico apropiado, los tratamientos de prueba de reposición enzimática pancreática y suplementación de ácidos biliares

conjugados en pacientes con esteatorrea injustificada pueden resultar diagnósticos y terapéuticos (v. anteriormente). Por el contrario, cuando se emplean suplementos de enzimas pancreáticas o de resinas captadoras de ácidos biliares de forma empírica en la denominada diarrea crónica idiopática, no suelen obtenerse resultados satisfactorios (v. más adelante).

En ocasiones es necesario un tratamiento sintomático con un opioide en los pacientes con diarrea crónica porque no existe tratamiento específico<sup>142</sup>. A menudo se prueba con loperamida (hasta 4 mg 4 veces al día), aunque es posible que no sea suficientemente potente en algunos pacientes. En el tratamiento de los pacientes con diarrea crónica están infratrazados los opioides más potentes, como codeína, morfina u opio, en gran parte por miedo a la adicción. De hecho, pocas veces se produce adicción en estos pacientes, en especial si se toman algunas medidas. La primera es que el paciente debe ser informado sobre el potencial de adicción de la medicación y ser alertado contra un incremento de la dosis sin consultar al médico. La segunda es que la dosis inicial debe ser baja y debe aumentarse poco a poco hasta alcanzar una dosis efectiva. La tercera es que el uso de opioides debe monitorizarse de cerca y no debe renovarse la receta hasta que haya transcurrido un intervalo apropiado según el uso previsto. Puesto que no se produce tolerancia a los efectos digestivos de los opioides, la dosis necesaria para controlar la diarrea se debería mantener estable a lo largo del tiempo; las solicitudes frecuentes de que se aumente la dosis pueden indicar abuso.

Otros compuestos usados en ocasiones como antidiarreicos inespecíficos son la octreotida y la clonidina. La octreotida, un análogo de la somatostatina, ha demostrado que mejora la diarrea en pacientes con síndrome carcinoide y otras endocrinopatías, síndrome de vaciamiento gástrico acelerado, diarrea secundaria a quimioterapia y sida<sup>144</sup>. El beneficio en otras enfermedades diarreicas no está tan claro. La clonidina, un fármaco  $\alpha$ -adrenérgico con efectos sobre la motilidad y el transporte intestinal, podría tener una aplicación especial en la diarrea diabética, pero sus efectos hipotensores limitan su utilidad en muchos pacientes con diarrea. El crofélemo, un compuesto aprobado por la FDA para la diarrea no infecciosa en pacientes con sida en tratamiento antirretroviral, inhibe dos canales del cloro de los enterocitos, el CFTR y el canal del cloro activado por calcio, y así reduce la secreción de cloro (v. cap. 35)<sup>145</sup>. Aún está por determinar si este fármaco será útil en otros tipos de diarrea secretora.

El interés por el uso de los probióticos como tratamiento inespecífico de la diarrea ha ido creciendo, pero los indicios de su eficacia continúan siendo limitados<sup>146</sup>. Cuando se aplican en situaciones especiales, como la diarrea del viajero, la diarrea asociada a antibióticos y la diarrea del lactante, es posible que estas sustancias alteren la microbiota intestinal, estimulen la inmunidad local y aceleren la resolución de la diarrea<sup>147,148</sup>. Los remedios herbales para la diarrea contienen berberina (hidrastis, baya de espino), que parece estimular la absorción de líquido y electrolitos, y maranta, de mecanismo desconocido<sup>149,150</sup>.

Las sustancias modificadoras de las heces, como el psilio, alteran la consistencia de las heces, pero no reducen su peso<sup>151,152</sup>. Pueden ser de utilidad en pacientes con incontinencia fecal concomitante y en algunos pacientes con un peso de las heces bajo (v. anteriormente). El cambio de heces líquidas a heces semiformadas puede ser suficiente para mejorar los síntomas. Además, la pectina puede retrasar el tránsito por la zona proximal del intestino y aumentar la viscosidad luminal, actuando así como tratamiento empírico complementario. Los suplementos de calcio con 1-2 g de calcio elemental al día pueden ser un tratamiento sencillo y eficaz en algunos pacientes; no se ha definido bien el mecanismo de este efecto.

## ALGUNOS SÍNDROMES DIARREICOS

### Síndrome del intestino irritable y diarrea funcional

Sin duda, el diagnóstico más frecuente en pacientes con diarrea crónica es SII, aunque solo una parte de los pacientes con diarrea crónica cumple en realidad los criterios para el diagnóstico de SII en el que el dolor abdominal es el rasgo central (v. cap. 122)<sup>89</sup>. Estos criterios identifican a los pacientes que tienen poca probabilidad de presentar problemas estructurales como causa de sus síntomas, como EII o cáncer. Estudios en animales y seres humanos sugieren que la autoinmunidad inducida

TABLA 16.6 Diagnóstico diferencial del SII con diarrea (SII-D)

Diagnóstico	Prevalencia estimada en el SII-D (%)	Estrategia diagnóstica
Intolerancia alimentaria	20-67	Diario de alimentación y síntomas → dieta de exclusión
SII postinfeccioso	28-58	Análisis de anticuerpos antitoxina distensora citoletal B y antivinculina
PBID	23-45	Cultivo cuantitativo de aspirado del intestino delgado, análisis del hidrógeno en el aliento; ensayo de tratamiento antibiótico
Malabsorción de ácidos biliares	10-40	Análisis de retención de $^{75}\text{SeHCAT}$ , C4 o FGF19; ensayo de fijador de ácidos biliares
Colitis microscópica	5-10	Biopsias de colon (proximales al recto)
Enfermedad celíaca	0,4-4	Anticuerpos IgA contra la transglutaminasa tisular y anticuerpos IgA totales; biopsia duodenal
Insuficiencia pancreática exocrina	Desconocida	Concentración de elastasa fecal 1; ensayo de reemplazo de enzimas pancreáticas
Tránsito intestinal rápido o lento	Desconocida	Estudio de tránsito con gammagrafía o cápsula

C4, 7 $\alpha$ -hidroxi-4-colesten-3-ona; FGF19, factor de crecimiento de fibroblastos 19; IgA, inmunoglobulina A;  $^{75}\text{SeHCAT}$ , ácido homotaurocólico marcado con  $^{75}\text{selenio}$ .

Tomado de Schiller LR. Evaluation of chronic diarrhea and irritable bowel syndrome with diarrhea in adults in the era of precision medicine. Am J Gastroenterol 2018;113:660-9.

por la enteritis bacteriana toxigénica puede desencadenar la aparición de SII con diarrea en algunas personas y ha llevado a la creación de una prueba diagnóstica para obtener datos de esta exposición<sup>153-155</sup>. A medida que han mejorado las pruebas diagnósticas, se han hecho más evidentes los problemas fundamentales que causan diarrea en los pacientes con SII, lo que ha permitido que los médicos actúen de una manera más precisa sobre los mecanismos de la diarrea (tabla 16.6)<sup>102</sup>. Cuando los pacientes con SII no responden al tratamiento inespecífico y los cambios del estilo de vida, los médicos deben plantearse estos diagnósticos y continuar con un estudio diagnóstico adicional o con ensayos empíricos de tratamiento dirigidos a estos mecanismos.

Ya no se debe considerar que la diarrea indolora sea un tipo de SII. El comité de consenso de Roma IV ha definido la *diarrea funcional* como «heces sueltas o acuosas, sin dolor abdominal predominante ni meteorismo molesto, que aparece en más del 25% de las deposiciones» durante los 3 meses previos, con inicio de los síntomas, al menos, 6 meses antes del diagnóstico<sup>89</sup>. En muchos pacientes con diarrea crónica no se podrá definir fácilmente una causa de la diarrea en la primera consulta y se podría considerar que tienen «diarrea funcional». Los médicos no deben establecer este diagnóstico sin explorar todo el diagnóstico diferencial de la diarrea crónica, particularmente las enfermedades no estructurales que pueden causar diarrea episódica y variable, como intolerancias alimentarias, PBID y diarrea por ácidos biliares. En la mayor parte de los casos se puede establecer un diagnóstico específico<sup>102</sup>. También se debe distinguir la diarrea funcional de la diarrea secretora idiopática, que tiene un inicio súbito (v. más adelante).

### Diarrea inducida por alimentos

Los hidratos de carbono poco absorbibles se relacionan con frecuencia con diarrea, muy probablemente debido a la retención osmótica de líquido en el intestino y a la producción de gas por la fermentación bacteriana<sup>15</sup>. En consecuencia, la flatulencia y el meteorismo son importantes indicios que sugieren malabsorción de hidratos de carbono (v. cap. 17). Debido a la frecuencia de la carencia adquirida de lactasa, la lactosa es una causa frecuente de diarrea inducida por la alimentación<sup>15,18</sup>. La fructosa se absorbe mediante difusión facilitada con capacidad limitada<sup>156</sup>. Aunque puede ser difícil superar la capacidad de absorción con los alimentos naturales, el consumo de alimentos procesados que contienen sirope de maíz rico en fructosa hace que sea más fácil superar la capacidad de absorción del intestino<sup>157,158</sup>. La malabsorción de alditos también puede causar diarrea: el sorbitol, el manitol y el xilitol son edulcorantes no nutritivos poco absorbibles presentes en elementos como la goma de mascar y los caramelos «sin azúcar», y pueden causar diarrea cuando se ingieren en cantidades excesivas<sup>159</sup>. Los hidratos de carbono poco absorbibles aparecen en diversos alimentos naturales. Investigadores australianos han medido

las concentraciones de hidratos de carbono poco absorbibles en los alimentos y han elaborado la dieta baja en FODMAP (v. anteriormente) para reducir al mínimo la ingestión de estas sustancias<sup>126</sup>. En un ensayo aleatorizado, una dieta baja en FODMAP aplicada por dietistas alivió los síntomas intestinales en el 75% de los pacientes con SII (v. cap. 122)<sup>160</sup>. Una vez que se ha obtenido un efecto beneficioso, se puede simplificar la alimentación. Algunos pacientes con diarrea crónica y sin otros datos de enfermedad celíaca parecen mejorar con una alimentación sin gluten<sup>161</sup>. No se ha definido el mecanismo de la diarrea en estos pacientes y hacen falta estudios adicionales. La mejoría de los síntomas al retirar el gluten podría deberse a la eliminación de un alérgeno relacionado con el trigo o a la disminución casual de la ingestión de fructanos (los fructanos son hidratos de carbono poco absorbibles presentes en el trigo)<sup>162</sup>. No está claro si se debería probar una dieta sin gluten en los pacientes con diarrea que no tienen enfermedad celíaca (v. cap. 107)<sup>163</sup>. También es importante estimar la cantidad de cafeína que se consume en el café y las bebidas energéticas, que puede ser una causa frecuente de diarrea inducida por los alimentos<sup>164</sup>.

Se ha implicado a los alimentos grasos y fritos en la patogenia de la diarrea acuosa en algunos pacientes<sup>86</sup>. Paradójicamente, algunos alimentos con el máximo contenido de grasa, como los helados, raras veces están implicados en la intolerancia a los alimentos grasos. Aunque la malabsorción de grasas puede estimular la secreción colónica y causar diarrea, parece que la grasa puede precipitar los síntomas sin una esteatorrea demostrable, tal vez debido a la estimulación del reflejo gastrocólico.

Las alergias alimentarias son reacciones de mecanismo inmunitario que pueden causar diarrea y otros síntomas, y parece que son menos frecuentes que las intolerancias alimentarias no alérgicas (v. cap. 10)<sup>165</sup>. En estudios epidemiológicos se ha observado que el 1-2% de los adultos tiene una alergia alimentaria confirmada; la frecuencia en los niños es mayor. Hay algunos alimentos que desencadenan con más frecuencia las reacciones alérgicas: leche de vaca, huevos, cacahuetes, frutos secos de árbol, soja, trigo, pescado y marisco. En varios estudios se ha relacionado a los plátanos, los aguacates, las avellanas y los kiwis con un síndrome de alergia al látex-alimentos. Las picaduras de garrapatas se han asociado a la aparición de alergia a los hidratos de carbono que se encuentran en la carne de los mamíferos. Aunque en los adultos son poco habituales las alergias alimentarias verdaderas, se deben sospechar cuando estén presentes otras manifestaciones alérgicas, como los habones.

### Colitis microscópica

La colitis microscópica comprende dos entidades: colitis colágena y colitis linfocítica. Estos trastornos se definen como síndromes de diarrea acuosa caracterizados por un aspecto normal en la colonoscopia

y alteraciones histológicas de inflamación linfocítica y plasmocítica en la lámina propia y linfocitosis intraepitelial, con engrosamiento o no de la lámina de colágeno subepitelial (v. cap. 128)<sup>165,166</sup>. Un estudio epidemiológico basado en la población en Suecia demostró que la incidencia anual de colitis microscópica es similar a la de la enfermedad de Crohn y fue el diagnóstico alcanzado en el 10% de los pacientes con diarrea crónica no sanguinolenta<sup>167</sup>. La obtención de un número suficiente (6-10) de biopsias de mucosa colónica de aspecto normal en pacientes con diarrea acuosa crónica es de gran importancia para el diagnóstico.

La causa (o causas) de la colitis microscópica continúa siendo desconocida. Es más frecuente en mujeres de mediana edad y a menudo se asocia a enfermedades autoinmunitarias, como artritis e hipotiroidismo. Es frecuente el antecedente de tabaquismo y uso de AINE<sup>168,169</sup>. Se ha asociado la colitis microscópica con otros muchos fármacos, como IBP, estatinas e inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina, aunque estas asociaciones son controvertidas<sup>169</sup>. Más fascinante es la estrecha conexión de la colitis linfocítica y colágena con el HLA DQ2 y el HLA-DQ1,3 (incluidos los subtipos de HLA-DQ1,3, HLA-DQ1,7, HLA-DQ1,8 y HLA-DQ1,9), igual que la enfermedad celiaca, lo que hace sospechar la posibilidad de que participen mecanismos inmunitarios similares en la patogenia de la colitis microscópica y de la enfermedad celiaca<sup>170</sup>. De hecho, la colitis microscópica se ha asociado con enfermedad celiaca y puede ser una causa de la diarrea persistente en pacientes con enfermedad celiaca que son tratados con dieta sin gluten<sup>171</sup>. No obstante, es casi seguro que el gluten no es el antígeno responsable de la colitis microscópica porque muchos pacientes con enfermedad celiaca continúan presentando evidencia histológica de colitis linfocítica a pesar de una dieta sin gluten y porque la retirada del gluten de la dieta no es eficaz en otros pacientes con colitis microscópica<sup>172</sup>. Los antígenos bacterianos en la luz del colon, más que los antígenos de la dieta, pueden tener implicaciones patogénicas en la colitis microscópica. Los estudios inmunológicos de los linfocitos de la mucosa muestran similitudes y diferencias entre la colitis linfocítica y la colitis colágena, que pueden relacionarse con los diferentes mecanismos desencadenantes<sup>173</sup>.

Sea cual sea la causa, la inflamación mucosa es responsable de la diarrea en la colitis microscópica. Estudios de perfusión colónica han demostrado que la absorción de agua y sal está alterada en la colitis linfocítica y en la colitis colágena<sup>174</sup>. Estudios *in vitro* con muestras de colon humano han demostrado una disminución de la absorción de cloruro sódico acompañado de cambios en la difusión y en la función de las uniones herméticas<sup>175</sup>. La absorción de agua en el colon tiene una correlación inversa con la celularidad de la lámina propia, pero no con el grosor de la lámina de colágeno. Sin embargo, no se aprecia con frecuencia secreción neta de agua y sal por el colon. En general, un volumen de heces entre 500 y 1.000 g/24 h es compatible con una absorción de líquido escasa o nula en el colon. La malabsorción de ácidos biliares puede estar implicada también en la patogenia de la diarrea en este trastorno<sup>176</sup>.

Una directriz sobre el tratamiento médico de la colitis microscópica ha concluido que la budesónida tiene los mejores indicios de eficacia<sup>177</sup>. Otros compuestos menos establecidos para el tratamiento de la colitis microscópica son subsalicilato de bismuto, mesalamina y prednisona. En casos refractarios se recomiendan inmunodepresores, como la azatioprina<sup>178</sup>. La colitis microscópica remite en la mayoría de los pacientes con el tiempo, aunque es frecuente que haya recurrencias. El tratamiento sintomático con un antidiarreico puede ser una opción apropiada en algunos pacientes. Los secuestradores de ácidos biliares también pueden mejorar la diarrea en pacientes con este trastorno<sup>176</sup>.

### Diarrea posquirúrgica

Las intervenciones quirúrgicas en el aparato digestivo y en la vía biliar producen cambios en la función intestinal que pueden causar diarrea. Aunque en la actualidad la cirugía de la úlcera péptica (UP) es mucho menos frecuente que en el pasado, otras operaciones que se realizan continúan provocando diarrea como complicación.

#### Diarrea tras cirugía gástrica

Durante muchos años, el tratamiento de la UP era quirúrgico mediante vagotomía y piloroplastia o antrectomía (v. cap. 53). La introducción

de la vagotomía supraseductiva en los años ochenta del siglo XX redujo la frecuencia de diarrea postoperatoria. Las técnicas más tradicionales siguen empleándose para la úlcera obstructiva o maligna. Además, la cirugía de derivación gástrica para el tratamiento de la obesidad ha aumentado de forma notable (v. cap. 8). Esta operación y otras cirugías bariátricas (como cirugía gástrica en manguito y derivación biliopancreática con cruce duodenal) se asocian con frecuencia a síntomas digestivos como diarrea<sup>179</sup>. La diarrea puede ser también una complicación de la cirugía antirreflujo laparoscópica, presumiblemente por vagotomía accidental (v. cap. 46)<sup>180</sup>.

El síndrome más frecuente tras cirugía gástrica es el *síndrome de evacuación rápida (dumping)*, caracterizado por rubefacción, hipotensión, diarrea e hipoglucemia posprandial (v. cap. 53). Este síndrome se debe a un vaciado gástrico no regulado, desplazamientos osmóticos y liberación rápida de hormonas peptídicas en el intestino<sup>181</sup> y el tratamiento apropiado es la modificación de la dieta, fármacos anti-diarréicos y octreotida (análogo de somatostatina)<sup>182</sup>. La cirugía gástrica puede favorecer también la PBID, un tránsito intestinal anormalmente rápido, la malabsorción de ácidos biliares y una insuficiencia pancreática exocrina como resultado de escasa estimulación de la secreción pancreática y/o mezclado inadecuado de las enzimas pancreáticas con el contenido intestinal.

#### Resección intestinal

La pérdida de superficie intestinal favorece la malabsorción de líquidos, electrolitos o nutrientes según el segmento intestinal reseñado. El intestino cuenta con un exceso de superficie de absorción para cargas normales de nutrientes. Aparece diarrea cuando la resección del intestino delgado deja un área insuficiente para la absorción normal, el denominado *síndrome del intestino corto* (v. cap. 106)<sup>183</sup>. La adaptación intestinal podría conducir a una mejor absorción de electrolitos con el tiempo, pero es incapaz de compensar defectos en funciones especializadas, como la capacidad de absorber sodio en contra de su gradiente electroquímico (v. cap. 101)<sup>34-36</sup>. La adaptación se puede acelerar por el uso de factores de crecimiento epiteliales, como la teduglutida<sup>184</sup>. Es posible que la resección ileal afecte, además, a la absorción de ácidos biliares conjugados y cause una secreción de líquidos y electrolitos mediada por ácidos biliares en el colon<sup>185</sup>. Se pueden emplear varias estrategias para corregir las deficiencias nutricionales y la disfunción intestinal en pacientes con síndrome del intestino corto (v. cap. 106).

#### Ileostomía

En condiciones normales llegan entre 1 y 1,5 l de líquido al colon desde el intestino delgado cada día. Una ileostomía extrae del cuerpo este líquido. La adaptación acaba por reducir el flujo en el intestino delgado a una media de 750 ml/día, siempre que el paciente conserve una longitud suficiente de intestino delgado funcional. Este exceso de pérdida diaria de líquido queda compensado, por lo general, por un aumento de la ingesta oral. Sin embargo, los pacientes con ileostomía toleran mal un aumento anormal de las pérdidas de líquido y en estas circunstancias tienen riesgo de deshidratación. Se habla de *diarrea por ileostomía* cuando las pérdidas de líquido son superiores a 1.000 ml/día (v. cap. 117)<sup>186</sup>.

Las causas de la diarrea por ileostomía son la estenosis del estoma, obstrucción parcial del intestino delgado, PBID, recidiva de la EII, recidiva del tumor proximal al estoma, diarrea por medicación e infección intraperitoneal. En la mayoría de los casos, no se identifica una etiología específica. Existen casos especiales, como los pacientes con una bolsa ileal para crear una ileostomía continente o anastomosis ileoanal tras colectomía por CU, en los que puede producirse una inflamación de la bolsa, la denominada *reservoiritis*, por proliferación bacteriana o por EII recurrente<sup>187</sup>. Este problema se corrige con un antibiótico como metronidazol, probióticos o un antiinflamatorio, como mesalamina.

La diarrea por ileostomía idiopática se trata con antidiarreicos, aunque pueden ser necesarias dosis altas de opioides potentes. Se usa octreotida si el control con opiáceos potentes no es óptimo. Si el volumen expulsado por la ileostomía supera los 2.000 ml/día, hay que administrar una solución de rehidratación oral suplementaria o líquidos intravenosos para evitar la deshidratación y para mantener una diuresis normal.

**CUADRO 16.11** Diarrea inducida por ácidos biliares**TIPO 1**

Disfunción/resección ileal (malabsorción de ácidos biliares secundarios).

**TIPO 2**

Idiopática (malabsorción de ácidos biliares primarios).

**TIPO 3**

Enfermedades misceláneas:

- Colitis microscópica.
- Enteritis por radiación.
- Pancreatitis crónica.
- PBID.
- Poscolecistectomía.
- Vagotomía, poscirugía gástrica.

**TIPO 4**

Defecto congénito del transporte:

- Transportador ileal de ácidos biliares/transportador apical de sales biliares dependiente de sodio.

**Diarrea inducida por ácidos biliares**

Los dihidroxiácidos biliares, como los ácidos quenodesoxicólico y desoxicólico, hacen que el colon segregue líquido y electrolitos, y pueden estimular el tránsito colónico si llegan hasta el colon con concentraciones suficientes (3-5 mmol/l)<sup>188</sup>. La diarrea inducida por ácidos biliares (DIAB) puede producirse en cuatro situaciones, como se muestra en el cuadro 16.11.

La DIAB de tipo 1 es la causa mejor definida y conocida. La disfunción ileal, que puede ser secundaria a resección quirúrgica o enfermedad inflamatoria del íleon (p. ej., enfermedad de Crohn), interrumpe la circulación enterohepática, lo que lleva a un aumento en la síntesis de ácidos biliares por el hígado y a una mayor llegada de ácidos biliares al colon, lo que a su vez incrementa la secreción de líquido por el colon y acelera el tránsito por el colon<sup>185</sup>.

La DIAB de tipo 2 es idiopática. En varios estudios se ha sugerido que puede ser la causa de la diarrea hasta en el 30% de los pacientes con SII con predominio de diarrea y/o con diarrea funcional (v. más arriba y cap. 122). Parece relacionarse con trastornos en la regulación de la síntesis de ácidos biliares por una reducción de la concentración del factor de crecimiento de fibroblastos 19 (FGF19), un represor de la síntesis hepática de ácidos biliares que es segregado normalmente por las células epiteliales del íleon en respuesta a la absorción de los ácidos biliares. Esto lleva a una expansión del reservorio de ácidos biliares que supera la capacidad de absorción del íleon, lo que hace que lleguen más ácidos biliares al colon y aumenta la secreción y el tránsito colónicos<sup>189</sup>.

El DIAB de tipo 3 es un grupo misceláneo de enfermedades diarreicas que se han atribuido a la malabsorción de ácidos biliares, aunque los mecanismos son algo oscuros. El cuadro que tiene más importancia clínica es la *diarrea poscolecistectomía*, que puede producirse hasta en el 20% de los pacientes a los que se ha realizado cirugía de la vesícula biliar (v. cap. 66)<sup>190,191</sup>. La diarrea generalmente comienza poco después de la colecistectomía, aunque el inicio puede ser tardío. La diarrea poscolecistectomía se ha atribuido a cambios en el ciclo enterohepático de los ácidos biliares, pero los indicios a favor de este mecanismo son limitados. Cuando se extirpa la vesícula, ya no hay ningún depósito extraintestinal de ácidos biliares y una proporción sustancial de la reserva de ácidos biliares permanece dentro del intestino delgado en todo momento. Cada 90 min durante el ayuno, el complejo mioeléctrico migratorio atraviesa el intestino delgado y barre el contenido intestinal, incluyendo el reservorio residente de ácidos biliares, que pasan por el íleon terminal y llegan al colon, y de esta forma estimulan la secreción y aceleran el tránsito (v. cap. 64). Algunos estudios, aunque no todos ellos, han confirmado un aumento de la excreción fecal de ácidos biliares en pacientes con diarrea poscolecistectomía. El mejor tratamiento de la diarrea poscolecistectomía son los fármacos

fijadores de ácidos biliares (p. ej., colestiramina) tomados al acostarse y quizá también en otros momentos del día. Los antidiarreicos opiáceos también pueden ser útiles en casos refractarios.

La DIAB de tipo 4, un defecto congénito del transportador apical de sales biliares en el íleon, es una causa extremadamente infrecuente de diarrea neonatal<sup>192</sup>.

El diagnóstico clínico de la DIAB por ácidos biliares resulta problemático. En Gran Bretaña y en algunos otros países, la retención de un ácido biliar radiomarcado administrado por vía oral (ácido homotaurocólico marcado con <sup>75</sup>selenio o <sup>75</sup>SeHCAT) mediante gammagrafía corporal total para valorar la malabsorción de ácidos biliares<sup>193</sup>. Si se emplean criterios diagnósticos estrictos (<5% de retención al cabo de 1 semana), la prueba predice la respuesta a los fármacos quelantes de ácidos biliares<sup>7</sup>. Esta prueba no es tan fiable si se emplean criterios menos estrictos; es posible que la propia diarrea haga que la prueba resulte anómala<sup>194</sup>. Esta prueba no está disponible en EE. UU.

La medición directa de la excreción fecal de ácidos biliares en una muestra de heces recogida durante 48-72 horas se realiza en algunos centros de investigación, pero no está disponible de forma generalizada. Es interesante el hecho de que parece haber un aumento de los ácidos biliares en la DIAB, lo que sugiere que hay menos desconjugación bacteriana de los ácidos biliares endógenos, tal vez en relación con el rápido tránsito en el colon<sup>195</sup>. No está claro si el aumento de la excreción fecal de ácidos biliares predice de forma exacta la respuesta a los fármacos fijadores de ácidos biliares en los pacientes que tienen diarrea crónica<sup>196</sup>.

Se pueden obtener datos que confirmen el diagnóstico de DIAB midiendo la concentración de C4 (7 $\alpha$ -hidroxi-4-colesten-3-ona) en el suero<sup>197</sup>. La C4 es un producto intermediario en la síntesis de ácidos biliares y su concentración sérica se correlaciona con la velocidad global de la síntesis de ácidos biliares. Si la síntesis de ácidos biliares aumenta porque se pierde por el colon un exceso de ácidos biliares o porque la síntesis está desreprimida, la concentración sérica de C4 está elevada. Esta prueba está disponible en sistemas comerciales, pero se desconoce su capacidad de predecir la respuesta a los fijadores de ácidos biliares. Los médicos podrán disponer en el futuro de la medición del EGF19 (que estaría reducido en los pacientes con DIAB).

En la mayor parte de las situaciones clínicas, un ensayo empírico de una resina fijadora de ácidos biliares puede ser la mejor forma de establecer el diagnóstico de DIAB. La dosis y el momento de administración pueden tener una importancia fundamental, aunque es necesaria su evaluación científica. Se dispone de colestiramina, colestipol y colesvelam, que tienen diferentes perfiles de eficacia y tolerancia, y puede ser necesario probarlos de manera secuencial<sup>198-200</sup>. Al contrario del uso de fijadores de ácidos biliares en la hipercolesterolemia, situación en la que la fijación de ácidos biliares se debe producir en el intestino delgado proximal, cuando los ácidos biliares están presentes en el periodo posprandial, en la DIAB la fijación de los ácidos biliares debe tener lugar en el colon, por lo que es lógico administrar estos fármacos al acostarse y alejados de las comidas. La respuesta clínica sugiere que puede ser importante la DIAB. Sin embargo, puesto que estos fármacos también se pueden unir a toxinas o pueden tener otras acciones, se debe tener en consideración la posibilidad de que haya un efecto inespecífico.

**Diarrea en pacientes hospitalizados**

La diarrea aparece con frecuencia durante la hospitalización, en especial en los pacientes gravemente enfermos ingresados durante periodos prolongados<sup>201</sup>. Las causas habituales de diarrea en este contexto son los medicamentos (sobre todo, antibióticos), sondas de alimentación, isquemia intestinal y retención fecal.

La diarrea es un efecto colateral de muchos medicamentos, como los utilizados con frecuencia en pacientes hospitalizados (v. cuadro 16.4)<sup>75,76</sup>. El tratamiento antibiótico es una causa frecuente de diarrea, al menos, por dos mecanismos: 1) deterioro del metabolismo hidrogenocarbonado por la flora bacteriana colónica, lo que produce una diarrea osmótica<sup>202</sup>, y 2) proliferación de *C. difficile* y producción de sus toxinas, lo que ocasiona una diarrea inflamatoria y/o secretora<sup>203</sup>. En algunos casos, la eritromicina puede producir diarrea por su efecto de tipo motilina en el tránsito digestivo.

El deterioro del metabolismo bacteriano puede causar diarrea al permitir que los hidratos de carbono y el agua asociada permanezcan

en la luz intestinal<sup>202</sup>. Normalmente, toda la fibra dietética y alrededor del 20% del almidón de trigo evita la digestión y la absorción intestinal, y alcanza el colon. Las bacterias colónicas fermentan estos hidratos de carbono a ácidos grasos de cadena corta, hidrógeno y dióxido de carbono. Estos productos de la fermentación y el agua acompañante son absorbidos de inmediato por el colon, por lo que no se produce diarrea. Por el contrario, cuando un antibiótico destruye parte de la flora normal del colon, disminuye la fermentación y la fibra y los hidratos de carbono no digeridos, así como el agua, quedan retenidos en el interior de la luz, provocando así una diarrea osmótica. En algunas personas, el tránsito intestinal puede estar alterado por enfermedad o por medicamentos, lo que aumenta el contenido de hidratos de carbono en el colon y empeora la diarrea. Esta diarrea debe desaparecer cuando el paciente ayuna.

La diarrea por *C. difficile* es mucho más preocupante<sup>203</sup>. Los pacientes hospitalizados y las personas que viven en residencias tienen bastante probabilidad de colonización por este microorganismo. Alrededor del 20% de los pacientes hospitalizados son colonizados por *C. difficile*. La proximidad física y la escasa higiene de las manos son factores importantes en su propagación en las instituciones. Los factores que precipitan la diarrea en este trastorno son tratamiento antibiótico, quimioterapia e inmunidad alterada, incluida la reducción de la acidez gástrica resultante de la administración de un inhibidor de la bomba de protones (IBP)<sup>204</sup>. La enfermedad relacionada con *C. difficile* oscila en gravedad desde diarrea discreta hasta colitis potencialmente mortal, especialmente cuando los pacientes albergan una cepa virulenta de *C. difficile* o tienen EII subyacente (v. cap. 112).

La diarrea puede ser una complicación de la nutrición enteral, aunque a menudo está causada por problemas coexistentes (v. cap. 6)<sup>205</sup>. La alimentación por sonda, aunque más fisiológica que la nutrición parenteral, continúa siendo diferente de la presentación normal de los nutrientes al intestino por la ingestión oral de la comida y el sistema regulador intestinal puede no adaptarse. Algunas fórmulas de alimentación por sonda son hipertónicas y pueden provocar diarrea por un mecanismo similar al síndrome de vaciado gástrico rápido (v. más arriba). En estos casos puede ser provechoso cambiar a una fórmula isotónica o una fórmula que incluya mezclas de fibra. En otros casos puede ser conveniente desacelerar la velocidad de infusión para reducir la llegada de nutrientes al intestino, pero esto puede resultar limitado si no se satisfacen las necesidades nutricionales del paciente con una menor velocidad de infusión. Algunos probióticos específicos pueden ser útiles en algunas situaciones, aunque no se han elaborado directrices claras (v. cap. 130)<sup>205</sup>. Puede ser necesario añadir un antidiarreico, como loperamida o tintura de opio, a la sonda de alimentación, aunque tiene limitaciones, especialmente en pacientes que tienen riesgo de sufrir un íleo (v. cap. 124).

En algunos pacientes hospitalizados puede aparecer isquemia intestinal, en especial en aquellos con hipotensión o *shock*<sup>206</sup>. Estos pacientes tienen riesgo de desarrollar diarrea sanguinolenta causada por colitis isquémica o diarrea más intensa si existe isquemia en el intestino delgado (v. cap. 118).

El riesgo de retención fecal es mayor en ancianos, pacientes con reposo digestivo prolongado y aquellos que toman fármacos que producen estreñimiento. La clave de esta retención puede ser una diarrea paradójica o por rebosamiento con incontinencia. En los pacientes que presentan diarrea mientras están hospitalizados hay que realizar un tacto rectal para descartar una retención fecal (v. caps. 18 y 19)<sup>207</sup>.

### Diarrea simulada

Hay que sospechar un abuso no reconocido de laxantes en personas en las que la diarrea queda sin diagnosticar, en especial en aquellos que pertenecen a una de estas cuatro categorías (tabla 16.7): 1) pacientes con anorexia nerviosa o bulimia que usan laxantes para ajustar el peso corporal (v. cap. 9); 2) pacientes con síndrome de Münchhausen que fingen una enfermedad para confundir a los médicos; 3) personas que son intoxicadas con laxantes por sus cuidadores, y 4) aquellas que aprovechan el efecto de los laxantes para un beneficio secundario (p. ej., conseguir un subsidio por discapacidad) o para causar preocupación a otras personas (v. cap. 23)<sup>75,208,209</sup>.

Es necesario un alto grado de sospecha para detectar el abuso de laxantes. Los médicos suponen, por lo general, que los pacientes no mienten, pero hasta el 4% de la población general y el 15% de

**TABLA 16.7** Trastornos en pacientes predisuestos al abuso de laxantes

Trastorno	Características
Beneficio secundario	Pacientes con reclamación de subsidio pendiente; la enfermedad puede causar preocupación o atención en otras personas
Bulimia	Por lo general, mujer adolescente o adulta joven, preocupada por el peso o con un trastorno de la conducta alimentaria; puede realizar atracones de comida, vomitar o hacer ejercicio excesivo para neutralizar la ingesta excesiva de comida
Síndrome de Münchhausen	Pacientes que buscan ser el centro de atención de los médicos y someterse a multitud de pruebas diagnósticas
Síndrome de Polle (síndrome de Münchhausen por poderes)	Niños o adultos dependientes intoxicados con laxantes por los padres o cuidadores para demostrar su efectividad como cuidadores; puede haber antecedentes de hermano fallecido con diarrea crónica

los pacientes con bulimia pueden presentar un abuso de laxantes no reconocido<sup>210</sup>. Las claves para el diagnóstico pueden hallarse durante la evaluación por diarrea crónica. Por ejemplo, la hipopotasemia puede indicar ingestión de laxantes estimulantes, como sena. La detección de pseudomelanosis colónica, una pigmentación marrón de la mucosa colónica, indica consumo crónico de laxantes de antraquinona, como sena o cáscara sagrada (v. cap. 128). La presencia de un hiato osmótico fecal amplio indica consumo de magnesio. Un hiato osmótico negativo podría indicar ingestión de aniones polivalentes mal absorbidos, como fosfato o sulfato (v. anteriormente).

En pacientes que pertenecen a uno de los grupos recogidos en la tabla 16.7 y en pacientes con diarrea que permanece sin diagnosticar tras la evaluación deben analizarse muestras de heces para detectar laxantes. La mayoría de los laxantes pueden detectarse mediante espectrofotometría o cromatografía, pero se ha puesto en duda la precisión del análisis comercial (v. cap. 23)<sup>113</sup>. También hay que determinar la osmolaridad de las heces porque algunos pacientes exageran el volumen de heces añadiendo orina o agua. Una osmolaridad menor de 290 mOsm/kg indica que se han diluido las heces con orina hipotónica o agua. La mezcla de heces con orina hipertónica provoca una osmolaridad fecal exagerada (por lo general, >600 mOsm/kg) y un hiato osmótico fecal negativo debido a la elevada concentración de sodio y potasio en orina. En el ambiente legal vigente, no deben realizarse investigaciones sobre laxantes no autorizadas en la habitación.

Cuando se establece un diagnóstico de abuso de laxantes, hay que intentar confirmarlo mediante análisis repetidos de las heces antes de abordar este tema con el paciente o su familia. Se debe comunicar el diagnóstico al paciente, pero no sin antes establecer los planes para la reacción. Tras la información al paciente hay que consultar con el psiquiatra; algunos pacientes que abusan de los laxantes tienen ideas suicidas al ser descubiertos y todos los pacientes que abusan de los laxantes precisan consejo. En los casos de administración de laxantes por un familiar o cuidador hay que iniciar los procedimientos legales para separar al paciente del maltratador (v. cap. 23).

Existen pocos estudios sobre el efecto del descubrimiento del abuso de laxantes. En un estudio reducido con 11 pacientes, seis dijeron que habían mejorado y cinco no notaron mejoría; cuatro de los cinco que no mejoraron solicitaron atención médica en otro centro por diarrea crónica<sup>211</sup>.

### Diarrea secretora idiopática

Cuando una evaluación exhaustiva no consigue detectar la causa de la diarrea crónica y el análisis de heces indica que se trata de una diarrea secretora, se establece un diagnóstico de diarrea secretora idiopática. Este trastorno comienza a menudo de forma súbita en personas previamente sanas y se diferencia de las muchas enfermedades similares con diarrea aguda porque persiste durante más de 4 semanas. Tiene dos formas: epidémica y esporádica<sup>80,81</sup>.

La forma epidémica de diarrea secretora aparece en brotes aparentemente relacionados con comida o bebida contaminada<sup>80,212-216</sup>. La descripción inicial de este trastorno se produjo en un brote en Brainerd, Minnesota, por lo que recibe el nombre de *diarrea de Brainerd*. Se han publicado varios brotes en diferentes comunidades. Aunque la epidemiología apunta a un agente infeccioso, no se ha identificado ninguno en estos brotes.

La diarrea secretora idiopática esporádica afecta a las personas del mismo modo que la forma epidémica, pero no parece adquirirse tan fácilmente por los miembros de la familia u otros<sup>81</sup>. Muchas personas afectadas tienen antecedentes de un viaje, pero por lo general a un destino en el que es improbable la diarrea del viajero. La diarrea comienza de forma brusca y alcanza su intensidad máxima poco después de su inicio. Es característica una pérdida de peso de hasta 10 kg, casi siempre en los primeros meses de la enfermedad y no posteriormente. El tratamiento empírico con antibióticos y resinas secuestradoras de ácidos biliares es ineficaz. Los antidiarreicos opioides inespecíficos pueden lograr una mejoría sintomática.

Ambas formas de diarrea secretora idiopática tienen una evolución autolimitada y desaparecen, por lo general, en los 2 años siguientes al inicio. La resolución de la diarrea secretora idiopática tiene lugar de forma gradual en 2-3 meses. El conocimiento de su evolución natural puede tranquilizar a los pacientes que pueden estar preocupados por una enfermedad interminable. La diarrea secretora idiopática puede compartir algunas características clínicas con la diarrea funcional, pero, en general, el inicio es más nítido y se asocia con volúmenes de heces mayores.

### Diarrea de origen oscuro

En algunos casos, los médicos no consiguen establecer un diagnóstico específico en pacientes con diarrea crónica a pesar de una evaluación amplia y pueden enviar a estos pacientes a centros especializados en este problema. En el cuadro 16.12 se muestran los diagnósticos habituales tras la reevaluación de estos pacientes.

#### CUADRO 16.12 Diagnósticos frecuentes en pacientes con diarrea de origen oscuro

Colitis microscópica.  
Consumo no reconocido de laxantes.  
Diarrea funcional.  
Diarrea por ácidos biliares.  
Diarrea secretora idiopática crónica.  
Diarrea iatrogénica (medicamentos, radiación, cirugía).  
Incontinencia fecal.  
Insuficiencia exocrina pancreática.  
Malabsorción de hidratos de carbono.  
Proliferación bacteriana en el intestino delgado.  
Síndrome del intestino irritable.  
Tumores secretores de péptidos.

Aunque cabe esperar un predominio de los trastornos inusuales o imprecisos que requieren pruebas especiales en este grupo de pacientes, la mayoría de los diagnósticos definitivos son sencillos y podrían haberse alcanzado antes<sup>120</sup>. La incontinencia fecal y la diarrea iatrogénica se identifican con una anamnesis detallada. El consumo oculto de laxantes y la colitis microscópica podrían haberse diagnosticado con un grado de sospecha y unas pruebas apropiadas (cribado de laxantes y biopsias colónicas, respectivamente). La DIAB, la PBID, la insuficiencia pancreática exocrina y la malabsorción de hidratos de carbono podrían haberse detectado con una anamnesis detallada y un tratamiento de prueba bien dirigido. Los tumores que secretan péptidos son infrecuentes, pero los análisis de péptidos en sangre y las técnicas de imagen (p. ej., TC, gammagrafía con octreotida) están disponibles en muchos centros. El fracaso diagnóstico se debe, por lo general, a la falta de apreciación de la evidencia y a no plantearse en detalle el diagnóstico diferencial de la diarrea crónica.

La bibliografía completa está disponible en [ExpertConsult.com](http://ExpertConsult.com).