

Abbott Ecuador Julio 2018



Diarrea aguda: Tratar no es solo hidratar

William Otero Regino MD, FAGA, FACP

Profesor Titular de Medicina

Director Posgrado de Gastroenterología

Universidad Nacional de Colombia

Hospital Universitario Nacional de Colombia

Expresidente Asociación Colombiana de Endoscopia Digestiva

Expresidente Asociación Colombiana de Gastroenterología

Presidente ACMI Capítulo Central

Respuestas de *Serena Williams* por su trabajo con *Zapatos Nike*. *Revista Avianca* Marzo 2016, pág142-4

Porquè trabajas con *Nike*, podrìas trabajar con cualquier empresa ?:
“Cuando eres el mejor, quieres trabajar con los mejores”

Sientes que està bien fallar :

*Nadie puede tener éxito, si no ha tenido fracasos o caidas.
El fracso es excelente cuando se aprende de èl*

Què piensas de tanta competencia ?

Hay que estar muchos niveles por encima de la competencia. Nunca hay que dar por sentado que se ha conseguido el éxito. Habrà éxito. Hay que seguir innovando.

Què piensas de tanta presiòn?

Estar presionado es un privilegio



**Familia
Abbott**

***“La brevedad es
hermana del talento”***

A Chejov

Diarrea: definición

Deposiciones: 25 al mes (USA)

Normal: 2 deposiciones al día a 3 por semana

Diarrea :

>3v/día, líquida o blanda


>200 gramos/día: “Definición científica”

Pacientes: deposiciones más sueltas que lo Normal, líquidas o semi-formadas


Ratnaike RN, Drugs Aging 1998;13:245-53

Wenzl HH, Gastroenterology 1995;108:1729-38

Bristol Stool Chart


Type 1  Separate hard lumps, like nuts
(hard to pass)

Type 2  Sausage-shaped but lumpy

Type 3  Like a sausage but with cracks on
its surface

Type 4  Like a sausage or snake, smooth
and soft

Type 5  Soft blobs with clear-cut edges
(passed easily)

Type 6  Fluffy pieces with ragged edges, a
mushy stool

Type 7  Watery, no solid pieces.
Entirely Liquid

Heces duras
Estreñimiento

Tránsito
normal

Diarrea
Tránsito
Rápido

Diarrea

```
graph TD; A[Diarrea] --> B[Aguda]; A --> C[Persistente]; A --> D[Crónica];
```

Aguda

< 14 días

2 semanas

1cada/18m

Persistente

14-28 días

2-4 semanas

Crónica

>28 días

4 semanas

5%

Fine KD, Gastroenterology 1999;116:1464-86

Schiller LR, Sleisenger Fordtran, 2010:211-32

Fine KD, Gastroenterology 1999;116:1464-80

***Mundo
desarrollado***



Diarrea aguda



***Mundo
Sub-desarrollado***

Diarrea aguda

2004: 2600 millones, 2.2 millones/muertes,
1.5 millones/niños
En las principales 5 causas de muerte
2da causa de muerte en niños < 5 años



Invasiva, Infecciosa, disentería
Náuseas, vómito
Cólicos, fiebre,
Urgencia, tenesmo
Sanguinolenta



Acuosa

Diarrea aguda

```
graph TD; A[Diarrea aguda] --> B[Bacteriana 10-20%]; A --> C[Viral 80-90%];
```

Bacteriana 10-20%

Salmonela,
Campylobacter
Shiguela, E.coli,
Yersinia

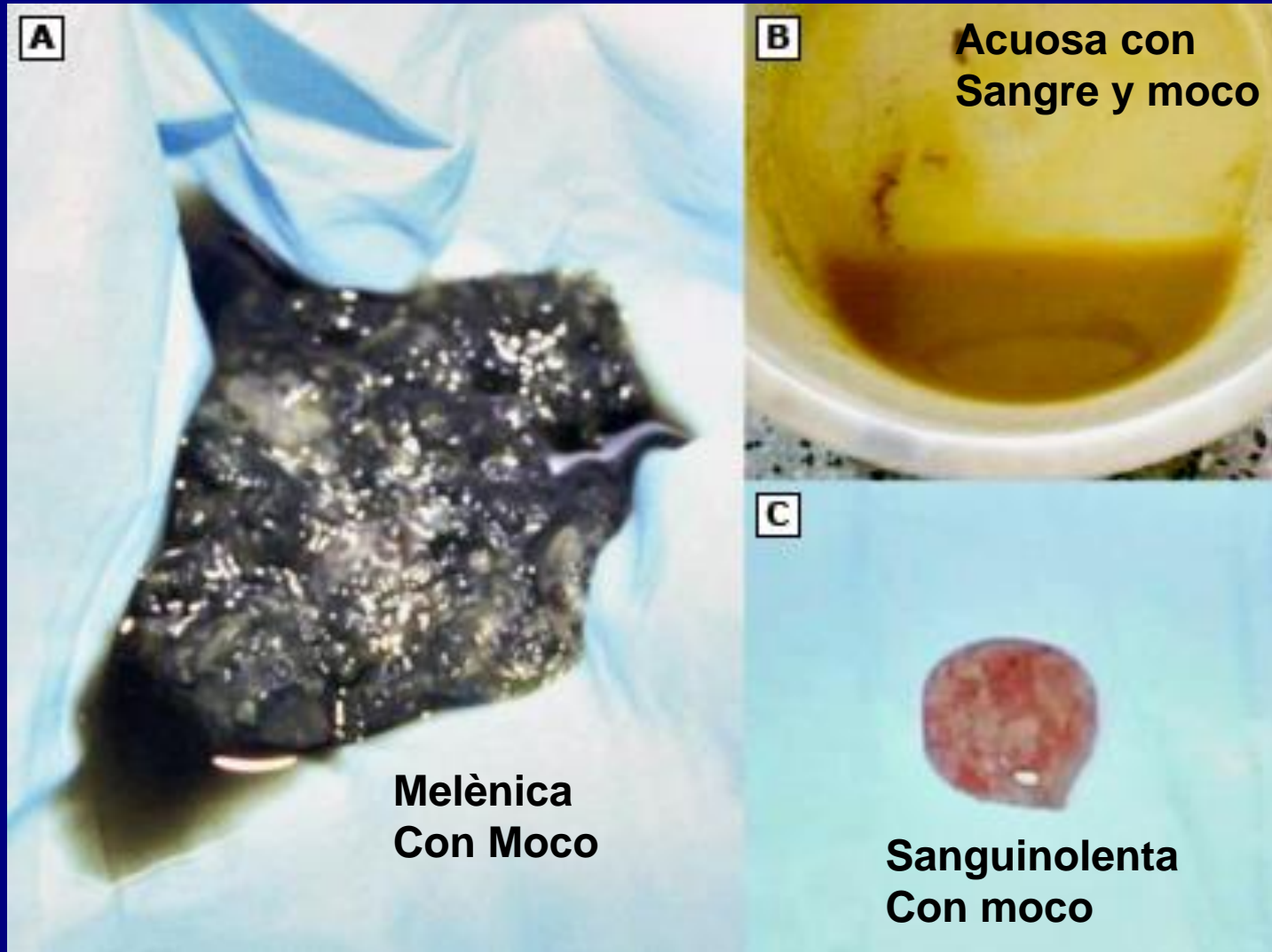
Viral 80-90%

Rotavirus (6m-4 años)
Vacunación Rotavirus
(Rotaris/RotaTed 2006)
Norovirus
Adenovirus, Astrovirus
Calicivirus,

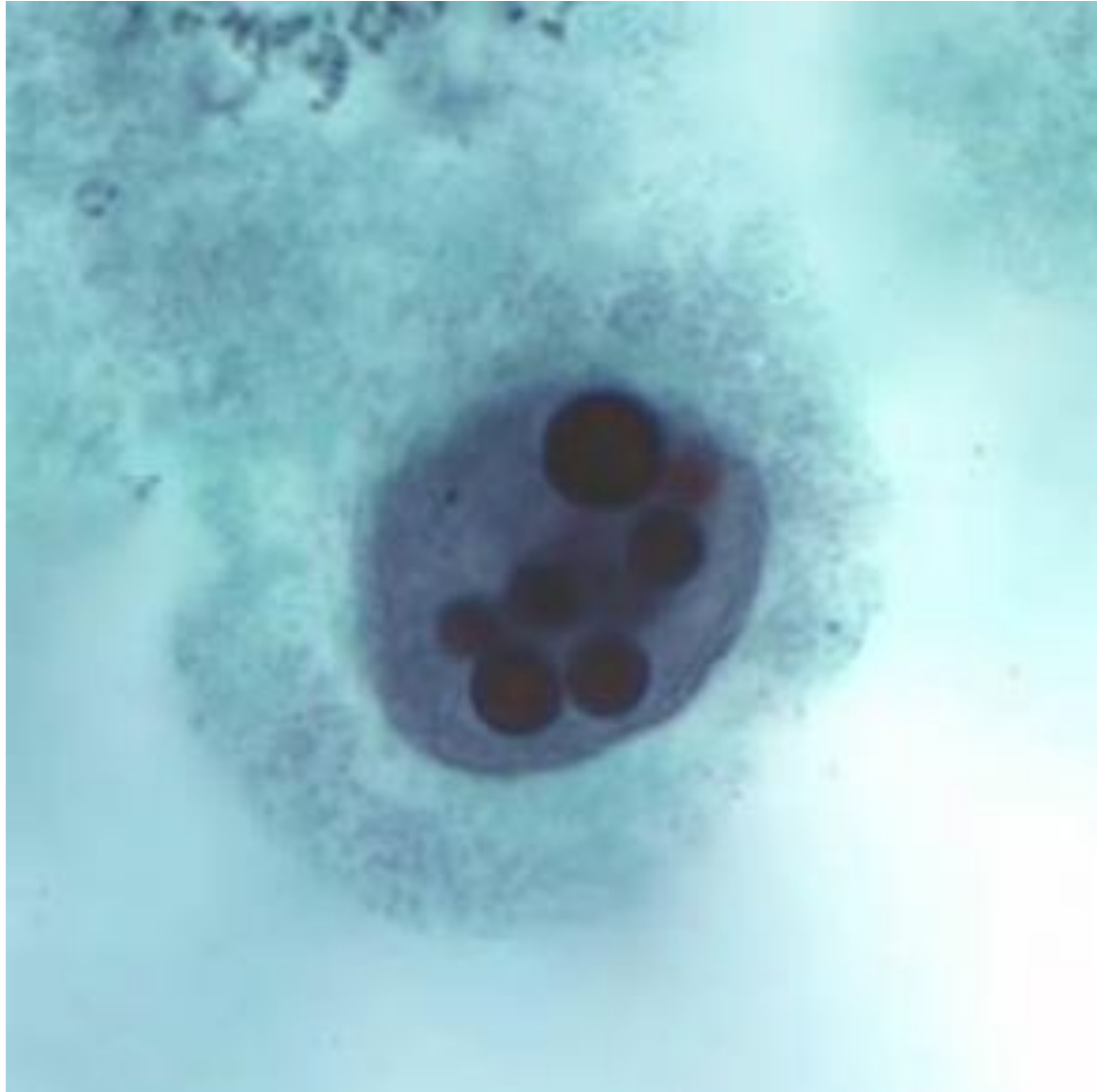
Diarrea aguda: mundo subdesarrollado

Sanguinolenta	Acuosa
<i>Shiguella</i>	<i>E. Coli enterotoxigénica**</i>
<i>Campylobacter especies</i>	<i>Campylobacter especies</i>
<i>Salmonella entérica no tifoidea</i>	<i>Salmonella entérica no tifoidea</i>
<i>E.Coli entero-hemorrágica (EHEC)</i>	<i>E.Coli entero-agregante (EAEC)</i>
<i>E.Coli enteroinvasiva (SIEC)</i>	<i>Aeromonas especies</i>
<i>Schistosoma mansoni</i>	<i>Bactreroides fragilis enterotoxigénico</i>
<i>Entamoeba histolítica</i>	<i>Norovirus, Rotavirus, Adenovirus</i>
	<i>Vibrio colera : brotes estacionales</i> <i>Súbita, vómito, cólicos, rara vez fiebre</i>

Diarrea invasiva



Trofozoito hematófago



Diarrea aguda, complicaciones

Hipovolemia

Moderada

Ojos hundidos

Lengua seca, sed

< turgencia de piel

Severa

Alteración conciencia

Pulso débil, cianosis periférica

Hipotensión, Incapacidad de beber

Hipovolemia + alteración electrolitos: **Cólera**

Síndrome urémico hemolítico: **Shiguella, Salmonella**

Síndrome de *Guillaín Barré*

Bacteremia

Diarrea aguda, diagnóstico

La mayoría son auto-limitadas

No se necesita identificar la causa

Electrolitos

Confusión, Deshidratación moderada-severa

Cólera: microscopia de campo oscuro

Examen coproscópico:

Flora bacteriana aumentada:

No existe!!!

Sangre, leucocitos

Trofozoítos hematófagos, Histológica ?

Deposiciones diarreicas <14 días



***Acuosa
Rotavirus***



***Como: “agua de arroz”
Cólera***

No patógenos

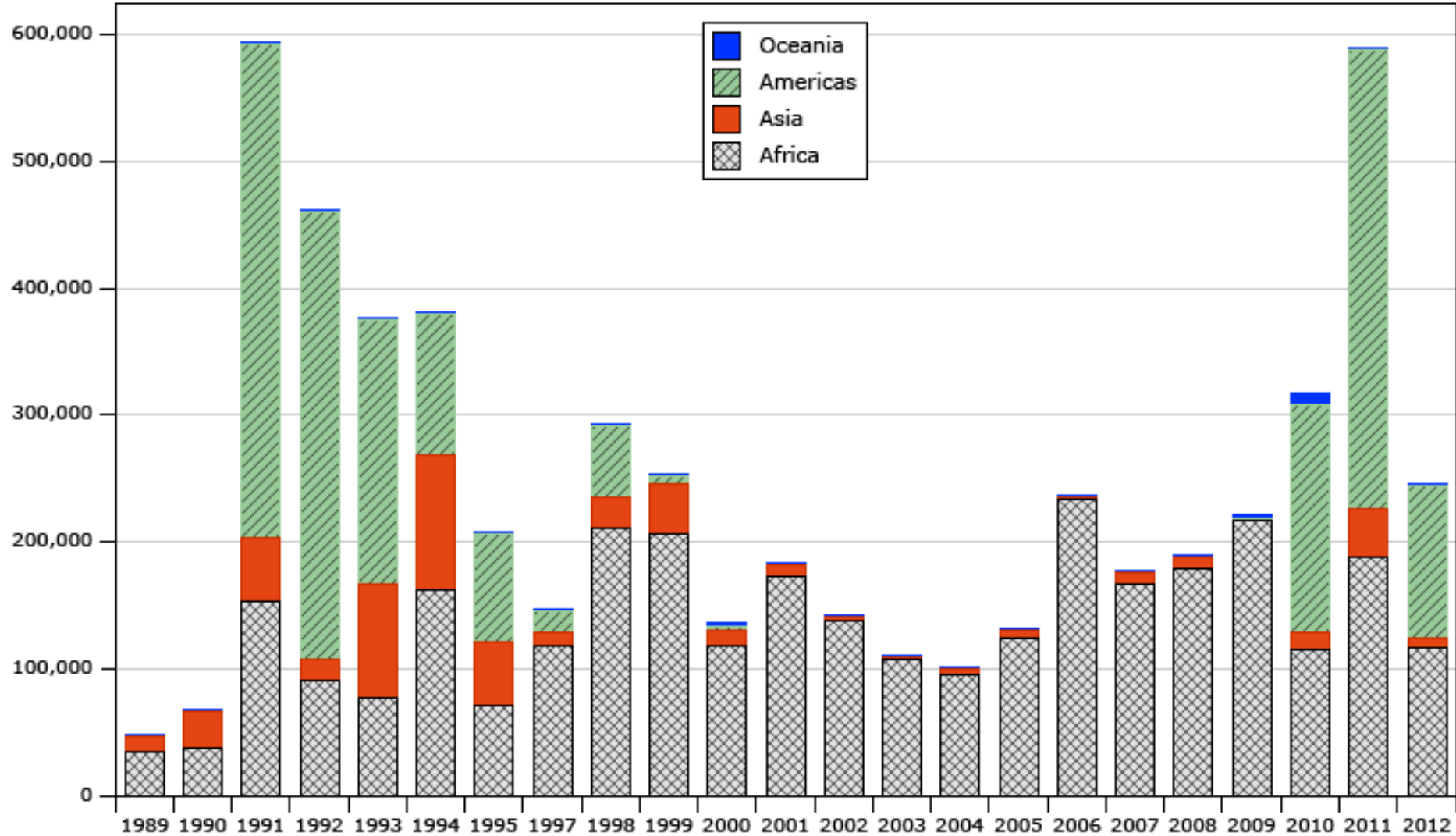
Vibrio cholera

Patógenos
Cepas productoras
de Toxinas
01, 0139: epidemias

Impacto

Morbi-mortalidad desconocidas
Casos estimados al año: 3 millones
Muertes: 100 mil
Alimentos contaminados
Reservorio más importante: agua

Cólera, Casos informados por la OMS



Año

Enfermedad diarreica aguda secretora

**Vómito, diarrea
Pérdida severa de
líquidos y electrolitos**

Hipovolemia, shock

Rápida rehidratación



Rápida rehidratación: 200-350 mL/Kg Oral/IV isotónico

< Mortalidad: 10 ----- 0.5%

Antibióticos orales pos hidratación

Macrólidos, quinolonas, tetraciclina

Diarrea aguda



No es una enfermedad



***Es la manifestación de
Muchas enfermedades***



Similar a la fiebre

**Hidratación
oral**



Tratamiento de diarreas agudas



Medicamentos
Antibióticos
Probióticos
Antimotilidad
Antisecretores
Adsorbentes

Diarrea aguda, Tratamiento

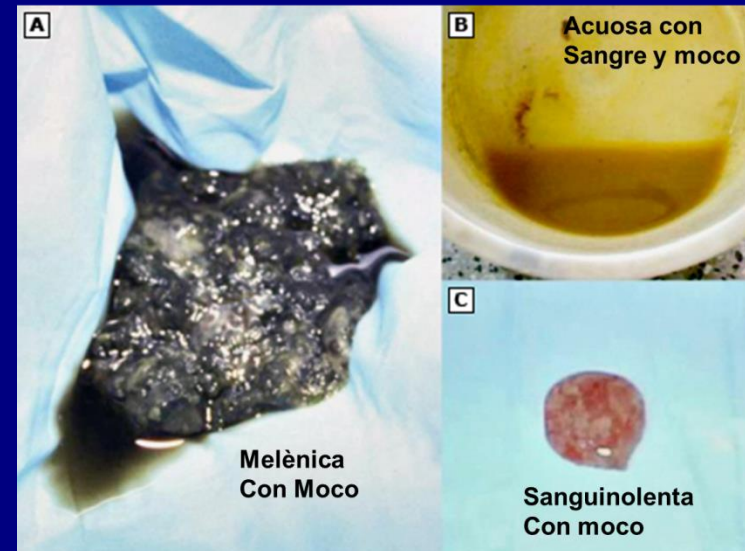
Disentería

Antibióticos:

Ciprofloxacina: Shiguella

Metronidazol: Amebiasis

500 mg 3v/d 7-10d



Riddle MS, Am J Gastroenterol 2016;111:602-23
Gottlieb T, Clin Evid 2011;2:901-41
Up To Date Junio 2018

Diarrea aguda, Tratamiento

Acuosa

~~Antibióticos,~~

~~Probióticos:~~

Antisecretores

Adsorbentes

Antimotilidad

Cólera: SI

No Útiles

Diosmectita

Loperamida

Gottlieb T, Clin Evid 2011;2:901-41

Eiddle MS, Am J Gastroenterol 2016;111:602-22

Loperamida: Receptores opiodes

Intestinales: << persitaltismo

Heces menos acuosa

Diarreas infecciosas
Retención bacteriana
>> toxinas

Contraindicada



****No en niños con Gastroenteritis**



FDA warns about serious heart problems with high doses of the antidiarrheal medicine loperamide (Imodium), including from abuse and misuse

Safety Announcement

[6-7-2016] The U.S. Food and Drug Administration (FDA) is warning that taking higher than recommended doses of the common over-the-counter (OTC) and prescription diarrhea medicine loperamide (Imodium), including through abuse or misuse of the product, can cause serious heart problems that can lead to death. The risk of these serious heart problems, including abnormal heart rhythms, may also be increased when high doses of loperamide are taken with several kinds of medicines that interact with loperamide (see Examples of Drugs that Can Potentially Interact with Loperamide).

**OTC 8mg/día
Máximo**

**MD 16mg/día
Máximo**

Desmayos

Palpitaciones o ritmo cardiaco irregular

Pérdida del conocimiento: No pueda despertar a la persona

No responde

No reaccione de manera normal

Aumentan los niveles de Loperamida

FDA 2016

Examples of Drugs that Can Potentially Interact with Loperamide*

**This is not a complete list, and the extent of the effects of each drug are unknown. If you are not sure if a medicine you are taking interacts with loperamide, ask a pharmacist or your health care professional.*

Generic Name	Examples of Brand Name(s)
cimetidine	Tagamet HB
clarithromycin	Biaxin, Prevpac
erythromycin	E.E.S., Ery-Tab, Eryc, Eryped, PCE
gemfibrozil	Lopid
itraconazole	Onmel, Sporanox
ketoconazole	Available by generic only
quinidine [†]	Nuedexta
quinine [†]	Qualaquin
ranitidine	Zantac
ritonavir	Kaletra, Norvir, Technivie, Viekira Pak

[†]Quinine and its isomer quinidine are also present in Tonic Water.

No en menores de 2 años

**Gastroenteritis
aguda**



**Autolimitada
1-7 días**

Hidratación

Deshidratación

Electrolitos

**Acidosis
Metabólica**

No modifica

**Duración
deposiciones**



Terapias adyuvantes

Diarrea aguda

Diosmectita: *Nueva clase de droga antidiarreica*

< 1 años a Adulto mayor



RESEARCH

Open Access

Escherichia coli challenge and one type of smectite alter intestinal barrier of pigs

Juliana Abranches Soares Almeida¹, Yanhong Liu¹, Minho Song^{1,2}, Jeong Jae Lee¹, H Rex Gaskins¹, Carol Wolfgang Maddox³, Orlando Osuna⁴ and James Eugene Pettigrew^{1*}

Abstract

An experiment was conducted to determine how an *E. coli* challenge and dietary clays affect the intestinal barrier of pigs. Two groups of 32 pigs (initial BW: 6.9 ± 1.0 kg) were distributed in a 2×4 factorial arrangement of a randomized complete block design (2 challenge treatments: sham or *E. coli*, and 4 dietary treatments: control, 0.3% smectite A, 0.3% smectite B and 0.3% zeolite), with 8 replicates total. Diarrhea score, growth performance, goblet cell size and number, bacterial translocation from intestinal lumen to lymph nodes, intestinal morphology, and relative amounts of sulfo and sialo mucins were measured. The *E. coli* challenge reduced performance, increased goblet cell size and number in the ileum, increased bacterial translocation from the intestinal lumen to the lymph nodes, and increased ileal crypt depth. One of the clays (smectite A) tended to increase goblet cell size in ileum, which may indicate enhanced protection. In conclusion, *E. coli* infection degrades intestinal barrier integrity but smectite A may enhance it.

Keywords: Barrier function, *E. coli*, Pigs, Smectite, Zeolite

RESEARCH

Open Access



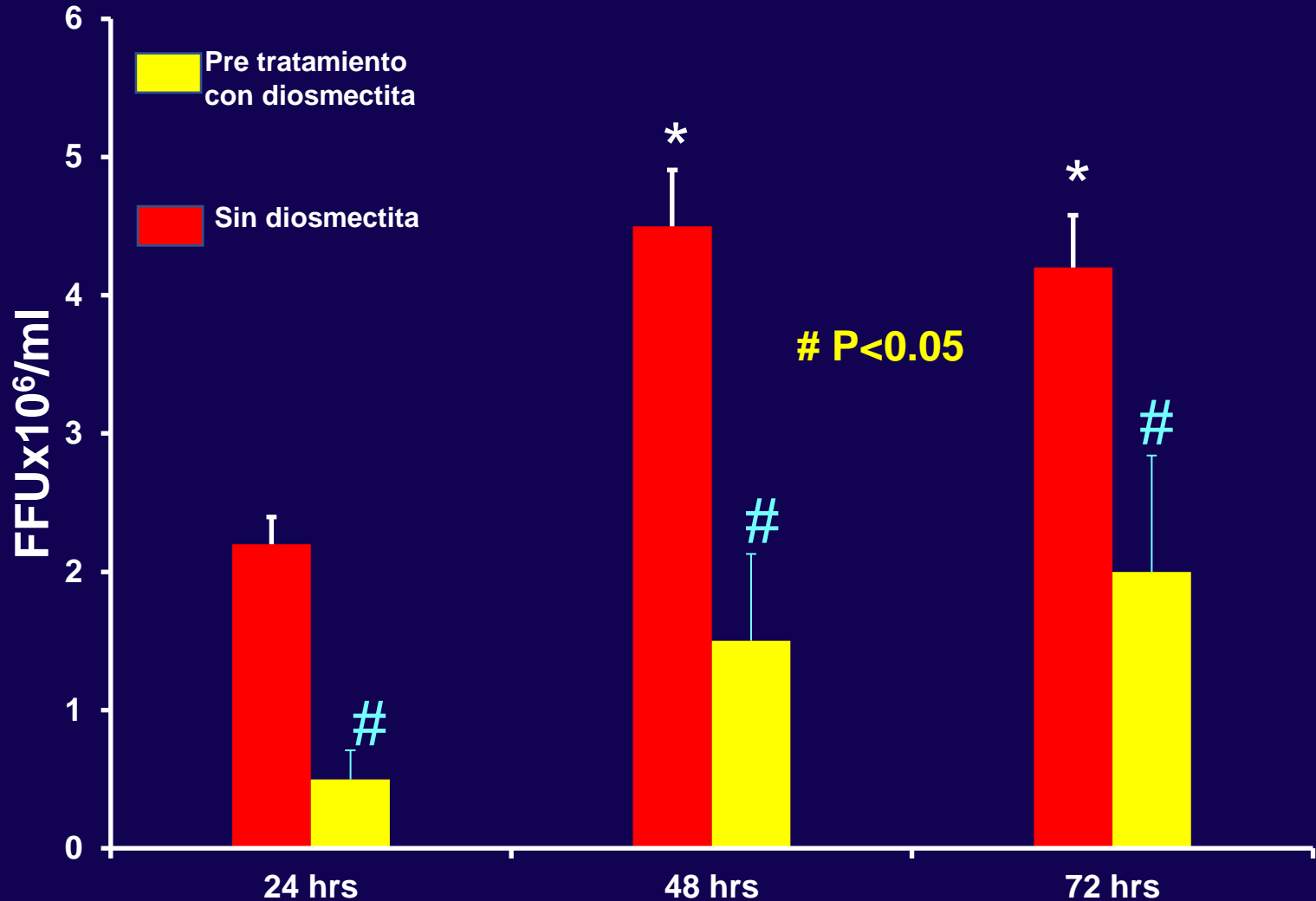
Mechanisms of antidiarrhoeal effects by diosmectite in human intestinal cells

Vittoria Buccigrossi¹, Carla Russo¹, Amedeo Guarino¹, Maiara Brusco de Freitas² and Alfredo Guarino^{1*}

Infectividad

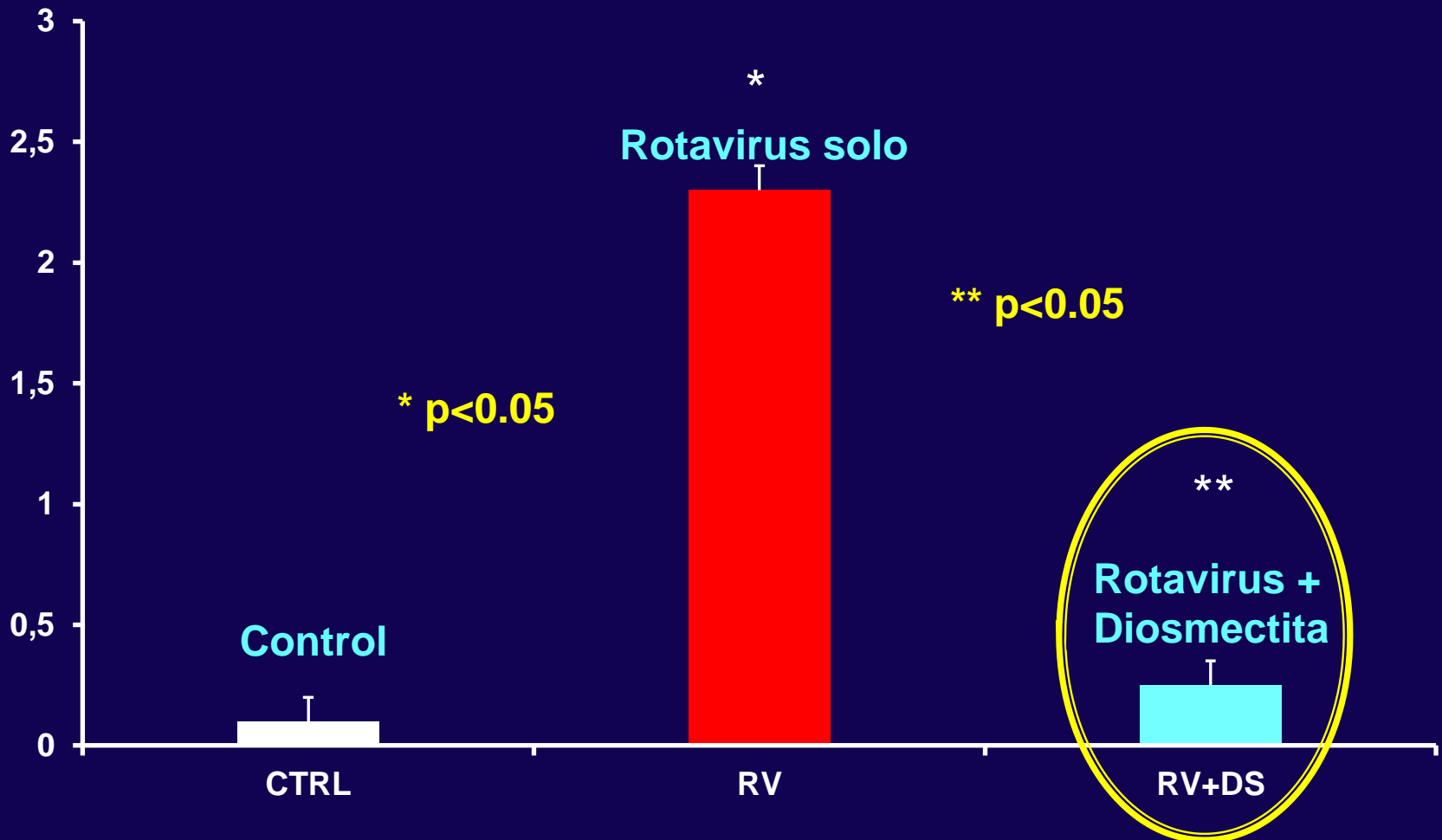
Células humanas (caco-2) cultivadas con Rotavirus Virus intracecular

Se pueden diferenciar
En Enterocitos

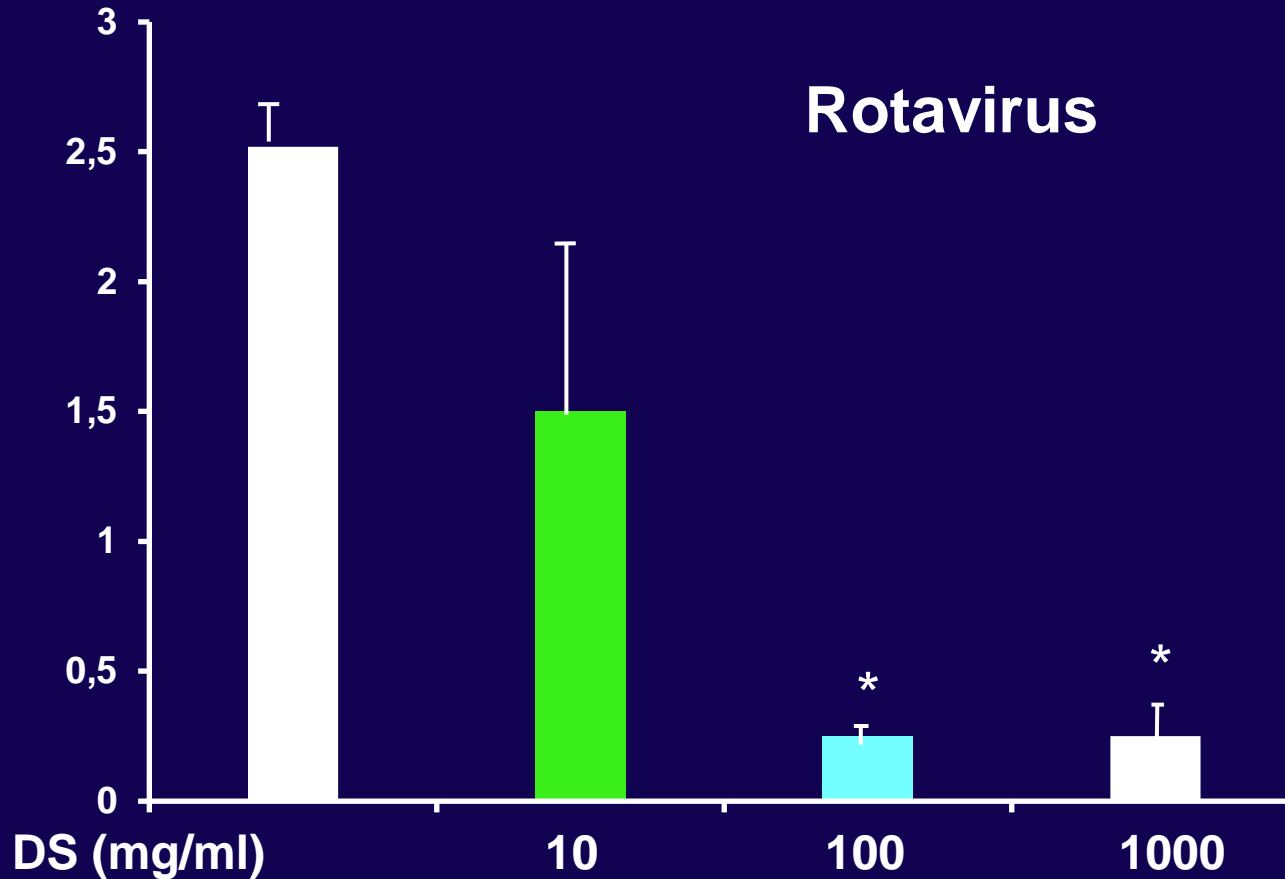


Citotoxicidad

Efecto citotóxico de Rotavirus

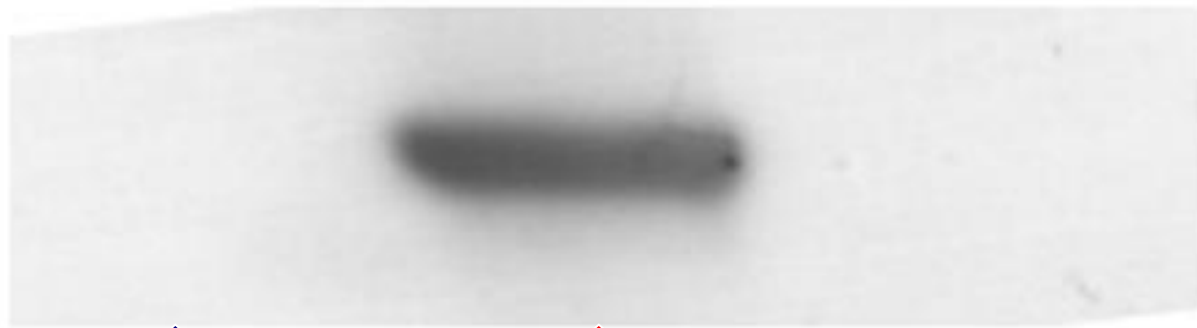


Inhibición de citotoxicidad por DM Dosis-Dependiente



DM inhibe completamente el efecto Entero tóxico del rotavirus

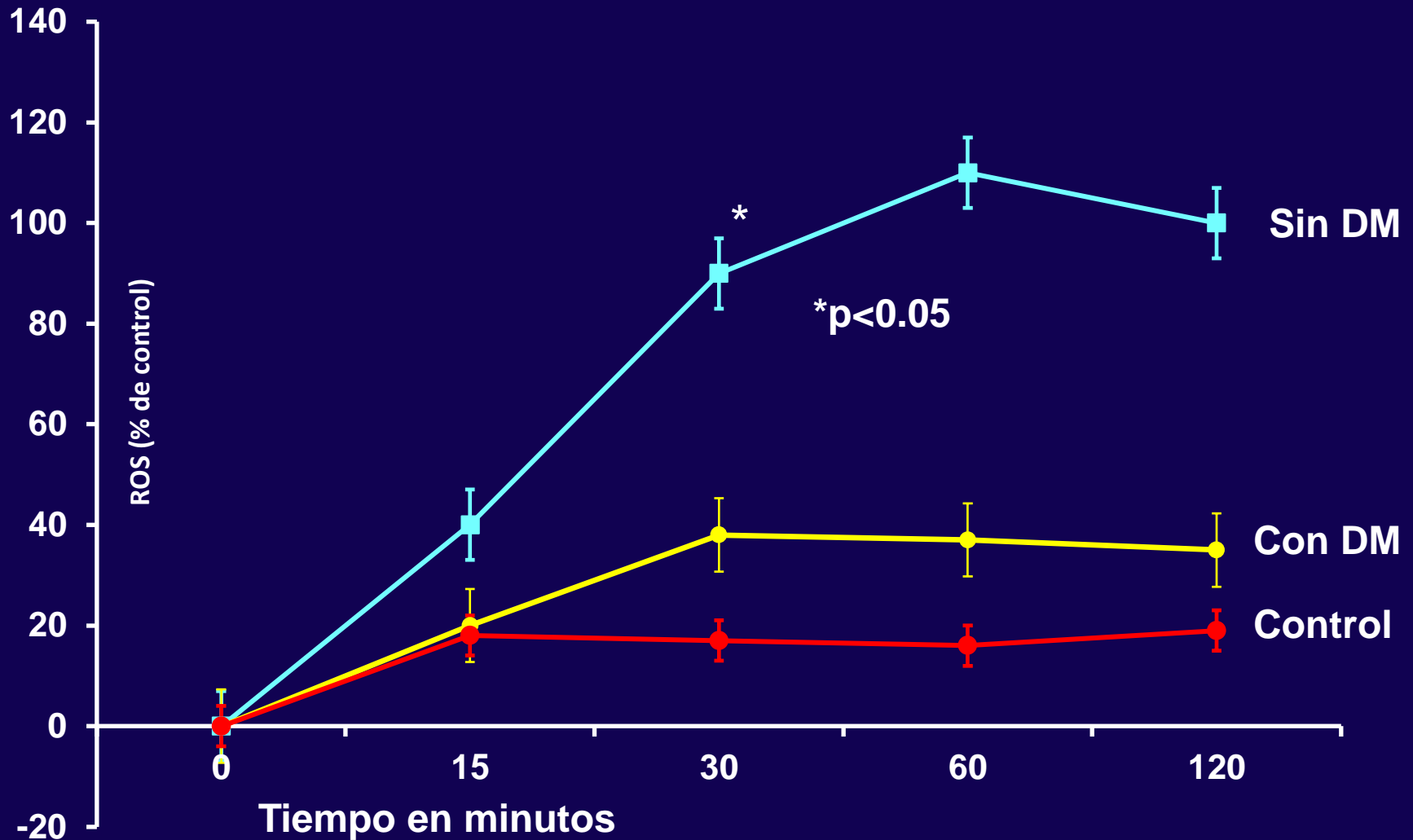
CTRL RV DS+RV



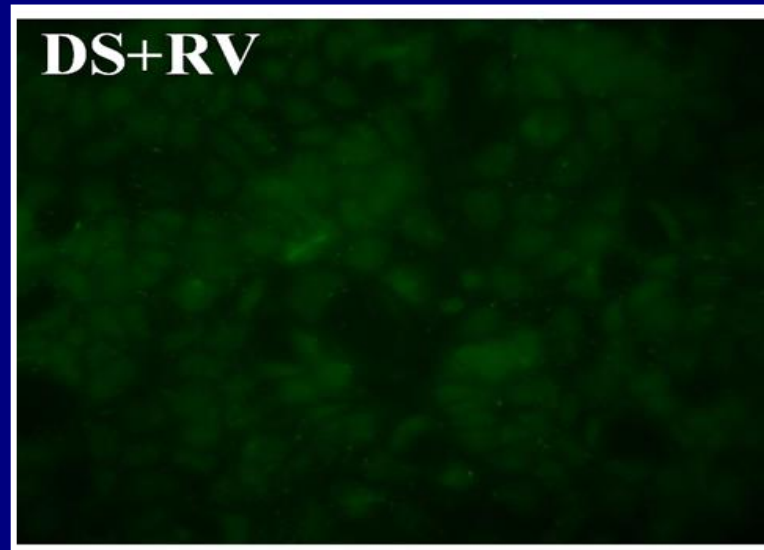
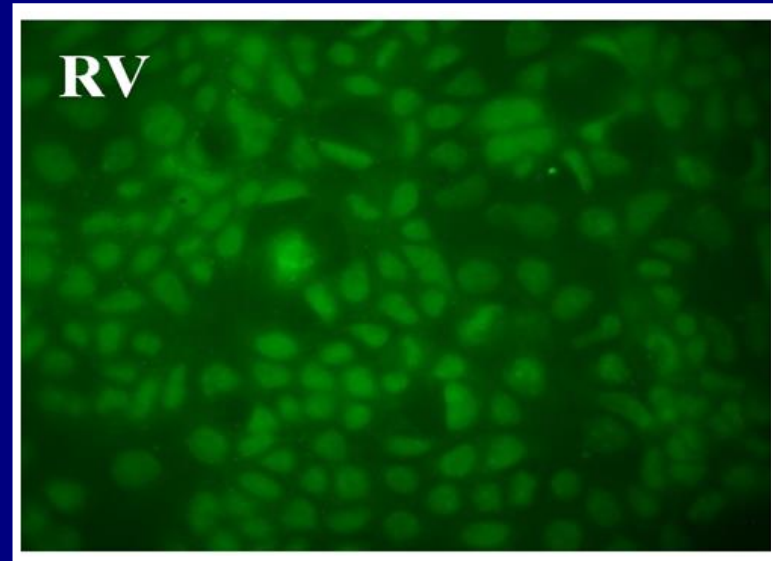
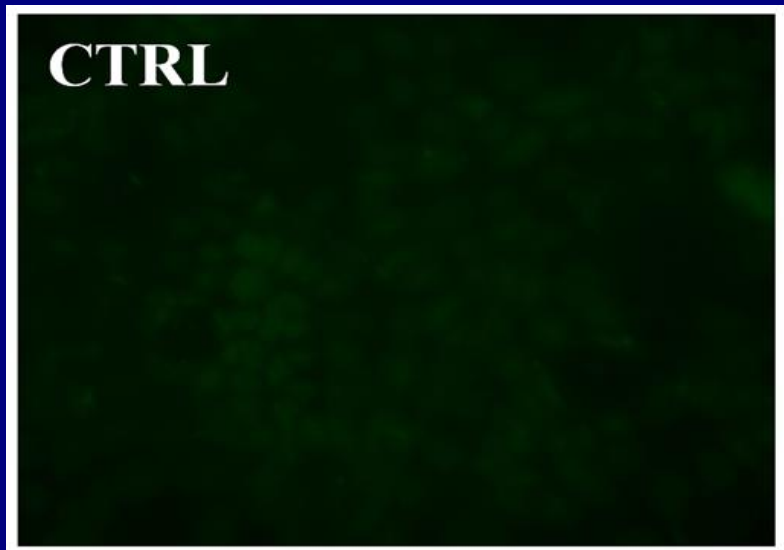
NSP4
(28kDa)

Estrés oxidativo

Estrés oxidativo con o sin pre incubación con DM

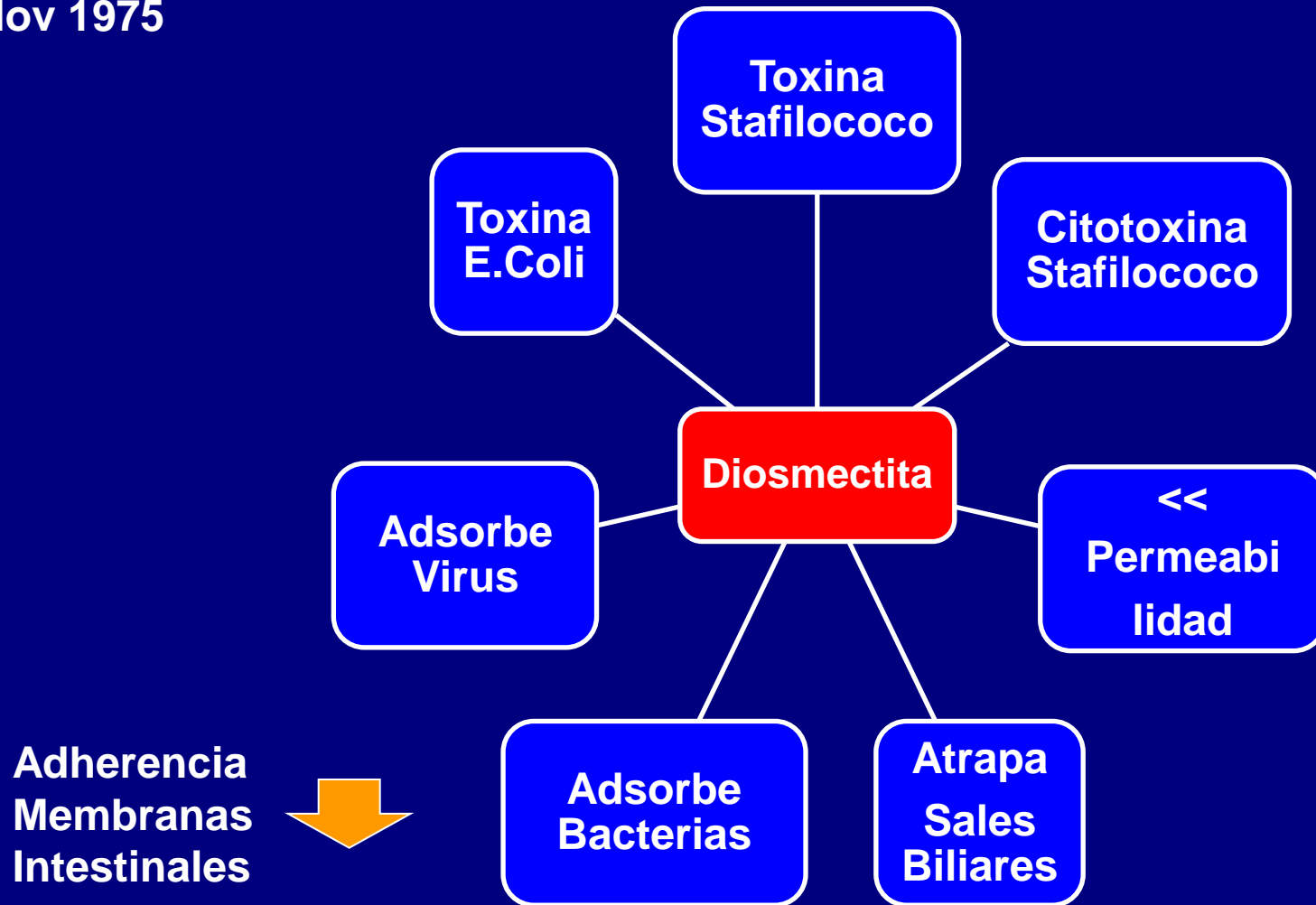


Estrés oxidativo-Fluorescencia



Mecanismos de acción de Diosmectita

Nov 1975



Fioramonti J, Toxicol Letter 1987;36:227-32
Mahraoui L, Gut 1997;40:339-43
Morè J, Histoch J 1987;19:665-70



Diarrea

Deshidratación



Hidratación



Diosmectita

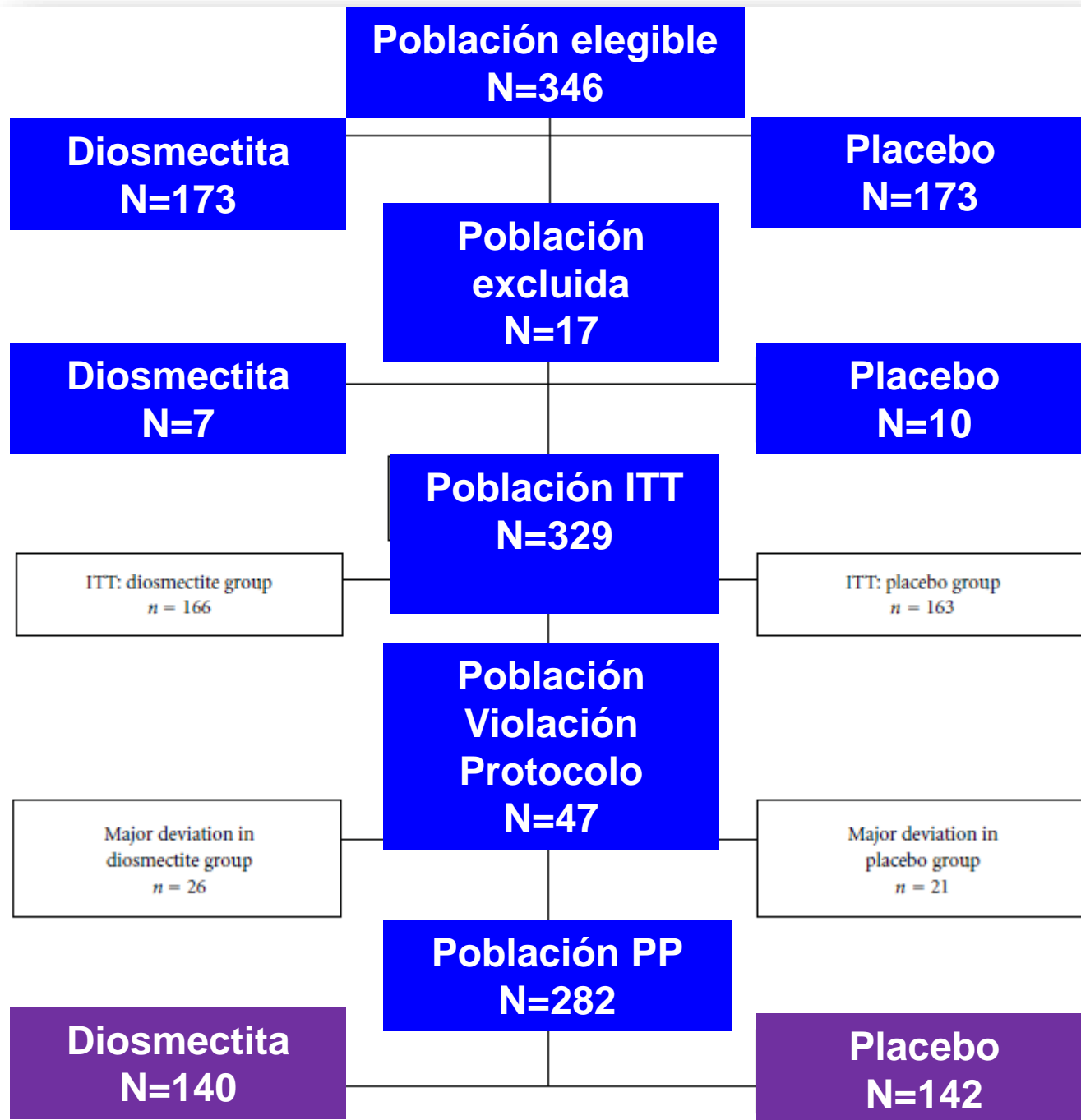


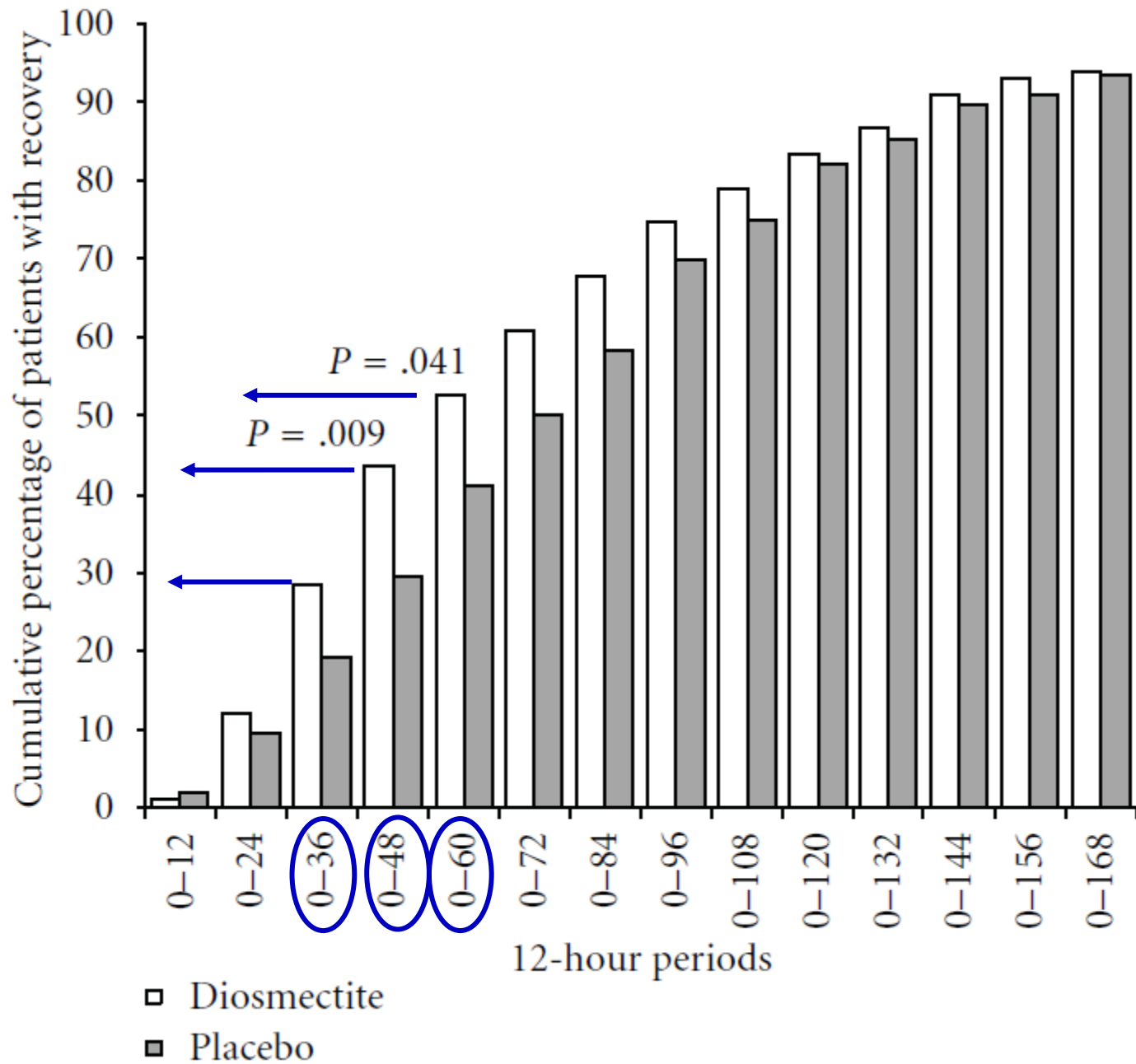
**Hidratación es
Más eficaz**

Research Article

Efficacy of Diosmectite (Smecta)[®] in the Treatment of Acute Watery Diarrhoea in Adults: A Multicentre, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study

Faouzi Khediri,¹ Abdennebi Ilhem Mrad,² Moussadek Azzouz,³ Hedi Doughi,⁴ Taoufik Najjar,⁵ Hélène Mathiex-Fortunet,⁶ Philippe Garnier,⁶ and Antoine Cortot^{7,8}







Available online at www.sciencedirect.com

SCIENCE @ DIRECT®

Digestive and
Liver Disease

Digestive and Liver Disease 36 (2004) 824–828

www.elsevier.com/locate/dld

Alimentary Tract

Comparative efficacy of dioctahedral smectite (Smecta®) and a probiotic preparation in chronic functional diarrhoea

Y. Yao-Zong^a, L. Shi-Rong^b, M. Delvaux^{c,*}

Diarrea crónica Funcional ROMA II

410 pacientes, Edad promedio 43.8 +/-13.9 años

Tratamiento 4 Semanas, seguimiento 5 semanas

Grupo A: 208 pacientes Smectita 3 sobres/día

Grupo B: 202 pacientes , Probióticos 210 mg

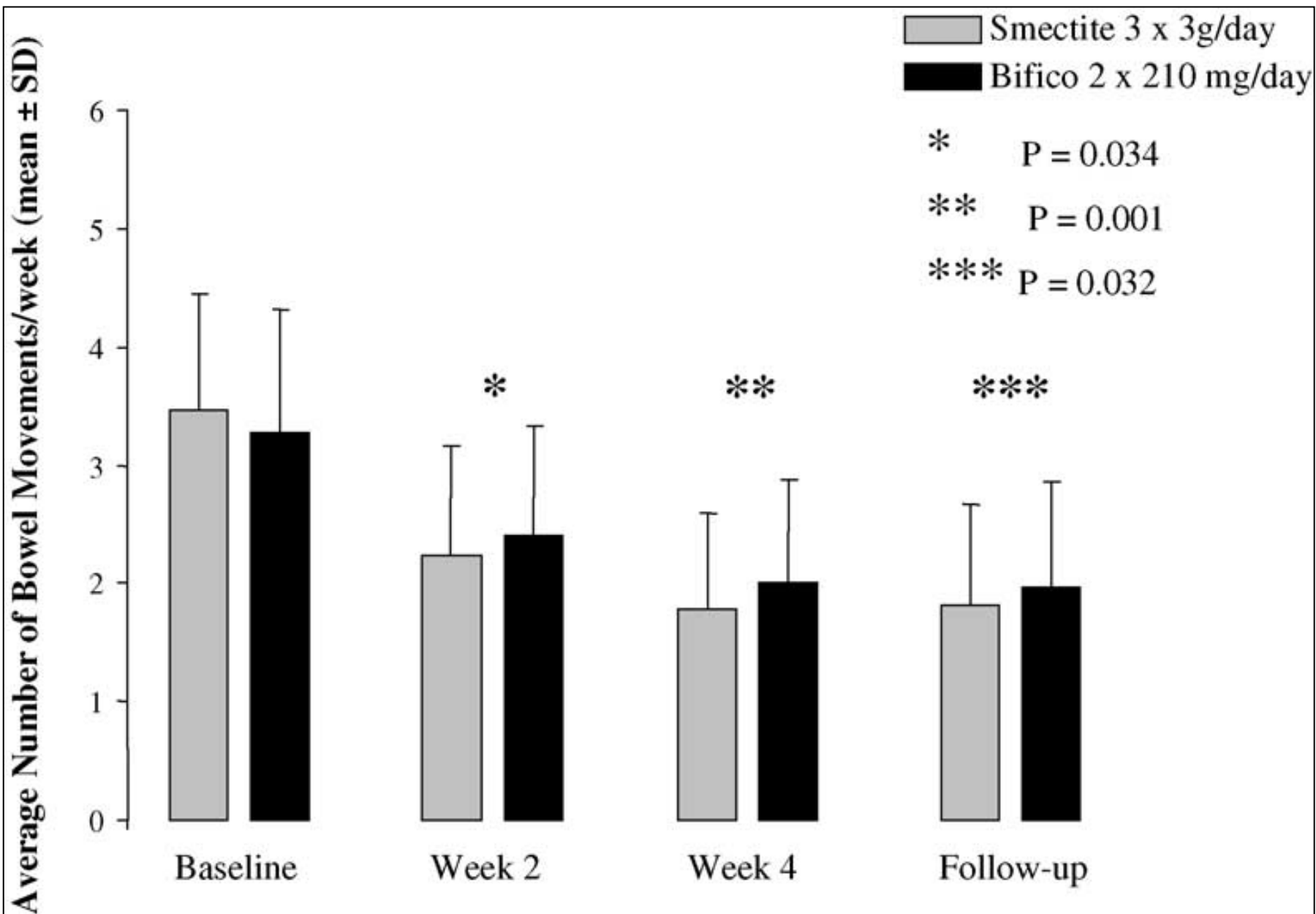
Lactobacilo bifidus

Lactobacilo acidófilo

Enterococo

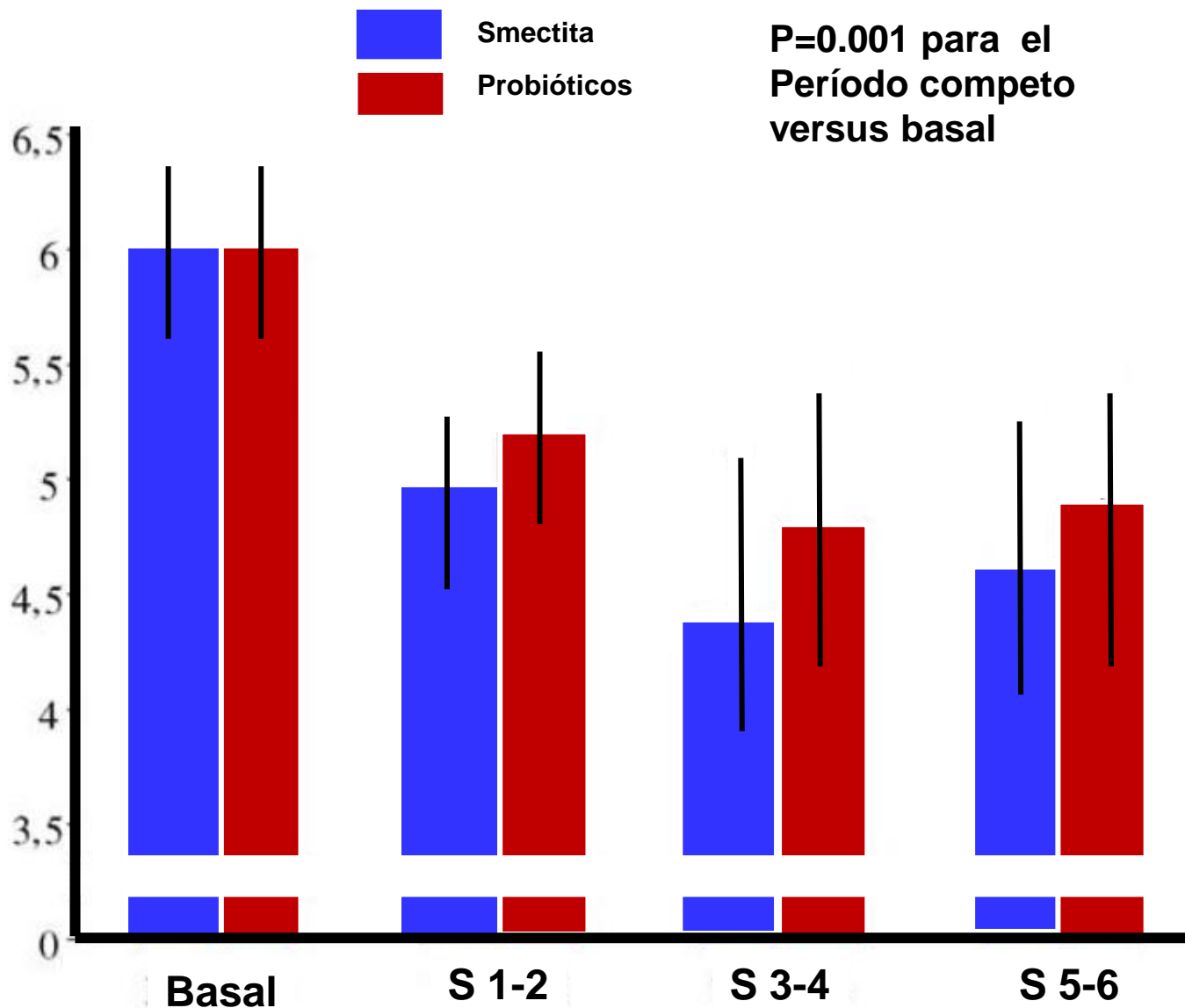
Bacterias vivas por cápsula 10(7)

Yao-Zong Y, Dig Liv Dis 2004; 36: 824–828



Diarrea funcional Crónica

Consistencia
Fecal
Puntaje de
Bristol



Oral Diosmectite Reduces Stool Output and Diarrhea Duration in Children With Acute Watery Diarrhea

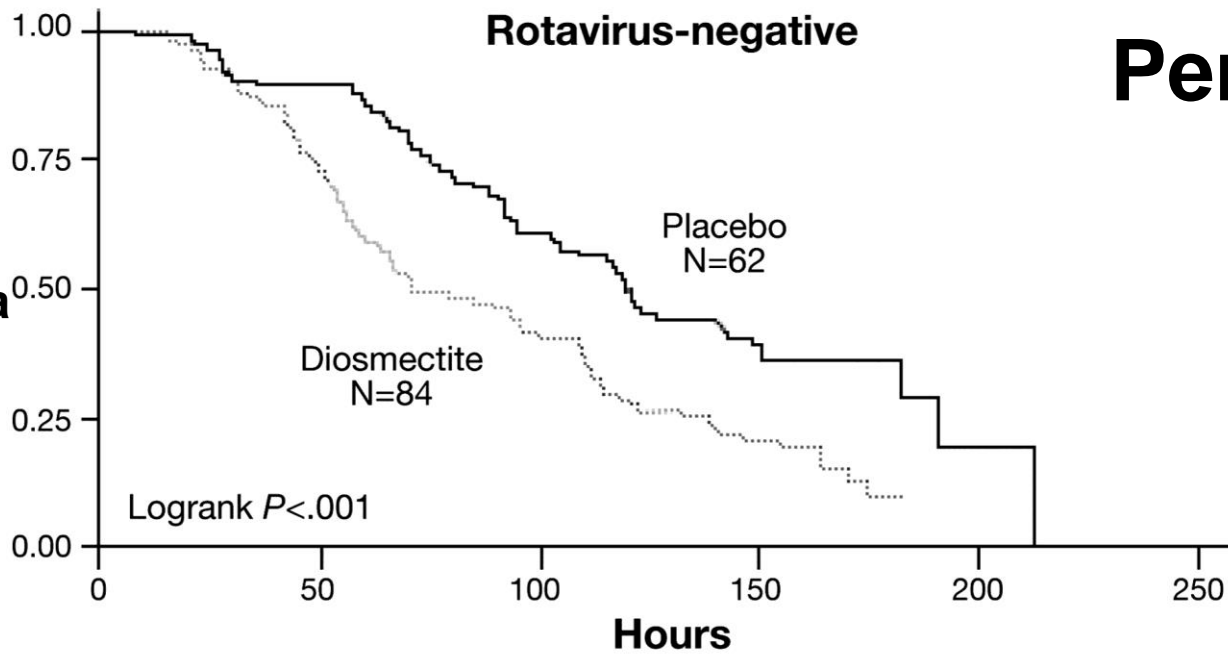
CHRISTOPHE DUPONT,* JIMMY LEE KOK FOO,† PHILIPPE GARNIER,§ NICHOLAS MOORE,||
HÈLÈNE MATHIEX-FORTUNET,§ and EDUARDO SALAZAR-LINDO,¶ for the PERU AND MALAYSIA DIOSMECTITE
STUDY GROUPS

**Paris Descartes University, Cochin Saint-Vincent de Paul Hospital, Paris, France; †Kuala Terengganu Hospital, Kuala Terengganu, Malaysia; §Ipsen, Medical Department, Boulogne-Billancourt, Paris, France; ||INSERM U657, Bordeaux University & Hospital, Bordeaux, France; and ¶DS Consult, Surco, Lima, Peru*

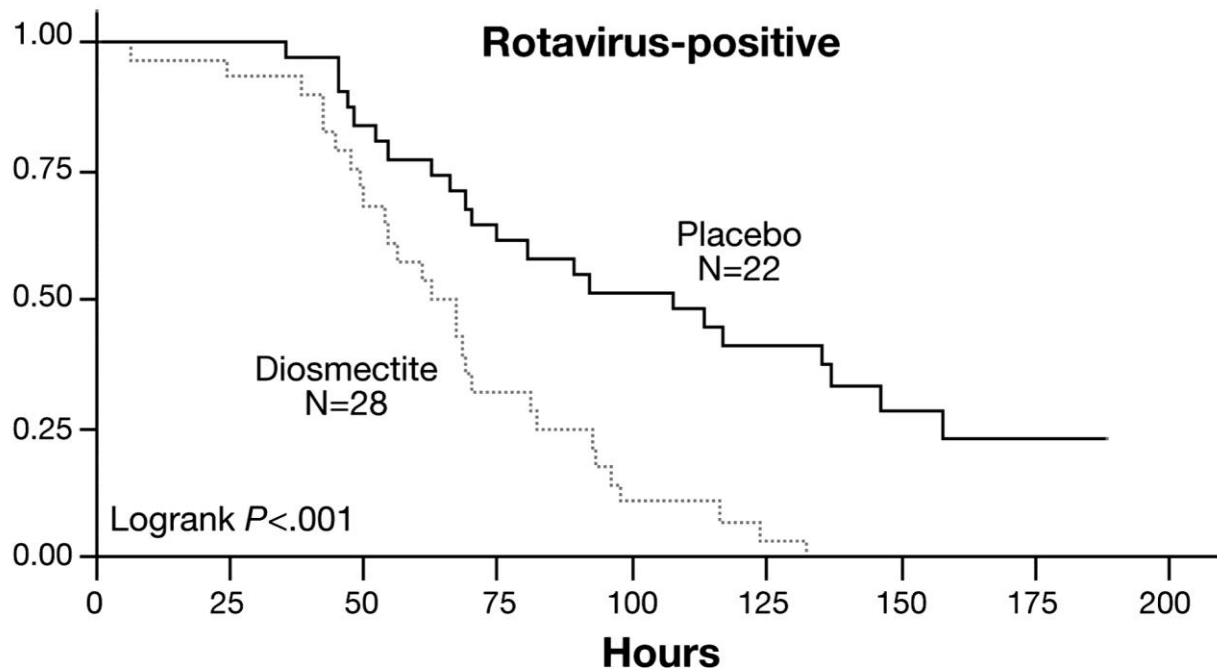
Malasia	302 niños
Perú	300 niños

Clin Gastroenterol Hepatol 2009;7:456–462

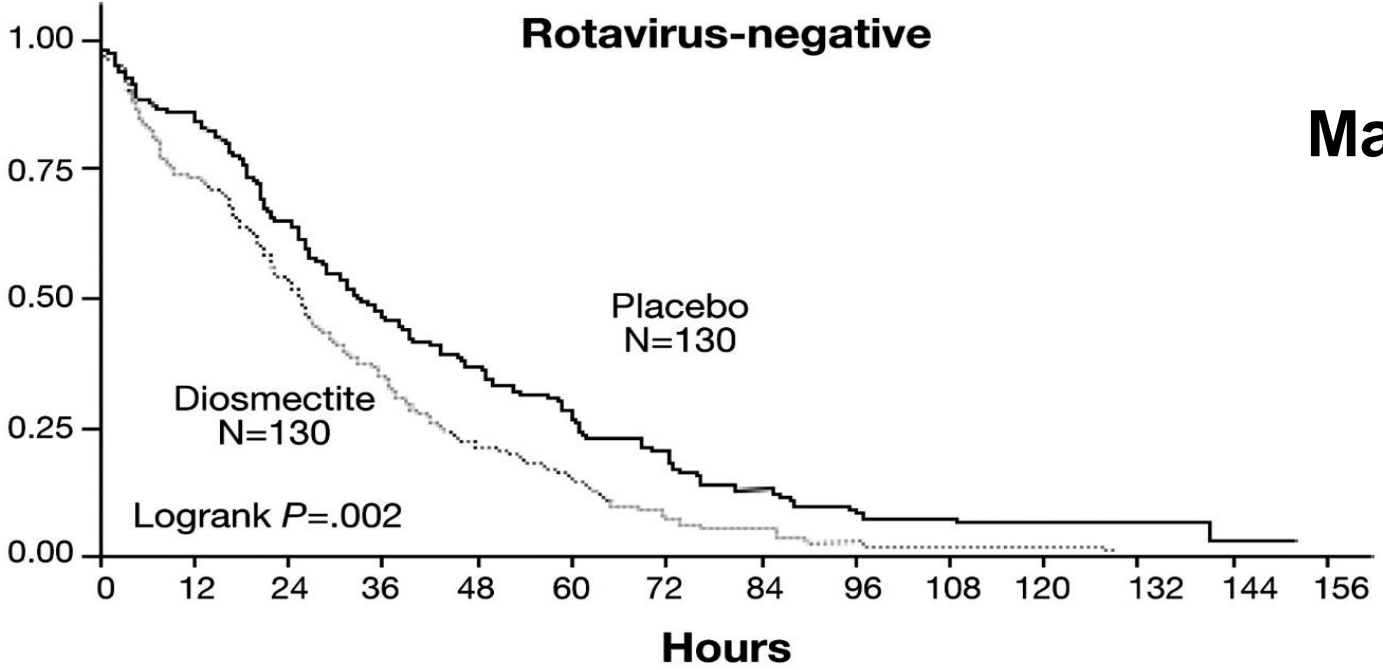
**Duración
De la diarrea**



**Duración
De la diarrea**



**Duración
De la
diarrea**



**Duración
De la
diarrea**

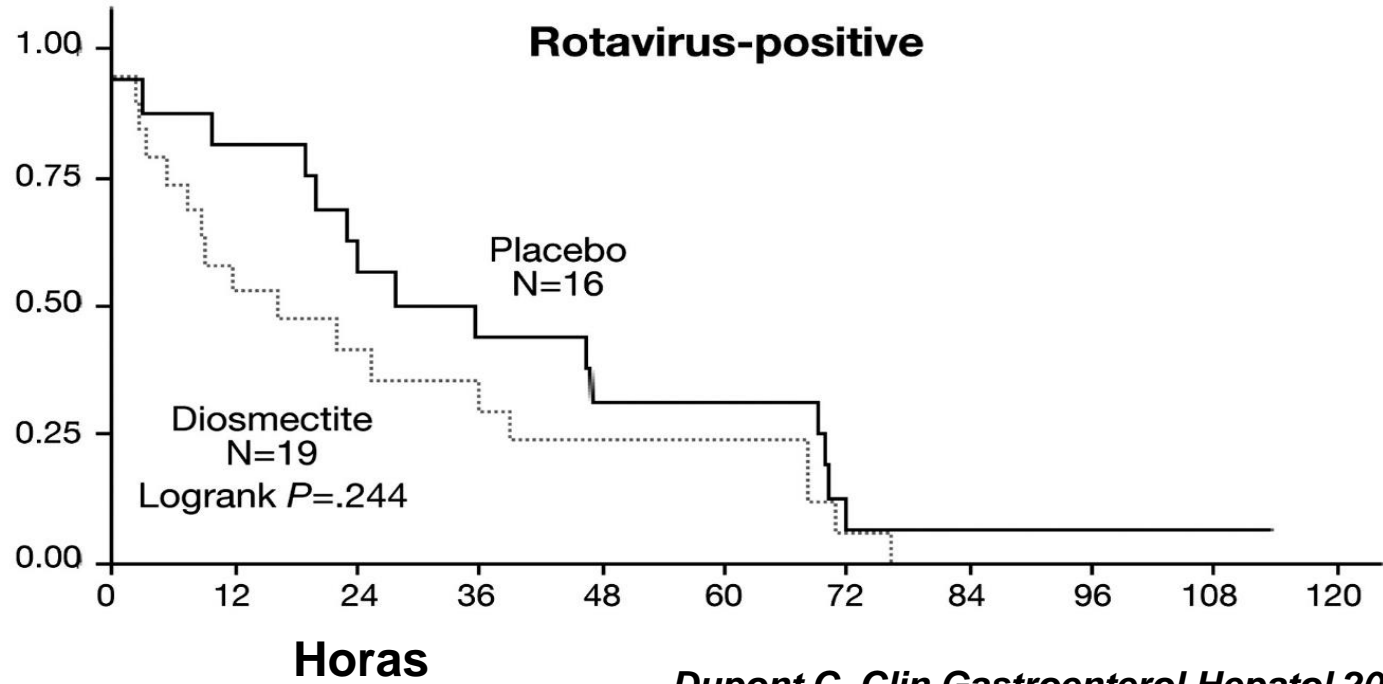














Table 1. Seventy-Two-Hour Stool Output in the Diosmectite and Placebo Groups (g/kg)

	Diosmectite		Placebo		<i>P</i>
	N	72-h stool output, g/kg	N	72-h stool output, g/kg	
Peru study	126	 102.0 ± 65.5	132	 118.8 ± 92.5	.032
Rotavirus +	26	 146.9 ± 90.1	31	 187.9 ± 122.1	.039
Rotavirus –	100	 90.3 ± 52.0	101	 97.6 ± 69.3	.488
Malaysia study	142	87.9 ± 81.2	144	90.7 ± 94.0	.007
Rotavirus +	18	91.8 ± 103.0	16	184.5 ± 192.4	.002
Rotavirus –	124	87.4 ± 78.0	128	79.0 ± 65.9	.434
Pooled data	268	 94.5 ± 74.4	276	 104.1 ± 94.2	.002
Rotavirus +	44	 124.3 ± 98.3	47	 186.8 ± 147.2	<.001
Rotavirus –	224	 88.7 ± 67.5	229	 87.2 ± 67.9	.878

NOTE. Pooled data are presented as mean ± SD and according to rotavirus status from the results of the Peru and Malaysia studies.

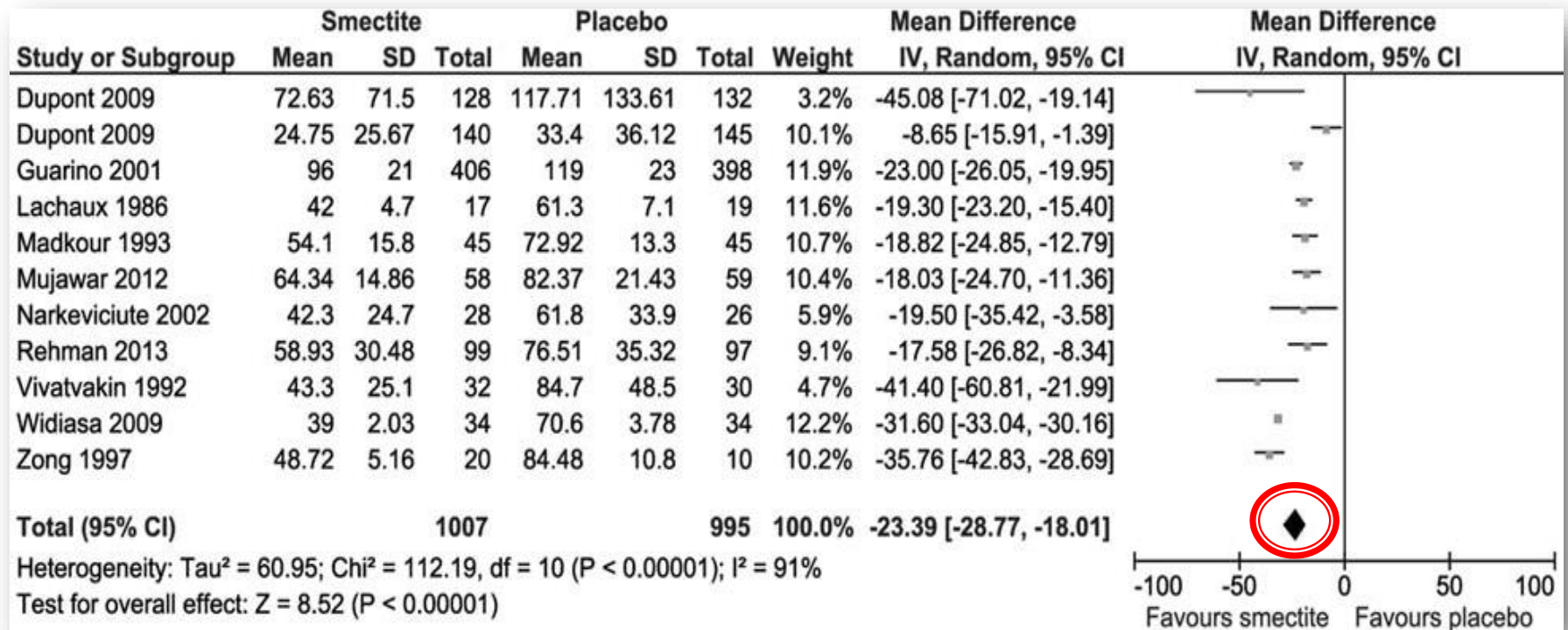
Efectos Adversos

	Diosmectita # Pacientes	Placebo # Pacientes
Peru study		
AEs	91 (70)	94 (67)
Treatment-emergent AEs	68 (55)	77 (56)
Fever	10 (10)	13 (13)
Vomiting	7 (7)	13 (13)
Pharyngitis/ nasopharyngitis	14 (14)	5 (5)
Diarrhea	2 (2)	7 (7)
Rhinitis	6 (6)	2 (2)
Others ^a	29	37
Serious treatment-emergent AEs ^b	6 (6)	12 (11)
Malaysia study		
AEs	61 (48)	74 (55)
Treatment-emergent AEs	51 (41)	59 (43)
Fever	11 (11)	12 (12)
Vomiting	4 (4)	6 (6)
Dermatitis contact	4 (4)	4 (4)
Rhinorrhea	1 (1)	4 (4)
Others ^a	31	33
Serious treatment-emergent AEs ^b	8 (8)	12 (11)

Efficacy and safety of diosmectite in acute childhood diarrhoea: a meta-analysis

Rashmi Ranjan Das,¹ Jhuma Sankar,² Sushree Samiksha Naik³

Duración de la diarrea





Cochrane
Library

Cochrane Database of Systematic Reviews

2018

Smectite for acute infectious diarrhoea in children (Review)

Pérez-Gaxiola G, Cuello-García CA, Florez ID, Pérez-Pico VM.

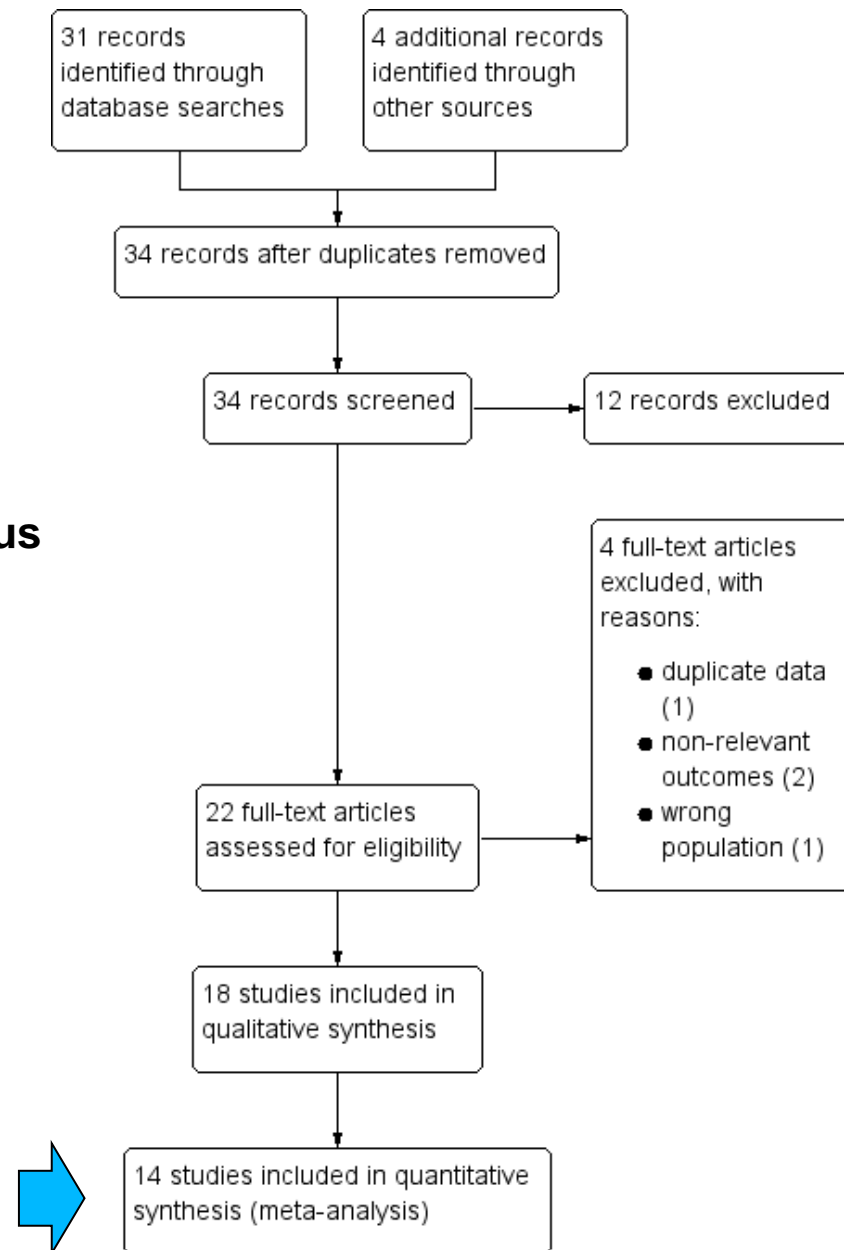
Smectite for acute infectious diarrhoea in children.

Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 4. Art. No.: CD011526.

DOI: 10.1002/14651858.CD011526.pub2.

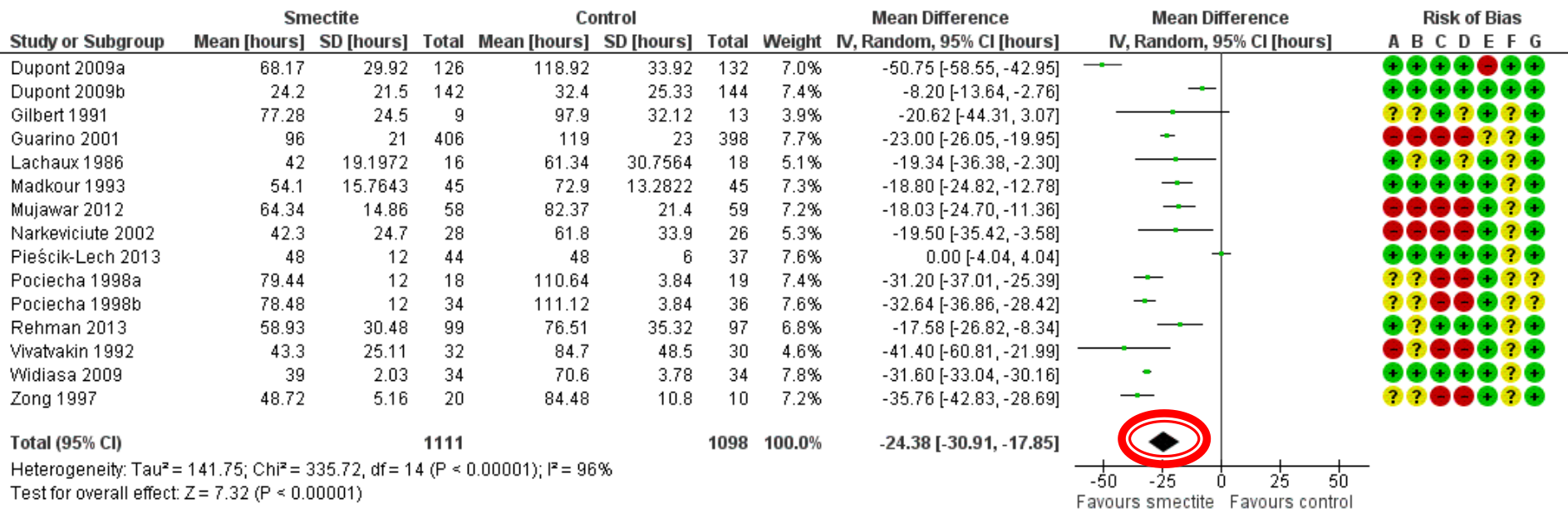
www.cochranelibrary.com

Smectite for acute infectious diarrhoea in children



Smectite for acute infectious diarrhoea in children

Duración promedio horas

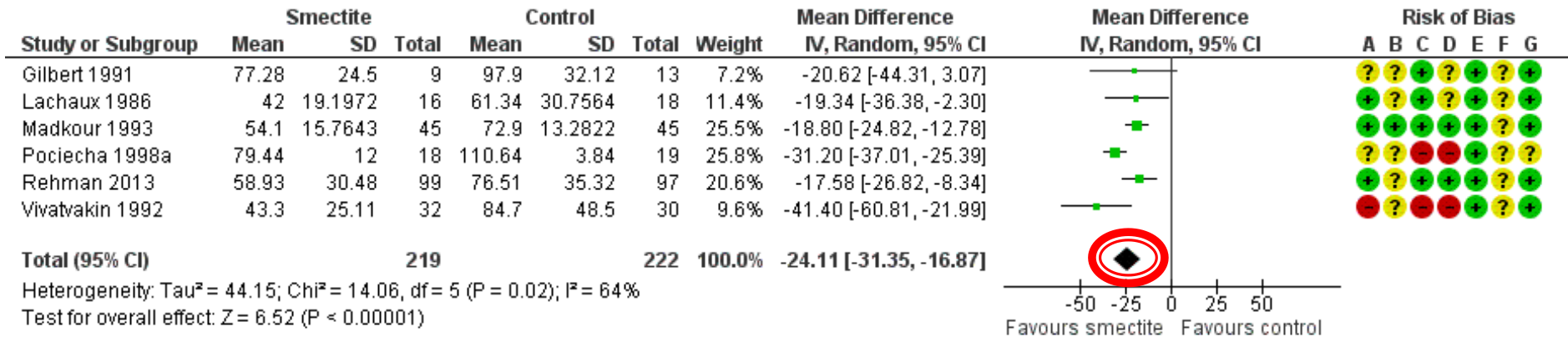


Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Smectite para diarrea aguda infecciosa en niños < 2 años

Duración



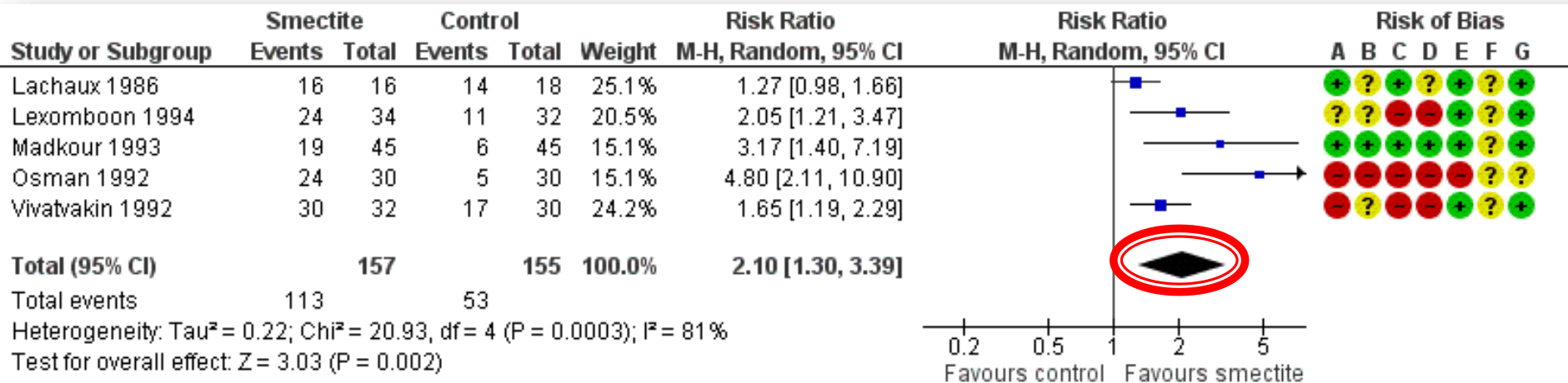
Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Cochrane Database of Systematic Reviews

25 APR 2018 DOI: 10.1002/14651858.CD011526.pub2

Smectite para resolució clínic al Tercer dia de iniciar el tratamiento



Risk of bias legend

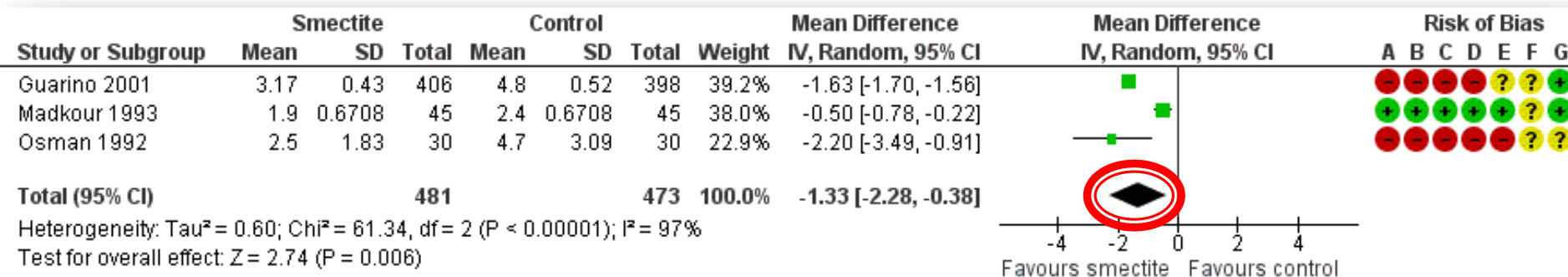
- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Cochrane Database of Systematic Reviews

25 APR 2018 DOI: 10.1002/14651858.CD011526.pub2

Smectite en diarrea infecciosa aguda en niños

Menor frecuencia de deposiciones al 3er día



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Cochrane Database of Systematic Reviews

25 APR 2018 DOI: 10.1002/14651858.CD011526.pub2

Ayer



Hoy



Diarrea aguda

Ayer

**Actitud contra
La utilización de
Medicamentos
Para
Diarrea Aguda**

**Poca evidencia
Sobre eficacia**

**Temor de desplazar
La Hidratación**

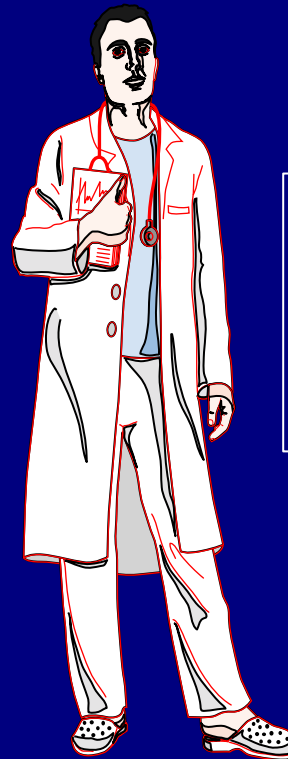


Hoy

**Hidratación temprana +
Tratamiento activo
Contra la diarrea
Es una prioridad global**

Nuevas drogas

Evidencia sólida
Ensayos clínicos
Meta análisis





Deshidratación

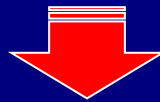


Hidratación

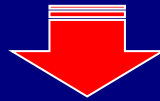


**Hidratación es
Más eficaz**

*En la mayoría de los casos es
de origen viral*

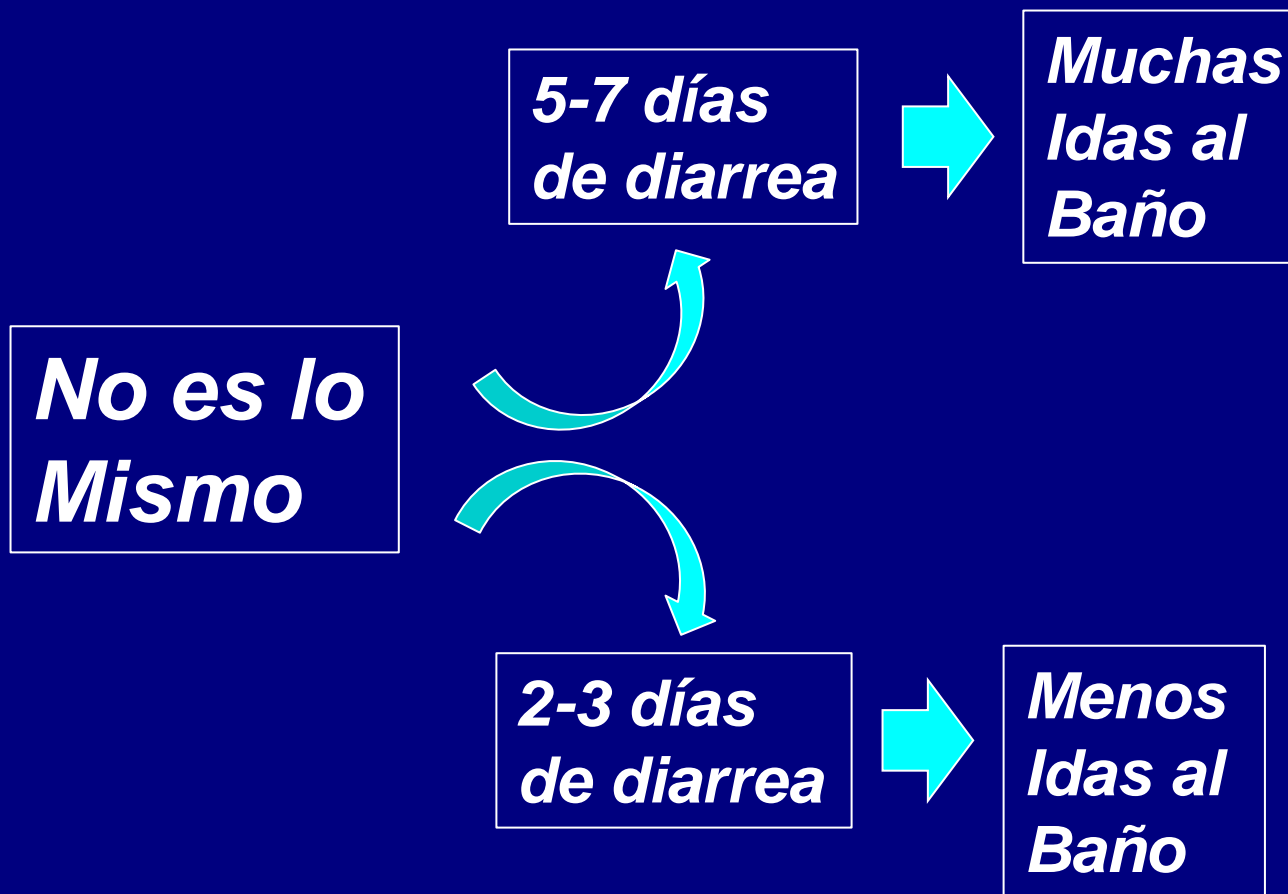


Autolimitada



Diosmectita disminuye y evita la diarrea

Diarrea aguda





Diarrea aguda, beneficios comparativos de los medicamentos

	Smecta	Loperamida	Racecadotril	Probiòticos
Adsorción de patògenos	+	-	-	-
Disminuye hipersecreción	+	-	+	+
Disminuye Permeabilidad-Translocación	+	-	-	+
Acción sobre el Moco	+	-	-	-
Acción sobre Citoquinas	+	-	-	+
Acción sobre Motilidad	-	+	-	-
Antioxidante	+	-	-	-

European Society for Pediatric Gastroenterology,
Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric
Infectious Diseases Evidence-Based Guidelines for the
Management of Acute Gastroenteritis in Children in
Europe: Update 2014

**Alfredo Guarino (Coordinator), †Shai Ashkenazi, ‡Dominique Gendrel,
Andrea Lo Vecchio, †Raanan Shamir, and §Hania Szajewska

Recomendados

Adsorbentes

Diosmectita puede ser considerada en la GEA

No recomendados

Kaolin Pectina, Subsalicilato de bismuto

Zinc en ausencia de deficiencia

Gelatina, Simbiótico, prebióticos

Micronutrientes

Indicaciones

**Diarrea aguda en niños, incluyendo de 1-2 años
Asociada a hidratación oral**

Diarrea aguda en adultos

Diarrea crónica funcional

Dolor asociado a trastornos funcionales

Intestinales

Dosis Diosmectita

Niños < 1 año : 3 gr (1 sobre) al día
Dos sobres al día al inicio de la diarrea

Niños > 1 año: 2 sobres al día
4 sobres al inicio de la diarrea

Adultos: 9 gr (3 sobres) al día
6 sobres al inicio de la diarrea

Mensajes para la casa

En diarrea aguda Acuosa **NO** antibióticos

“Flora bacteriana aumentada”: **NO** existe

En diarreas invasivas, sangre: **NO** Loperamida

En diarreas acuosas: Inhibidor encefalinasa

Diosmecita es superior a placebo

Efectos colaterales similares a placebo

3 meses a Adulto mayor.

No sólo hidratar, mejorar síntomas

Más rápida recuperación

Muy amables
Muchas gracias!!