

Diarrea Refractaria

Dr. Francisco Barrera Q.¹; Dr. Dino Curotto A.²; Dr. Pablo Avendaño U.³;
Dra. América Espinoza N.³; Nutr. Gladys Romero H.⁴; Enf. Sonja Escobar M.⁵

Protracted Diarrhea

Fifteen infants hospitalized because of protracted diarrhea between 1981 and 1984 were managed with dietetic treatment which included Modular Diet, thus avoiding the use of total Parenteral Nutrition. Eventually all them recovered. Their clinical presentation and course are analyzed.

Algunos casos de diarrea en el lactante evolucionan con un curso prolongado que puede llegar a hacerse refractario a los esquemas terapéuticos disponibles. En estos pacientes existen complejas alteraciones histológicas, funcionales y bioquímicas, muchas veces es imposible demostrar una etiología, siendo frecuentemente necesario emplear procedimientos de alimentación de excepción y otras medidas terapéuticas de uso restringido.

A continuación se presenta la experiencia recogida en el manejo de 15 casos de diarrea refractaria, analizando algunos aspectos clínicos, de laboratorio y tratamiento.

MATERIAL Y METODO

Durante el período comprendido entre el 1º de Mayo 1981 y el 30 de Abril de 1984, 15 lactantes menores hospitalizados por diarrea refractaria fueron derivados a la Unidad de Lactantes B del Servicio de Pediatría del Hospital Paula Jaraquemada. Dos pacientes provenían de otros hospitales de Santiago y Valdivia y 13 de las otras unidades del Hospital. El criterio de diarrea refractaria corresponde al de Greene y cols.⁴, que se refiere a las diarreas que duran más de 4 semanas, se acompañan de compromiso en la ganancia de peso, y no tienen etiología demostrada.

Todos los pacientes fueron tratados con Dieta Modular (D.M.), que consistió en la administra-

¹ Médico Unidad Lactantes B. Servicio de Pediatría Hospital Paula Jaraquemada. Docente Departamento de Pediatría Universidad de Chile.

² Jefe Unidad Lactantes B. Docente Departamento de Pediatría Universidad de Chile.

³ Becados del Servicio de Pediatría Hospital Paula Jaraquemada.

⁴ Nutricionista Servicio de Pediatría. Hospital Paula Jaraquemada.

⁵ Enfermera Unidad Lactantes B. Servicio de Pediatría Hospital Paula Jaraquemada.

ción oral, programada, secuencial y progresiva, de los distintos módulos de nutrientes en sus formas menos complejas, utilizando carne de res como fuente de proteínas, glucosa, fructosa, aceite vegetal y triglicéridos de cadena mediana (M.C.T.), completados con fleboclisis de soluciones de glucosa, electrolitos y vitaminas¹¹⁻¹², cuyo esquema se analiza en forma detallada en otra comunicación de este número¹⁷.

El manejo de la diarrea refractaria incluyó siempre Nistatina oral u otro antimicótico, antibióticos de amplio espectro, plasma o transfusión de sangre total y ocasionalmente cubrió algunas carencias específicas tales como fósforo y zinc.

RESULTADOS

De los 15 lactantes 10 tenían menos de 5 meses y 12 presentaban, al comenzar la D.M., desnutrición de 2º o 3º grado según el criterio peso para la edad de M. Sempé.

Sólo tres pacientes habían recibido alimentación natural antes del ingreso. Todos los demás habían sido alimentados artificialmente desde recién nacidos. La duración total de la diarrea hasta que se inició la D.M. varió entre 16 y 82 días, con un promedio de 42 días. El período de hospitalización varió de 29 a 160, con un prome-

dio de 66 días, una lactante enviada de provincia para nutrición parenteral total tuvo la diarrea más larga y la mayor estadía hospitalaria. Todos los pacientes habían recibido antes del comienzo de la D.M. múltiples antibióticos de "amplio espectro" por períodos prolongados, y también dietas restringidas, en última instancia leche sin lactosa (AL 110) o derivados de soya (Prosobee).

Once de los 15 pacientes tuvieron en algún momento de su evolución, antes de la introducción de D.M., uno o más coprocultivos positivos para algún enteropatógeno (en 3 casos *Salmonella Tiphimurium*, en 7 *Echerichia coli* enteropatógeno de serotipos clásicos y en 1 caso *Klebsiella*). Un lactante sufrió una septicemia por *Cándida albicans* que fue tratada con Ketoconazol (R) oral y Amfotericina B parenteral. Once lactantes presentaron, en algún momento de su evolución, síndrome poliúrico funcional. En ocho se constataron concentraciones bajas de urea en la sangre, compatibles con síndrome de depleción de Urea. La poliuria cedió en todos coincidiendo con la estabilización de las concentraciones de NH_3 plasmático y la proteinemia, excepto en dos casos, considerados como refractariedad secundaria a la hormona antidiurética, en quienes se observó una lenta recuperación de los volúmenes urinarios normales (ver Tabla 1).

Tabla 1.
Características generales de lactantes que llegaron a dieta modular

Caso clínico	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Edad (meses)	012	011	011	013	018	019	015	014	013	012	008	004	009	009	005
Sexo	M	F	M	F	F	M	M	F	M	M	F	M	M	M	F
Est. Nutritivo (P/E)	D3	I	D1	D3	D3	D3	D3	I	D3	D2	D2	D1	I	D3	D2
Aliment. pecho	No	Si	No	No	No	No	No	No	No	No	No	Si	No	No	Si
Duración diarrea	43	27	31	82	55	16	25	36	50	18	21	14	21	29	53
Días hospitalización	73	89	29	56	160	62	36	77	34	66	66	40	37	70	120
Aliment. previa a D.M.	AL 110	AL 110	AL 110	AL 110	Pasta	AL 110	AL 110	AL 110	AL 110	AL 110	Nutrición Parenteral	Prosobee	AL 110	Prosobee	AL 110
Diarrea ml/kg día	147	104	59	132	144	249	119	82	140		83	24	120	174	105
Estudio bacteriológico. (Coprocultiva) y otro.	S. typhim	S. typhim	()	E. Coli 026	S. typhim E. Coli 0119 044 086	()	Ureacult. Klebsiella	L. Coli 0127	E. Coli 055	()	E. Coli 020 Cándida Albicans	E. Coli 011	E. Coli 011	E. Coli 011	Klebsiella (Hemocult.) E. Coli 011

La clasificación del Estado Nutricional corresponde a Peso/edad según M. Sempé.

La duración de la Diarrea y los días de hospitalización se refieren al tiempo transcurrido hasta el inicio de la D.M.

Los casos 3 y 5 fueron derivados de otros centros hospitalarios.

AL 110: fórmula comercial que contiene Leche sin lactosa (sólo glucosa como hidrato de carbono).

La Fig. 1 muestra el importante compromiso del estado nutritivo de uno de los lactantes, que se expresaba en baja de peso, disminución crítica de los niveles de proteína y albúmina sérica, situación que mejoró con el adecuado manejo de la diarrea refractaria y el uso de D.M. En 87% de los lactantes se observó grados variables de disminución de proteinemia y albuminemia. Del mismo modo y en relación con el insuficiente aporte de proteínas y energía, se observó en 53% de los niños descenso de las concentraciones de NH_3 que los llevó a síndrome poliúrico.

la glucosa. Posteriormente tanto en el paciente analizado como en los demás, el volumen de deposiciones se mantuvo entre 5 y 15 cc x k. de peso por día.

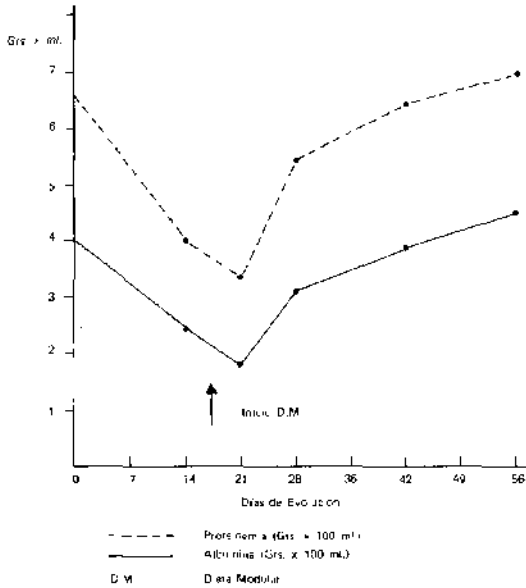


Figura 1. Dieta refractaria. Concentración de proteínas y albúmina en el suero de un lactante con diarrea refractaria.

La Tabla 2, muestra la mejoría asociada con el empleo de D.M. en uno de los lactantes. A menudo se observó ausencia de deposiciones en las siguientes 24 a 48 horas después del comienzo de la D.M. lo que podría explicarse por el control ejercido por la D.M. sin glucosa, administrada en los primeros tres días de tratamiento, ante una disminución crítica de la tolerancia intestinal por

Tabla 2.
Modificaciones del balance metabólico de un paciente sometido a dieta modular
Caso 6 D.A.E. #67281

Balance metabólico	Previo DM	2º día DM	Término DM
Peso ingreso CM (grs)	5430	5100	5100
Peso egreso CM (grs)	5380	5080	4956
Diferencia de peso	- 50	- 20	-144
Diuresis (cc x kg).	61	172	119
Densidad	1001	1010	1000
Deposiciones cc x kg.	162	0	7.8
Pérdida insensibles (cc x kg).	25	25	22
Otros	No	No	No
Natremia/Natriuria (mEq/lt.)	137/7	130/19	128/66
Proporción orina/plasma Na	0.05	0.15	0.5
Kalemia/Kaliuria mEq/lt.	3.5/11	2.4/3	4.1/18.5
Proporción orina/plasma, K.	3.14	1.25	4.4
NH_3 plasma mg%	9	5	11

Cuando hubo poliuria, ésta demoró más que la diarrea en desaparecer, lo que puede atribuirse en parte a la necesidad de aportar un gran volumen de agua debido al tipo de alimentos empleados y a la necesidad de mantener un suministro adecuado de proteínas y calorías. La Tabla 2 presenta además otros aspectos del balance metabólico orientados a evaluar la función renal.

La Tabla 3 muestra las variaciones de peso observadas durante la evolución de los pacientes. La desnutrición no se agravó con la D.M., observándose más bien mejoría en la redistribución del agua corporal, desaparición de edemas, mejor contacto con el medio ambiente, aunque sólo posteriormente comenzara un franco aumento

Tabla 3.
Modificaciones en el peso de los lactantes sometidos a dieta modular (D.M.)

Caso clínico	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Peso ingreso (grs.)	3360	3400	6100	3450	4060	5680	5030	6300	2370	2370	5820	6300	8310	5450	5500
Peso inicio DM (grs.)	3250	3120	6100	3360	4000	5370	4920	6260	2350	4370	5600	5790	7940	5810	4900
Peso término DM (grs.)	3150	3420	5980	3980	3640	6070	4870	6480	2390	4330	6500	5670	7440	6000	5440
Duración DM (días)	20	18	18	14	30	24	12	42	10	12	20	12	17	21	30

ponderal. Algunos pacientes, seguidos ambulatoriamente, lograron posteriormente incrementos de peso de hasta 60 gramos diarios.

La D.M. se mantuvo por 10 a 24 días, cambiándose posteriormente, con excelente tolerancia, a derivados de Soya con Triglicéridos de cadena mediana (T.C.M.) (Prosobee más 2% de T.C.M.).

DISCUSION Y COMENTARIO

Nuestra experiencia concuerda con otras¹⁻²⁻³, en que aproximadamente 1% de los pacientes hospitalizados por diarrea prolongada evolucionan de manera refractaria a los tratamientos habituales²⁻⁴. Se desconoce la razón, pero se cree que estaría relacionada con profundas modificaciones en la función intestinal, independientes muchas veces de la causa inicial y del tratamiento efectuado.

Se ha pretendido identificar a los niños con riesgo de evolucionar hacia la refractariedad mediante distintos parámetros clínicos entre ellos edad, ausencia de lactancia natural, persistencia de bacterias enteropatógenas y estado nutritivo, sin embargo ninguno de ellos es confiable por sí solo. Tampoco existe una definición precisa del momento en que puede calificarse una diarrea como refractaria, pero la edad, la duración del trastorno, el compromiso de la nutrición y de la función intestinal son los aspectos más importantes, destacando la disminución de la tolerancia oral a los hidratos de carbono, incluyendo glucosa y fructosa⁴⁻¹⁰.

No encontramos otras alteraciones en el equilibrio hidroelectrolítico y ácido base de estos niños, fuera del edema y los trastornos de distribución de los líquidos secundarios a la desnutrición pluricarencial, en lo que coincidimos con otras publicaciones.

La aparición de un síndrome poliúrico funcional, habitualmente reversible, de patogenia compleja, sin relación con excesos de aporte de líquidos, tiene gran importancia clínica. Entre las posibles causas destacan las alteraciones renales del desnutrido que pueden tener origen en kaliopenia, expoliación de urea, refractariedad a la hormona antidiurética o nefritis intersticial perdedora de sodio (ocasionada por infección o tratamiento antibiótico). En nuestros casos se observó con frecuencia el síndrome de expoliación de urea que respondió adecuadamente una vez que el balance nitrogenado se hizo positivo.

Otro aspecto fundamental en la diarrea refractaria es el compromiso progresivo del estado nutritivo con desnutrición calórica inicial sobre la cual se pueden agregar grados variables de desnutrición protéica más o menos aguda, como con-

secuencia del aumento de los requerimientos de energía y proteínas, ayunos reiterados, realimentaciones cautelosas con bajos aportes nutritivos que en general reciben los pacientes hospitalizados⁶⁻⁶, círculo vicioso de enfermedad—desnutrición difícil de romper.

En algunos pacientes la infección que desencadenó el proceso puede seguir latente, en otros se producen sobreinfecciones con bacterias oportunistas y hongos, pudiendo ocurrir candidiásis superficiales y también sistémicas como en uno de nuestros pacientes. Finalmente también es posible que segmentos superiores del intestino sean colonizados por flora habitual de otros más bajos como ileón y colon provocando profundas alteraciones en los mecanismos de digestión y absorción¹⁰.

Los trastornos hemorrágicos observados ocasionalmente no han sido explicados satisfactoriamente.

El manejo adecuado de estos pacientes debe incluir la corrección inicial de trastornos hidroelectrolíticos y del equilibrio ácido—base existentes, dentro de las primeras 48 hrs. El empleo de técnicas de balance metabólico y de enfermería son fundamentales⁷. Se ha sugerido la administración inicial de plasma como expandidor de volumen o apoyo en la enterocolitis asociada con inmunodeficiencias⁸.

A continuación debe realizarse una evaluación del rol de la infección bacteriana, o la colonización por flora saprófita de los segmentos superiores del intestino delgado. De ello dependerá la necesidad de indicar antibióticos apropiados. A este respecto consideramos conveniente usar siempre Nistatina oral y local (excepcionalmente otros antimicóticos sistémicos), pues existen varios factores predisponentes a las infecciones del sistema digestivo por *Candida Albicans*, aún con invasión sanguínea y localización distante (infección bacteriana, desnutrición, tratamiento antibiótico, deshidratación, punciones venosas, catéteres, fleboclisis prolongada)⁹⁻¹⁰. También puede ser conveniente usar Colestiramina (Que-tran[®]) o Colestipoid (Colestid[®]), resinas de amonio cuaternario que pueden beneficiar a un lactante con diarrea refractaria a través de la neutralización de ácidos biliares desconjugados, que suelen estar aumentados en el ileón terminal y colon, pudiendo causar persistencia de la diarrea a través de enteropatía colérea y un componente secretor¹³⁻¹⁴⁻¹⁵⁻¹⁸. Estas resinas además parecen útiles en la diarrea producida por exotoxinas de *E. coli* enteropatógena, cuyo efecto tóxico neutralizaría¹⁹. Debe recordarse, sin embargo, que la Colestiramina está contraindicada cuando se sospecha obstrucción intestinal, peritonitis o hipoprotrombinemia, y que su uso

en altas dosis por períodos prolongados produce esteatorrea y otras complicaciones secundarias. Usamos Colestipoid en 7 casos de esta serie en dosis de 0,5 g. x k. de peso x día, se consideró contraindicada en 2, por sospecha de peritonitis aguda en uno y esteatorrea moderada en otro. Creemos que su uso debe preceder al empleo de D.M. pues muchas veces ha sido eficaz en casos probables de enteropatía colérica.

Finalmente debe hacerse siempre una prueba terapéutica con D.M., ya que la realimentación por vía enteral en los pacientes con diarrea prolongada o refractaria acelera la recuperación bioquímica, histológica y funcional del intestino enfermo^{4 - 5 - 12 - 20}. En el caso de la diarrea refractaria, con insuficiencia intestinal que compromete el umbral de tolerancia a la glucosa, los módulos de nutrientes deben ser ofrecidos de manera secuencial, siguiendo un orden estricto relacionado con las características de la recuperación de la función intestinal que se vaya obteniendo¹¹⁻¹⁷.

RESUMEN

Se presentan 15 casos de diarrea refractaria, que requirieron tratamiento con Dieta Modular (D.M.), en la Unidad de Lactantes B del Servicio de Pediatría del Hospital Paula Jaraquemada entre los años 1981 y 1984. Dos pacientes habían sido enviados de otros hospitales.

Los pacientes recibieron D.M. oral con introducción precoz de fructosa y triglicéridos de cadena mediana. Todos los casos evolucionaron favorablemente, observándose en una paciente una recaída debida a infección por salmonella typhimurium.

REFERENCIAS

- ¹ Duffau G.: Síndrome diarreico del lactante. Santiago de Chile. Edit. Andrés Bello, 1978.
- ² Avery G.B., Villavicencio D., Lilly J.R. and Randolph I.G.: Intractable diarrhea in early infants. *Pediatrics* 41: 712, 1978.
- ³ Sunshine P., Sinatra F.R., Mitchell C.H.: Intractable diarrhea of infancy, *Clin. Gastroenterol.* 6: 445, 1977.
- ⁴ Greene H.L., Mc Cabe D.R., Merenstein G.D.:

- Protracted diarrhea in infancy, *J. Pediatr.* 87: 695, 1975.
- ⁵ Merrith R.I., Suskind R.M.: Nutritional survey of hospitalized pediatrics patients, *Am. J. Clin. Nutr.* 32: 1320, 1979.
- ⁶ Gattas V., Fuentes A., Jarpa S., Uauy R.: Situación alimentaria de pacientes pediátricos hospitalizados. *Rev. Chil. Pediatr.* 52: 397, 1981.
- ⁷ Duffau G.: Metodica de balance en cama metabólica aplicada al estudio del síndrome diarreico agudo del lactante. *Bol. Med. Infant.* 34: 551, 1977.
- ⁸ Cannon R.A., Blum P.M., Arment M.E., Byrne W.J., Soderberg Warner M., Seeger R.C., Saxon A.E., Stiehm E.R.: Reversal of enterocolitis - associated combined immuno deficiency by plasma therapy, *J. Pediatr.* 101: 711, 1982.
- ⁹ Mazunder P.K., Marks M.I.: Candida Albicans infections in hospitalized children. A survey of predisposing factors, *Clin. Ped.* 14: 123, 1975.
- ¹⁰ Barnes G.L., Bishop R.R., Townley R.R.W.: Microbial flora and disaccharidase depression in infantile gastroenteritis, *Acta Paediatr. Scand.* 63: 423, 1974.
- ¹¹ Klish W.J., Potts E., Ferry G.D.: Modular Formula: and approach to management of infants with specific or complex food intolerances, *J. Pediatr.* 88: 948, 1976.
- ¹² Lake A.M., Kleinman R.R., Walker W.A.: Enteric alimentation in specialized gastrointestinal problems and alternative to total parenteral nutrition, *Advances in Pediatrics* 28: 319, 1981.
- ¹³ Heuby I.E., Balistreri W.F.: Bile salt metabolism in infants and children after Protracted Infantile Diarrhea, *Pediatr. Res.* 14: 943, 1980.
- ¹⁴ Emilfork M., Duffau G., Bascur D.L., Urbina A.: Excreción fecal de ácidos biliares en el síndrome diarreico del lactante según forma evolutiva. *Bol. Méd. Infant.* 39: 177, 1982.
- ¹⁵ Duffau G., Emilfork M., Bascur L., Urbina A.M.: Niveles séricos de ácidos biliares según forma evolutiva. *Bol. Méd. Infant.* 39: 83, 1982.
- ¹⁶ Tamer M.A., Santora R.R., Sandberg D.H.: Cholestyramine Therapy for Intractable Diarrhea Pediatrics. 53: 217, 1974.
- ¹⁷ Barrera F., Curotto D., Avendaño P., Romero G., Escobar S.: Dieta Modular, *Rev. Chil. Pediatr.* 55(5), 1984.
- ¹⁸ Duffau G., Emilfork M., Martínez A.: Colestiramina en el tratamiento de la diarrea refractaria del lactante. *Bol. Med. Infant.* 37: 979, 1980.
- ¹⁹ Duffau G., Emilfork M., Prenzel I., Urbina A.M., Martínez A.: Colestiramina en el tratamiento de la diarrea aguda bacteriana del lactante. *Bol. Med. Infant.* 36: 735, 1979.
- ²⁰ Brown K., Mac Lean W.: Nutritional Management of Acute Diarrhea: An Appraisal of the Alternatives, *Pediatrics.* 73: 119, 1984.