

Programa de Educación Médica Continua en “Gastroenterología Adultos”



Módulo 3

AUTORES

Dr. William Otero Regino, MD FAGA, FACP

Profesor Titular de Medicina.

Coordinador de Gastroenterología.

Universidad Nacional de Colombia.

Hospital Universitario Nacional de Colombia.

Ex presidente Asociación Colombiana de Gastroenterología.

Ex presidente Asociación Colombiana de Endoscopia Digestiva.

Ex presidente Asociación Colombiana de Medicina Interna Capítulo Central.

Gastroenterólogo Centro de Gastroenterología y Endoscopia,

Bogotá Colombia.

Hernando Marulanda, MD

Profesor de Gastroenterología.

Hospital Universitario Nacional de Colombia.

Gastroenterólogo, Centro de Gastroenterología y Endoscopia

Bogotá, Colombia.

Diarrea aguda: enfoque diagnóstico y terapéutico

1. INTRODUCCIÓN

La diarrea no es una enfermedad, es una respuesta intestinal inespecífica a diversos estímulos, tales como: infecciones, acción directa de toxinas, inflamación o medicamentos⁽¹⁾.

Es un síntoma similar a la fiebre que puede originarse por diversas causas. Frecuentemente, se reitera que el peso normal máximo de las heces es 200 gramos^(2,3). Sin embargo, el peso está relacio-

nado con el consumo de fibra y no siempre que es superior a 300 gramos, las personas se quejan de diarrea y al contrario, hasta en el 20% de las personas con diarrea, las heces pesan menos de 300 gramos⁽³⁾. En la práctica, se considera que existe diarrea cuando hay tres o más deposiciones blandas o líquidas en 24 horas, Bristol 6 y 7⁽¹⁾, Fig. 1.

Figura 1. Escala de Bristol

Tipo 1		Heces separadas, duras semejantes a “nueces” Difíciles de evacuar
Tipo 2		Semejante a salchicha, pero “aterronada”
Tipo 3		Semejante a salchicha, con grietas en su superficie
Tipo 4		Semejante a salchicha, o una culebra, con superficie lisa y suave
Tipo 5		Trozos separados con bordes definidos
Tipo 6		Piezas esponjosas con bordes irregulares no definidos
Tipo 7		Acuosa, no piezas sólidas, como “agua sucia”

La diarrea puede considerarse como una respuesta protectora a diversas agresiones gastrointestinales⁽³⁾. En la diarrea aguda, en casos de infecciones, toxinas u otras sustancias nocivas, se puede estimular el peristaltismo, así como también, la secreción de líquido, como mecanismos adaptativos para eliminar el agresor o la situación nociva⁽³⁾. Finalmente, es el resultado de un exceso de agua en las materias fecales, debido a la incapacidad del intestino delgado y del colon para absorber el exceso de líquido y electrolitos, que sobrepasan su capacidad absorbente^(2,3). También puede producirse diarrea, cuando hay un tránsito rápido que disminuye el tiempo disponible para la absorción de agua^(2,3).

La diarrea se puede clasificar de diversas formas. Dependiendo de la duración puede ser aguda (< 2 semanas), persistente (2-4 semanas) o crónica (> 4 semanas)^(3,4). Fisiopatológicamente, puede ser osmótica o secretora y de acuerdo a las características de las heces puede ser acuosa o disenterica, cuando hay sangre visible, la cual frecuentemente se asocia a dolor abdominal y fiebre^(3,4). La osmótica es secundaria a la mala absorción intestinal de sustancias osmóticamente activas como disacáridos (lactosa, sucrosa), alcoholes (manitol, sorbitol)⁽³⁾ o iones (magnesio, sulfato, fosfato) las cuales retienen el líquido del lumen intestinal, para mantener el equilibrio osmótico

con la composición de los líquidos corporales y esto impide absorber el agua⁽³⁾. Cualquier clasificación de la diarrea tendría importancia si permite un enfoque diagnóstico y terapéutico en ese paciente individual. De acuerdo con lo anterior, la diferenciación entre aguda y crónica, facilita el enfoque diagnóstico y terapéutico.

A nivel mundial, la enfermedad diarreica aguda, es la segunda causa de mortalidad en los niños menores de 5 años, con más de 500.000 muertes en 2017⁽³⁾. La principal causa de esa letalidad se debe a la falta de disponibilidad de adecuada hidratación y también a la malnutrición concomitante⁽⁵⁾.

La mayoría de los casos de diarrea aguda están relacionados con el consumo de agua o alimentos contaminados, así como también a agentes infecciosos⁽⁴⁾. La información disponible sobre diarrea aguda es mucho menor para los adultos que para los niños. Este artículo será dirigido fundamentalmente para el enfoque diagnóstico y terapéutico en adultos y cuando se considere necesario, se dará información puntual sobre aspectos seleccionados para los niños pequeños. Es importante destacar que el enfoque de la diarrea aguda en los adultos es diferente en los países en vías de desarrollo⁽⁴⁾ versus desarrollados⁽⁶⁾.

2. ETIOLOGÍA

La Diarrea Aguda (DA) y la Diarrea Persistente (DP), son causadas principalmente por agentes infecciosos, toxinas bacterianas bien sea producidas en el intestino o preformadas, así como también por medicamentos^(3,4). Brotes de diarrea aguda, pueden ser secundarios a virus como Norovirus y SARS-CoV-2. Del 2-49% de los pacientes con COVID-19 presentan diarrea aguda y puede ser el síntoma inicial de presentación⁽⁷⁾. De acuerdo con los centros para el control y prevención de enfermedades (CDC)⁽⁸⁾, la Gastroenteritis Aguda (GEA), es un cuadro clínico de diarrea aguda o vómito.

Después de la implementación de la vacuna contra el rotavirus desde 2006, internacionalmente

ha declinado la incidencia de esta etiología, apareciendo el norovirus como la principal causa de GEA en los niños⁽⁹⁾. Los adultos mayores (>65 años), son más propensos a infección grave y hospitalización por norovirus^(10,11). En los pacientes inmunocomprometidos, la GEA puede ser severa y por tanto, es frecuente que tengan que ser hospitalizados y tengan mayor mortalidad. Ese tipo de pacientes son propensos a tener diarreas persistentes por norovirus, rotavirus y adenovirus^(4,12). En los adultos inmunocompetentes, la diarrea por esos agentes infecciosos usualmente se resuelve en 1-3 días⁽¹²⁾. En el mundo subdesarrollado, la diarrea aguda, puede ser acuosa o sanguinolenta (invasiva, disenterica), según el microorganismo infectante⁽⁴⁾, tabla 1.

Tabla 1. Patógenos causantes de Diarrea Aguda

Acuosa	Sanguinolenta
<i>Escherichia coli</i> enterotoxigénica.	<i>Shigella</i> (algunas especies).
<i>Norovirus</i> .	<i>Campylobacter</i> (algunas especies).
<i>Campylobacter</i> (algunas especies).	<i>Escherichia coli</i> enteroinvasiva.
<i>Escherichia coli</i> enteroagregativa.	<i>Salmonella</i> antérica no tifoidea.
<i>Bacteroides fragilis</i> enterotoxigénico.	<i>Entamoeba histolítica</i> .
<i>Aeromonas</i> (algunas especies).	<i>Schistosoma mansoni</i> .
<i>Vibrio cholerae</i> o1 o 0139.	

Tanto virus como bacterias, como agentes etiológicos de diarrea aguda, producen lesión directa de los enterocitos maduros tales como: destrucción del moco, alteración “estructura vellosa”, pérdida de disacaridasas, lesión uniones estrechas, aumento permeabilidad^(3,4,13).

Enfoque diagnóstico de la gastroenteritis aguda.

Las manifestaciones clínicas, no permiten diferenciar entre causas virales, bacterianas o parasi-

tarias. El vómito puede estar ausente en el 33% de los casos producidos por Norovirus y en el 66% de los producidos por *Salmonella*⁽¹⁴⁾.

La mayoría de los pacientes que presentan diarrea acuosa, no tienen complicaciones y el cuadro es autolimitado con duración de 7 días o menos⁽⁴⁾. La mayoría no necesitan evaluación exhaustiva para determinar la etiología, excepto cuando se investiga un brote agudo⁽⁴⁾. Tampoco se necesitan tratamientos específicos diferentes a una adecuada hidratación. Sin embargo, si hay inmunosupresión, vómito o hipovolemia, heces sanguinolentas, fiebre ($\geq 38,30$), signos de sepsis,

síndrome urémico hemolíticos (insuficiencia renal aguda, anemia hemolítica, trombocitopenia y alteraciones de la coagulación), más de seis deposiciones en 24 horas, o la diarrea que dura más de siete días⁽²⁾. En esas situaciones, es probable que la etiología sea un enteropatógeno, para el cual se podrían necesitar antibióticos⁽⁵⁾. Cuando la diarrea persiste más de siete días, existe la posibilidad de que la causa sea un protozooario (*Giardias*, *criptosporidium*). La diarrea crónica usualmente no es producida por agentes infecciosos, aunque ocasionalmente en personas inmunocompetentes, puede ser secundaria a *Aeromonas* o *Yersinia*⁽⁴⁾. Cuando existe el antecedente de uso previo de antibióticos en las 8-12 semanas previas, se debe investigar *Clostridioides difficile* (Cd), así mismo se deben investigar a los pacientes inmunosuprimidos para ese patógeno y otros enteropatógenos⁽⁴⁾. Es fundamental investigar CD, en pacientes en quienes la diarrea aguda se presenta durante o después de una hospitalización, ya que en esos escenarios son muy raras las infecciones por parásitos o bacterias usuales⁽¹⁴⁾.

Cuando las complicaciones mencionadas están presentes, o la diarrea persiste, se recomiendan estudios como el cuadro hemático completo para determinar si hay anemia, hemoconcentración o leucocitosis⁽⁴⁾. Cuando la etiología es viral, el número de glóbulos blancos es normal y puede haber linfocitosis, en contraste con diarreas bacterianas invasivas, en las cuales hay leucocitosis y neutrofilia, aunque en salmonelosis puede haber neutropenia⁽⁴⁾. Los electrolitos y nitrogenados permiten evaluar el grado de hipovolemia y la función renal⁽⁴⁾. El examen de las heces en fresco (coproscópico) permite identificar si hay leucocitos, en cuyo caso sería diarrea inflamatoria. El rendimiento para la detección de neutrófilos, depende de la rapidez con que se examinen las heces apenas son eliminadas, por lo cual una alternativa para identificar la actividad de los neutrófilos podría ser la determinación de calprotectina o de lactoferrina⁽³⁾. La investigación de patógenos bacterianos estaría indicada en casos severos, con toxicidad y diarrea persistente (>7 días). Si la diarrea aparece en el paciente hospitalizado, existe una alta probabilidad de que sea causada por *Clostridioides difficile* (Cd)⁽¹⁵⁾.

En pacientes con enfermedad severa, es recomendable realizar una radiografía simple de abdomen para evaluar íleo o megacolon (transverso > 7 cm). Cuando hay colitis (moco y sangre en las heces con cólicos), es recomendable colonoscopia y tomar biopsias de la mucosa del colon, independientemente de que existan o no alteraciones evidentes. Las biopsias del íleon con mucosa sana, no son importantes. El diagnóstico de Cd, se hace con pruebas altamente sensibles como la amplificación por PCR de ácidos nucleicos y específicas (toxinas A y B) tomadas de manera simultánea⁽¹⁵⁾. La glutamato deshidrogenasa es una enzima altamente sensible, que es producida tanto por cepas patógenas o no patógenas de Cd, así como por otros *Clostridium*. La identificación de este antígeno debe ser la prueba inicial de tamización ("screening"), y requiere la confirmación de que existe una cepa toxigénica, por lo cual, se debe determinar la presencia de toxinas, bien sea por amplificación de ácido nucleicos o inmunoensayo enzimático⁽¹⁵⁾.

El coprocultivo de las heces, en diarrea aguda, actualmente, ha sido reemplazado por pruebas de amplificación de ácidos nucleicos para detectar entero patógenos en las heces^(4,16), permitiendo un diagnóstico rápido y sensible con el cual se evitaría el uso innecesario de antibióticos⁽¹⁷⁾. Tiene la ventaja de necesitar muy poca materia fecal, como una muestra obtenible con un hisopado rectal^(16,17).

Existen productos comerciales que permiten identificar los principales patógenos gastrointestinales (The BioFire® FilmArray® Gastrointestinal Panel (GI Panel) aprobado por la FDA en 2014, con el cual se pueden identificar en una hora 22, de los más comunes patógenos gastrointestinales incluyendo virus, bacterias y parásitos que causan la diarrea infecciosa⁽¹⁶⁾ Es un sistema de PCR múltiple que integra la preparación, amplificación, detección y el análisis de la muestra.

No obstante, que la GAE aguda generalmente es autolimitada, existen complicaciones potenciales que se muestran en la tabla 2.

Tabla 2. Complicaciones potenciales de la GEA en adultos

Complicación	Agente infeccioso
Bacteremia.	Especies de <i>Shigella</i> , <i>Salmonella</i> entérica no tifoidea, <i>Campylobacter fetus</i> .
Síndrome urémico hemolítico.	Especies de <i>Shigella</i> , <i>Shiga</i> productora de toxina, <i>Escherichia coli</i> .
Síndrome de Guillain Barré.	<i>Campylobacter jejuni</i> .
Artritis reactiva.	Especies de <i>Campylobacter</i> , y de <i>Salmonella</i> , <i>Shigella flexneri</i> .
Tomado y modificado de referencia 4.	

3. TRATAMIENTO

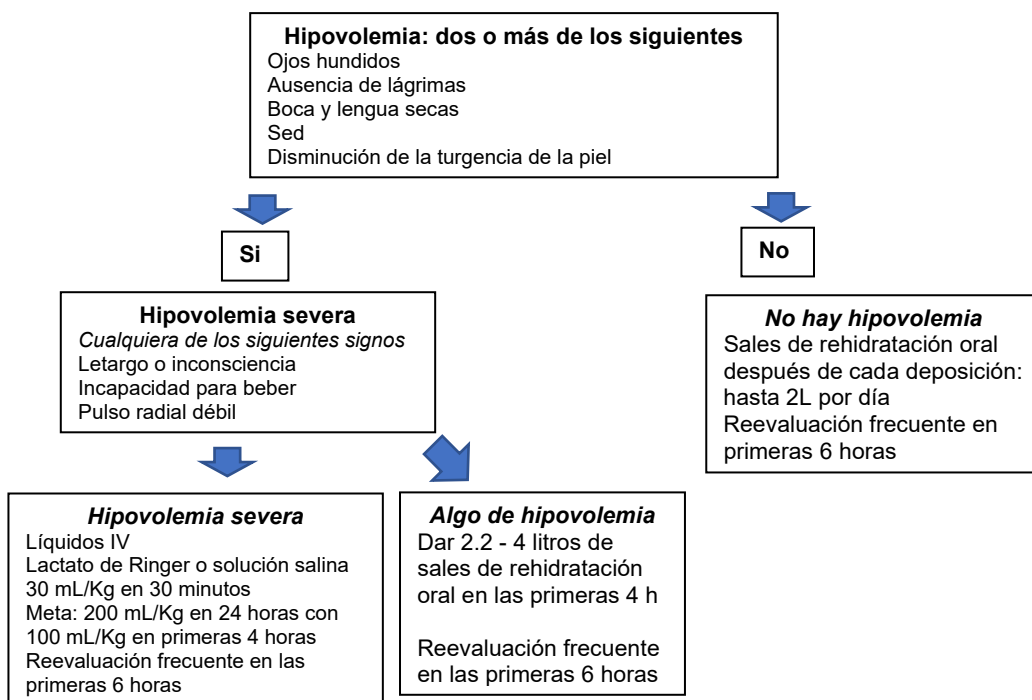
La piedra angular del manejo es la rehidratación con líquidos y electrolitos, dependiendo del grado de depleción de volumen^(1-5,18), de acuerdo al cuadro clínico y severidad de la hipovolemia, tabla 3.⁽⁴⁾

Tabla 3. Severidad de la hipovolemia			
Parámetro	Leve	Moderada	Severa
Estado mental	Alerta	Irritabilidad, inquietud	Inconsciente, letárgico
Ojos	Normal	Hundidos	Secos, muy hundidos
Lágrimas	Presentes	Ausentes	Ausentes
Boca/lengua	Húmeda, ligeramente seca	Seca	Muy seca
Sed	Aumentada	Sediento, bebe exageradamente	No es capaz de beber o bebe muy lentamente
Pellizco en la piel	Retirada rápida	Retirada lentamente	Retirada muy lentamente, signo en tienda de campaña
Puso	Normal	Rápido débil	Muy rápido débil o no palpable
Magnitud de la pérdida de volumen	≤ 5% del peso corporal	5-10% del peso corporal	>10% del peso corporal
Déficit de líquido estimado	<50 mL/Kg	50-100 mL/Kg	>100 mL/Kg
Tomado y modificado de referencia 4.			

Cuando no hay deshidratación o ésta es leve, puede ser corregida con Sales de Rehidratación Oral (SRO)⁽¹⁹⁾.

Actualmente, la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF) recomiendan una solución con reducida osmolalidad que contiene 75 mEq/L de sodio y 75 mmol/L de glucosa^(19,20).

En casos de hipovolemia severa, la rehidratación debe ser por vía parenteral⁽²¹⁾. La solución recomendada es lactato de Ringer o lactato de Ringer con dextrosa al 5%, aunque también se puede utilizar solución salina normal, aunque es menos recomendable, ya que no contiene potasio que reemplace las pérdidas originadas por la diarrea, como tampoco base para corregir la acidosis.⁽⁴⁾ El suministro de líquidos, depende del grado de hipovolemia, como se muestra en la figura 2⁽⁴⁾.

Figura 2. Suministro de líquidos de acuerdo con la hipovolemia

Tomado y modificado de referencia 4

Antibióticos

Los antibióticos, no se recomiendan en los casos de diarrea acuosa, ya que la mayoría de los casos se resuelven espontáneamente⁽²⁻⁴⁾.

En los casos de diarrea del viajero, los antibióticos pueden disminuir la duración de la enfermedad y dependiendo del agente causal por uno o dos días⁽⁴⁾, como se comentará más adelante.

Los pacientes con diarrea sanguinolenta (disentería) deben ser tratados con antibióticos que sean eficaces contra Shiguella, tabla 4.

Tabla 4. Antibióticos empíricos para diarrea aguda invasiva por Shigella

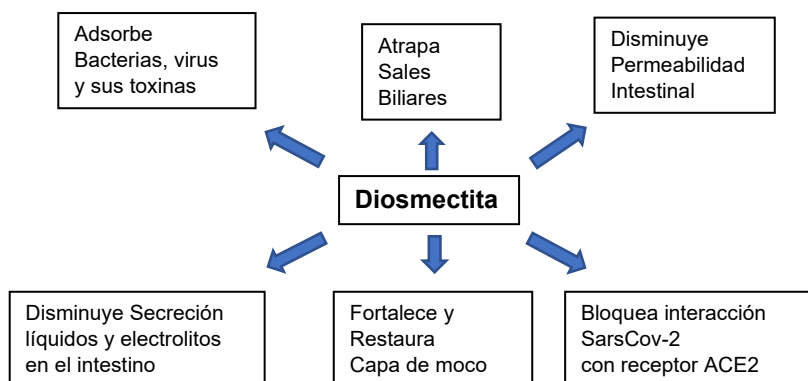
Antibiótico	Dosis	Duración del tratamiento
Levofloxacin	500 oral 1v/día	3 días
Ciprofloxacina	500 mg oral 2v/día o 750 mg 1V/día	3 días
Azitromicina	500 mg oral 1v/día	3 días
Cefixime	200 mg oral 2v/día	5 días
Ceftriaxona	1-2 gr Intravenoso 1v/día	5 días
Trimetoprim/sulfametoxazol	160/800 mg 2v/día	5 días
Ampicilina	500 mg oral cada 6 h	5 días
<i>Tomado y modificado de referencia 4.</i>		

Adyuvantes

En la mayoría de los casos (80-90%) la diarrea aguda es de origen viral y el resto (10-20%) bacteriana y en general, ambos tipos son autolimitados y existe controversia si la utilización de medicamentos adyuvantes tendría eficacia para aligerar su recuperación. Los antibióticos se utilizan en casos severos y otras situaciones especiales. Por lo anterior, tradicionalmente la conducta médica ha sido solo hidratación sin utilización de medicamentos, probablemente por temor a desplazar la hidratación oral, que es la piedra angular del manejo de esta. No obstante, hoy existe evidencia que demuestra la eficacia de combinar la hidratación con “adyuvantes”, administrados tempranamente para aligerar la recuperación. Los adyuvantes más estudiados son: Diosmectita, Racecadotril y algunos probióticos, los cuales serán discutidos en este artículo.

Diosmectita

La Diosmectita (DMC) está compuesta de hojas finas de silicato aluminomagnesico, derivado de la arcilla natural⁽²²⁾. Tiene diversas acciones a nivel intestinal, entre las cuales las más importantes son adsorber bacterias y sus toxinas (endo y exotoxinas), así como también virus (Rotavirus y otros) y sus toxinas al igual que otros componentes virales⁽²²⁻²⁷⁾. Al impedir la llegada de las toxinas a los enterocitos, se evita su acción de aumentar la secreción de agua y electrolitos⁽²²⁻²⁴⁾ y por el contrario, puede aumentar la absorción y adicionalmente, fortalece y ayuda a la recuperación de la capa de moco destruida por patógenos, mejora las propiedades de barrera del epitelio intestinal que ha sido alterada por citoquinas inflamatorias, como el factor de necrosis tumoral alfa y otros^(26,27). Recientemente, se ha demostrado que DMC impidió la unión del SARS-Cov2 con el receptor 2 de la enzima convertidora de Angiotensina 2 (ACE2), y también inhibió la activación de NF-kappa B y la secreción de CXCL10⁽²⁷⁾. Estos sorprendentes datos abren una avenida de investigación sobre DMC, ya que al unirse a los componentes del SARS-CoV-2 e inhibir los efectos nocivos de este virus, podría ser una opción para el manejo de la diarrea en el COVID-19⁽²⁸⁾. En la figura 3, se muestran los efectos demostrados de la DMC.

Figura 3. Mecanismos protectores de la Diosmectita

ACE2: Enzima convertidora de angiotensina 2

Algunos estudios han demostrado que la DMC acorta la duración de la diarrea^(29,30) y normaliza el tránsito intestinal⁽³¹⁾. En un estudio con pacientes de Malasia y Perú, la DMC acortó la duración de la diarrea y el número de deposiciones en niños con diarrea aguda⁽³²⁾. En un reciente metaanálisis⁽³³⁾, se encontró que la DMC como adyuvante a la rehidratación oral, puede reducir un día la duración de la diarrea infecciosa en niños, disminuye el número de deposiciones y aumenta la tasa de curación al día 3, aunque no tuvo efecto sobre necesidad de hospitalización o de terapia parenteral. Guías Internacionales de Pediatría respaldan el uso de DMC en niños con gastroenteritis aguda⁽³⁴⁾. Las dosis recomendadas se muestran en la tabla 5.

Tabla 5. Dosis de Diosmectita

Edad	Dosis	Preparación
Niños < 1 año.	Dos sobres de 3 gr al inicio de la diarrea, después un sobre al día.	El contenido del sobre en tres onzas de agua y administrar una onza cada 8 horas.
Niño 1-2 años.	1-2 sobres al día diluidos en agua.	El contenido de cada sobre en tres onzas de agua y repetidos en tres tomas iguales.
Niños > 2 años.	2-3 sobres al día diluidos en agua.	El contenido de cada sobre en tres onzas de agua y repetidos en tres tomas iguales.
Adultos.	Dos sobres tres veces al día al inicio de la diarrea. Después un sobre, tres veces al día.	El contenido del sobre en medio vaso de agua.
<i>Recomendación. Primero verter el polvo en el recipiente y después agregarle el agua.</i>		

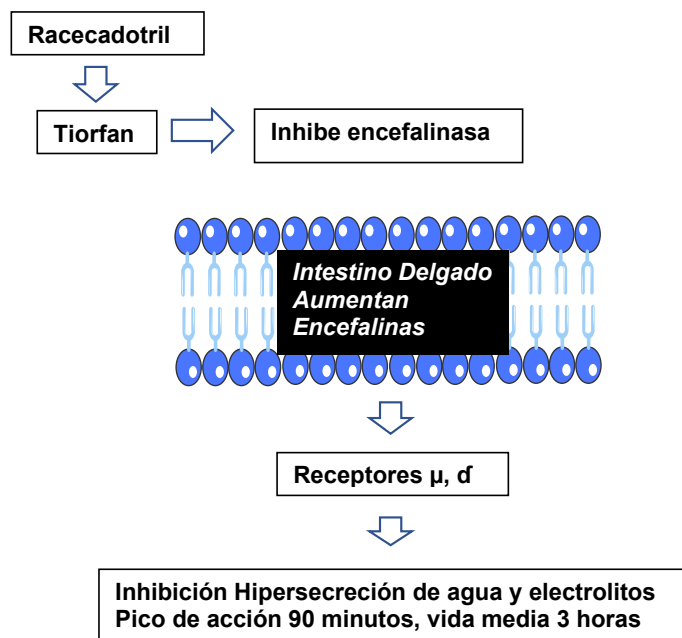
Diarrea y COVID-19

La COVID-19 puede producir diarrea en aproximadamente 40% de los niños⁽³⁵⁾ y 34% de los adultos con esa enfermedad⁽³⁶⁾. El SARS-COV2 entra al intestino a través del receptor de la ACE2 presente en el borde en cepillo de los enterocitos y puede producir diarrea por efectos patogénicos directos, y también por los efectos indirectos derivados de la inflamación desencadenada por la invasión celular del virus y adicionalmente, por la alteración de la microbiota intestinal⁽³⁶⁾. Hay evidencia de brotes familiares de COVID-19 asociados con expulsión del virus por las heces⁽³⁷⁾. El atrapamiento de las proteínas de la corona del SARS-COV2 dentro de las estructuras de la DMC (similar a la acción sobre el rotavirus), plantea la posibilidad de que la DMC podría utilizarse tempranamente en pacientes con COVID-19 y diarrea para acortar la duración de esta manifestación y potencialmente disminuir la diseminación fecal del virus. Se necesitan estudios para comprobar esta hipótesis.

Racecadotril

El Racecadotril (RCD) es una prodroga inicialmente conocida como “acetorphan”, la cual es convertida a tiorfan su metabolito activo, que inhibe selectivamente Endopeptidasas Neutras (EPN) (encefalinasas) de la membrana de las células del intestino delgado y del riñón, la cual a su vez inhibe las encefalinas, que son neurotransmisores que impiden la formación de AMP cíclico (AMPc), bloquean la hipersecreción de agua y electrolitos⁽³⁸⁾. Las enterotoxinas, producen hipersecreción intestinal, al aumentar el AMPc intracelular⁽³⁹⁾. Con la inhibición de las encefalinasas, se impide la hipersecreción de agua y electrolitos⁽⁴⁰⁾. El mecanismo de acción del RCD se muestra en la figura 4.

Figura 4. Mecanismos de acción de Racecadotril



Para la utilización de esta figura, se utilizaron imágenes de la plataforma Servier Medical Art.

La inhibición de la hipersecreción, se hace sin afectar la motilidad, como sí lo hace la loperamida y los opioides⁽⁴¹⁾. Por este mecanismo de acción, el RCD no tiene efectos adversos de rebote como estreñimiento, dolor o distensión abdominal⁽⁴²⁾. Por su mecanismo de acción tiene un excelente perfil de seguridad y ha sido recomendado como adyuvante en el manejo de la diarrea aguda⁽⁴³⁾. Este medicamento es recomendado en niños desde

los tres meses hasta los adultos mayores). En los adultos, el RCD disminuye 33% los días de enfermedad⁽⁴⁴⁾. En niños, reduce el tiempo de cura de 106.2 a 78.2 horas⁽⁴⁵⁾. El tiorfan no cruza la barrera hematoencefálica⁽⁴²⁾. Un reciente metaanálisis encontró que el RCD es un medicamento seguro; sin embargo, parece tener poco beneficio en niños menores de 5 años con diarrea aguda⁽⁴⁶⁾. Las dosis de RCD, recomendadas en niños⁽⁴⁷⁾ y adultos⁽⁴⁸⁾, se muestran en la tabla 6.

Tabla 6. Dosis de Racecadotril

Niños Peso	Dosis primer día	Días 2-7
<9 Kg	4 dosis x 10 mg/día.	3 dosis de 10 mg/día.
9-13 Kg	4 dosis x 20 mg/día.	3 dosis x 20 mg/día.
13-27 kg	4 dosis x 20 mg/día.	3 dosis x20 mg/día.
>27 kg	4 dosis por 60 mg/día.	3 dosis x60 mg/día.
Adultos	1 sobre 100 mg 3, veces al día,	El tratamiento debe seguirse hasta cuando se produzcan dos deposiciones normales. Duración máxima del tratamiento, dos días.

Probióticos

“Los Probióticos (PRB) son organismos vivos que al ser administrados en adecuadas cantidades confieren beneficios para la salud del huésped”⁽⁴⁹⁾. No se conocen con certeza los mecanismos involucrados en los efectos favorables de los probióticos y se mencionan mecanismos inmunológicos, bioquímicos y otros incluyendo la modulación de la microbiota alterada⁽⁴⁹⁾. Los PRB, no son considerados medicamentos sino suplementos nutricionales que “aumentan el bienestar” y desde hace más de 100 años, son publicitados con el concepto de producir “beneficios para la salud”; sin embargo, esos argumentos son fundamentalmente especulativos⁽⁴⁹⁾. Por ser considerados suplementos nutricionales, no hay exigencias científicas para los mismos por parte de los entes reguladores, como sí se hace con los medicamentos^(49,50).

En diarrea aguda existe controversia sobre la utilidad de estos. Los géneros *Lactobacillus* y *Bifi-*

dobacterium son los mejor estudiados y en esta revisión solo se hará referencia a esos. En dos importantes y grandes estudios, uno de Canadá⁽⁵¹⁾ y otro de Estados Unidos (USA)⁽⁵²⁾, con más de 800 pacientes cada uno, se estudió la eficacia de esos PBT en niños con diarrea aguda. En el estudio de Canadá se investigaron *Lactobacilo rhamnosus* y *Lactobacilo helveticus*⁽⁵¹⁾ y la conclusión fue que esos probióticos comparados con placebo, no previnieron el desarrollo de gastroenteritis moderada-severa dentro de 14 días de su inclusión en la investigación. En el de USA se estudió *Lactobacillus rhamnosus* GG⁽⁵²⁾ y la conclusión fue que los pacientes que recibieron 5 días ese probiótico no tuvieron un mejor desenlace que los que recibieron placebo⁽⁵²⁾. No obstante, las conclusiones de los autores, lo que realmente muestran estos estudios sería lo siguiente: fueron investigaciones realizadas en esos respectivos países, en ambos no se determinó si la diarrea era bacteriana o por Rotavirus, como tampoco si había casos de diarrea invasiva. En el estudio americano, 2/3 de los niños incluidos habían sido vacunados con-

tra rotavirus, las dosis de los probióticos fueron “más de 1.010 UFC versus < 1.010 UFC y muchos pacientes habían recibido antibióticos. En ambos estudios, la diarrea tenía más de 72 horas de duración y los diferentes estudios previos han demostrado que la diarrea aguda remite espontáneamente después de 48 horas. Consideramos que las conclusiones correctas serían que esos probióticos no son útiles en países desarrollados cuando se administran después de 72 horas del comienzo de la enfermedad. Teniendo en cuenta lo anterior, consideramos que los autores prematuramente han negado el potencial beneficio de esos probióticos en niños con gastroenteritis aguda de países diferentes a Canadá y USA. En un metaanálisis posterior⁽⁵³⁾, que incluyó el estudio americano y otros siete ensayos clínicos, que sumaron más de 4.200 pacientes, se concluyó que *L. rhamnosus* GG redujo tanto la duración (51 horas versus 72 horas) como hospitalización (redujo la hospitalización en 29 horas). Ambos desenlaces tuvieron más impacto en países europeos⁽⁵³⁾. Resultados similares se obtuvieron en otro metaanálisis reciente⁽⁵⁴⁾.

Los resultados de esos metaanálisis respaldan las recomendaciones de las Guías de Práctica Clínica sobre el uso de estos probióticos en diarrea aguda en los niños⁽⁵⁵⁾. Recientemente, se ha encontrado que el *L. rhamnosus* GG, induce en ratones la expresión de leptina, la cual a su vez aumenta la proliferación celular del epitelio colónico y de esta manera favorece la homeostasis en ese órgano⁽⁵⁶⁾. Otro probiótico ampliamente estudiado en diarrea aguda es el *Bifidobacterium animalis* (BB-12) que, en 2014, contaba con más de 300 publicaciones y más de 130 estudios clínicos⁽⁵⁷⁾. Algunos estudios han encontrado que BB-12 tiene efectos protectores contra la diarrea aguda y mejora la inmunidad con mayor resistencia a infecciones del tracto respiratorio⁽⁵⁷⁾. En un estudio realizado en Uganda por autores daneses⁽⁵⁸⁾, se investigó el beneficio de adicionar la combinación de *L. rhamnosus* GG + BB-12 a la estrategia estándar de tratamiento de la desnutrición a niños ugandeses y encontraron que los niños que recibieron los probióticos comparados con los que recibieron placebo, tuvieron menos incidencia de diarrea acumulativa en el futuro. En América Latina existe una preparación de probióticos que combina *L.*

rhamnosus HH con BB-12 con una concentración de $3,25 \times 10^9$ UFC *Lactobacillus rhamnosus* GG y de $3,25 \times 10^9$ UFC de BB-12. Las dosis recomendadas en diarrea aguda y asociada a antibióticos es 3 cápsulas al día durante 5 días o más y puede utilizarse desde recién nacidos hasta los 99 años (59 ABBOTT). En profilaxis de diarrea por antibióticos, 1 cápsula diaria durante el tratamiento con los antibióticos, ingeridos dos horas antes del antibiótico⁽⁵⁹⁾. En niños menores o mayores a seis años, dos a tres cápsulas al día. Las cápsulas deben abrirse y disolverse en agua. No hay preparación en bolsitas (“sachet”), la cual sería más fácil de administrar. Sin embargo, recientemente se ha llamado la atención sobre el mayor contenido de materia prima en los “sachets” que asciende a 1-3 gramos versus 125 mg en cada cápsula y esos ingredientes (almidón de maíz, caseína, gelatina, lactosa, etc) que tradicionalmente han sido considerados “inertes”, en realidad pueden producir alergias en el futuro, al igual que otras 30 sustancias utilizadas como excipientes⁽⁶⁰⁾. Teniendo en cuenta este inconveniente, consideramos que mientras se aclare el tema, sería recomendable abrir la cápsula y verter su contenido aunque sea más incómodo que abrir el sobre o “sachet”.

Diarrea del Viajero (DV)

Es una diarrea infecciosa aguda, que se presenta en personas que se desplazan de un sitio con adecuado estándar de higiene a sitios con bajos niveles de saneamiento⁽⁶¹⁾.

Manifestaciones clínicas: La DV, aparece dentro de las primeras dos semanas después del viaje y la probabilidad de su aparición depende del nivel de higiene del sitio visitado⁽⁶¹⁾. Puede ocurrir más prontamente si la concentración de bacterias ingeridas es alta^(61,62). En general, los episodios diarreicos casi siempre son autolimitados, con duración de 1-4 días, aunque en 8-15% de los pacientes, la sintomatología dura 1-2 semanas y en 2% más de un mes⁽⁶²⁾. Los pacientes pueden presentar fiebre (11%), náuseas, vómitos, cólicos y urgencia rectal⁽⁶²⁾. Rara vez hay colitis; sin em-

bargo, un pequeño porcentaje de pacientes pueden tener esa forma con deposiciones con moco y sangre⁽⁶²⁾. En pacientes con síntomas gastrointestinales altos como náuseas, eructos, distensión abdominal, son más frecuentemente producidos por giardias^(61,62). Los infantes y niños pequeños pueden tener cuadros clínicos más severos. Sin tratamiento, la duración promedio es 4-5 días⁽⁶²⁾. El 5% de los pacientes que padecen este síndrome,

pueden desarrollar síndrome de intestino irritable pos infeccioso^(61,62).

Severidad: La severidad de la DV clásicamente es categorizada de acuerdo con el esquema propuesto por expertos de la Sociedad Internacional de Medicina del Viaje, que tiene en cuenta el impacto funcional de la diarrea⁽⁶³⁾, tabla 7.

Tabla 7. Clasificación de la Diarrea del Viajero	
Severidad	Manifestaciones
Leve	Tolerable, no interfiere con las actividades planeadas, no angustiante.
Moderada	Angustiante, interfiere con las actividades planeadas.
Severa	Diarrea incapacitante o impide las actividades planeadas. Todas las disenterías son consideradas severas.

Epidemiológicamente la DV ha sido categorizada en tres tipos⁽⁶⁴⁾, tabla 8. La etiología puede ser bacteriana, viral o parasitaria, tabla 9.

Tabla 8. Categorías epidemiológicas de la Diarrea del Viajero	
Categoría	Características
Clásica	Tres o más deposiciones no formadas en 24 horas y al menos uno de los siguientes síntomas: náuseas, vómito, dolor abdominal o cólicos, fiebre, sangre en las heces.
Moderada	Una o dos deposiciones no formadas en 24 horas y al menos uno de los síntomas referidos en la categoría anterior o más de dos deposiciones no formadas en 24 horas.
Leve	Una o dos deposiciones no formadas en 24 horas sin ningún otro síntoma.

Tabla 9. Causas comunes de Diarrea del Viajero	
Tipo de patógeno	Cepas
Bacterias	<i>Escherichia coli</i> . <i>Shigella</i> (varias especies). <i>Campilobacter jejuni</i> con <i>Shigella</i> explica 10-20% de los casos. <i>Salmonela</i> (varias especies). <i>Vibrio</i> (varias especies). <i>Estafilococo aureus</i> .
Virus	<i>Rotavirus</i> . <i>Norovirus</i> ("Norwalk virus") explica 15-25% de los casos en Latinoamérica y el Caribe, Sur de Asia y África. <i>Enterovirus</i> .
Parásitos	<i>Giardia duodenalis</i> . <i>Entamoeba histolytica</i> . <i>Criptosporidium parvum</i> .

A nivel mundial, más del 90% de los casos son producidos por bacterias⁽⁶⁵⁾ y la más frecuentemente implicada es *Escherichia coli* enterotoxigénica, aunque hay algunas diferencias en las diversas partes del mundo⁽⁶⁶⁾, tabla 10.

Tabla 10. Etiología de Diarrea del Viajero según la región	
Sur de Asia (subcontinente indio)	Latinoamérica y África
<i>Campylobacter</i> 20%	ECET 33%
ECET 19%	<i>Norovirus</i> 15%
ECEA 16%	ECEA 13%
<i>Vibrios</i> 19%	<i>Shigella</i> 8%
Parásitos 10%	<i>Campylobacter</i> 4%
<i>Salmonela</i> 8%	<i>Salmonela</i> 4%
<i>Shigella</i> 5%	Parásitos 4%
ECET: <i>Escherichia Coli</i> Enterotoxigénica, ECEA: <i>Escherichia Coli</i> Enterogregativa.	

Tienen mayor riesgo las personas con inmunosupresión, diabetes o cirrosis⁽⁶⁷⁾. Es causada por toxinas de los microorganismos infectantes, que estimulan la secreción de líquidos y electrolitos, resultando en deposiciones líquidas⁽⁶⁷⁾.

Los agentes infecciosos, se adquieren a través de la ruta fecal-oral. El manejo de la DV se muestra en la tabla 11.

Tabla 11. Manejo de la Diarrea del Viajero	
Severidad	Manejo
Leve	Rehidratación oral. Subsalicilato de bismuto. Loperamida puede ser utilizada, sin embargo, contraindicada si hay diarrea con moco y sangre.
Moderada	Rehidratación oral. Azitromicina 1000 mg dosis única o dosis divididas. Azitromicina 500 mg/día por tres días. Rifaximina 200 mg 3v/día por 3 días. Levofloxacin 500 mg oral por 1-3 días. Ciprofloxacina 750 mg oral dosis única. Ciprofloxacina 500 mg oral 2v/d por 3 días. Ofloxacina 400 mg oral 2v/día por 1-3 días.
Severa	Rehidratación oral o IV. Subsalicilato de bismuto. Antibióticos similares a la moderada.

Clostridoides difficile y el Cólera no serán incluidos en este artículo, y se recomiendan publicaciones recientes y muy completas sobre esos temas^(15,68-71).

Referencias

1. Dupont C, Vernisse B. Anti-diarrheal effects of diosmectite in the treatment of acute diarrhea in children: a review. *Pediatr Drugs* 2009;11(2):89-99.
2. Bhattacharya R, Hwang JH, Ko C Diarrhea. En Inadomi JM (Edit). *Yamada's Handbook of Gastroenterology* 4th Edit. John Wiley And Sons Ltd 2020: 99-113.
3. Schiller LR, Sellin JH. Diarrhea. En Feldman M, Lawrence S. Friedman. Brandt LJ. Sleisenger and Fordtran's. *Gastrointestinal and Liver Disease* 11th Ed. Elsevier 2021, pp: 204-223.
4. LaRocque R, Pietroni M. Approach to the adult with acute diarrhea in resource-limited countries. Up To Date 2022.
5. Meier JL. Viral acute gastroenteritis in special populations. *Gastroenterol Clin North Am* 2021; 50:305-22.
6. LaRocque R, Harris JB. Approach to the adult with acute diarrhea in resource-rich settings. Up To date 2022.
7. Sirinawasatien A, Chantarojanasiri T, Ekpanyapong S, Tivatunsakul N, Luvira V. Coronavirus disease 2029 gastrointestinal and liver manifestations un adults: A review. *JGH* 2021; 5:1257-65.
8. Hall AJ, Wikswo ME, Manikonda K, et al. Acute gastroenteritis surveillance through the national outbreak reporting system, United States. *Emerg Infect Dis* 2013;19(8):1305-9.
9. Kowalzik F, Binder H, Zoller D, et al. Norovirus gastroenteritis among hospitalized patients, Germany, 2007-2012. *Emerg Infect Dis* 2018;24(11):2021-8.
10. Lindsay L, Wolter J, De Coster I, et al. A decade of norovirus disease risk among older adults in upper-middle and high income countries: a systematic review. *BMC Infect Dis* 2015; 15:425.
11. Harris JP, Edmunds WJ, Pebody R, et al. Deaths from norovirus among the elderly, England and Wales. *Emerg Infect Dis* 2008;14(10):1546-52.
12. Robilotti E, Deresinski S, Pinsky BA. Norovirus. *Clin Microbiol Rev* 2015;28(1): 134-64.
13. Buccigrossi V, Russo C, Guarino A, de Freitas MB, Guarino A. Mechanisms of antidiarrhoeal effects by diosmectite in human intestinal cells. *Gut Pathog.* 2017 24; 9:23.
14. Wikswo ME, Kambhampati A, Shioda K, et al. Outbreaks of acute gastroenteritis transmitted by person-to-person contact, environmental contamination, and unknown modes of transmission—United States, 2009-2013. *MMWR Surveill Summ* 2015;64(12):1-16.
15. Kelly CR, Fischer M, Allegretti JR, LaPlante K, Stewart DB, Limketkai BN, Stollman NH. ACG Clinical Guidelines: Prevention, Diagnosis, and Treatment of Clostridioides difficile Infections.. *Am J Gastroenterol.* 2021;116(6):1124-1147.
16. Yoo IH, HM, I, Suh W, Cho H, Yoo IY, Jo SJ, Park YJ, Jeong DC. Quality Improvements in Management of Children with Acute Diarrhea Using a Multiplex-PCR-Based Gastrointestinal Pathogen Panel. *Diagnostics* 2021;11(7): 1175.
17. Kutsuna S, Hayakawa K, Mezaki K, Yamamoto K. Spectrum of enteropathogens in cases of traveler's diarrhea that were detected using the FilmArray GI panel: New epidemiology in Japan. *J Infect Chemother* 2021;27: 49-54.
18. Riddle MS, DuPont HL, Connor BA. ACG Clinical Guideline:Diagnosis, treatment, and prevention of acute diarrheal infections in Adults. *Am J Gastroenterol* 2016; 111:602-22.
19. Hahn S, Kim S, Garner P. Reduced osmolarity oral rehydration solution for treating dehydrationcaused by acute diarrhoea in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2002:CD002847.

20. Alam NH, Majumder RN, Fuchs GJ. Efficacy and safety of oral rehydration solution with reduced osmolarity in adults with cholera: a randomised double-blind clinical trial. CHOICE Study Group. *Lancet* 1999; 354:296.
21. World Health Organization. The treatment of diarrhoea, a manual for physicians and other senior health workers. -- 4th revision. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2005.
22. Williams LB, Haydel SE. Evaluation of the medicinal use of clay minerals as antibacterial agents. *Int Geol Rev.* 2010; 52:745–70.
23. Clark KJ, Sarr AB, Grant PG, Phillips TD, Woode GN. In vitro studies on the use of clay, clay minerals and charcoal to adsorb bovine rotavirus and bovine coronavirus. *Vet Microbiol.* 1998; 63:137–46.
24. Buccigrossi V, Russo C, Guarino A, Brusco de Freitas M. Mechanisms of anti-diarrhoeal effects by diosmectite in human intestinal cells. *Gut Pathog* 2017; 9:23.
25. Almeida JA, Liu Y, Song M, Lee JJ, Gaskins HR, Maddox CW, Osuna O, Pettigrew JE. *Escherichia coli* challenge and one type of smectite alter intestinal barrier of pigs. *J Anim Sci Biotechnol.* 2013 ;4(1):52.
26. Mahraoui, L., Heyman, M., Plique, O., Droy-Lefaix, M. T. & Desjeux, J. F. Apical effect of diosmectite on damage to the intestinal barrier induced by basal tumour necrosis factor- α . *Gut* 1997;40: 339–343.
27. Dupont, C. Vernisse, B. Anti-diarrheal effects of diosmectite in the treatment of acute diarrhea in children: A review. *Paediatr. Drugs* 2009; 11:89–99.
28. Poeta M, Cioffi V, Buccigrossi V, Nanayakkara M, Baggieri M, Peltrini R, Amoresano A, Magurano F, Guarino A. Diosmectite inhibits the interaction between SARS-CoV-2 and human enterocytes by trapping viral particles, thereby preventing NF-kappaB activation and CXCL10 secretion. *Sci Rep.* 2021;11(1):21725.
29. Madkour AA, Madina EM, el-Azzouni OE, et al. Smectite in acute diarrhea in children: a double-blind placebo-controlled clinical trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993; 17:176–181. 14.
30. Vivatvakin B, Jongpipatvanich S, Harikul S, et al. Control study of oral rehydration solution (ORS)/ORS dioctahedral smectite in hospitalized Thai infants with acute secretory diarrhea. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1992; 23:414–419.
31. Gilbert B, Lienhardt A, Palomera S, et al. The efficacy of smectite in acute infantile diarrhea, compared to a placebo and loperamide]. *Ann Pediatr (Paris)* 1991; 38:633–63.
32. Dupont C, Foo JL, Garnier P, Moore N, Mathiex-Fortunet H, Salazar-Lindo E; Peru and Malaysia Diosmectite Study Groups. Oral diosmectite reduces stool output and diarrhea duration in children with acute watery diarrhea. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7(4):456–62.
33. Pérez-Gaxiola G, Cuello-García CA, Florez ID, Pérez-Pico VM. Smectite for acute infectious diarrhoea in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;4(4):CD011526.
34. Guarino, A. Ashkenazi S, , Gendrel D, , Lo Vecchio A, Shamir R, , Szajewska H. 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. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr* 2014; 59:132–152.
35. Garazzino S, Lo Vecchio A, Pierantoni L, Calò Carducci FI, Marchetti F, Meini A, Castagnola E, Vergine G, Donà D, Bosis S, Dodi I, Venturini E, Felici E, Giaccherio R, Denina M, Pierri L, Nicolini G, Montagnani C, Krzysztowiak A, Bianchini S, Marabotto C, Tovo PA, Pruccoli G, Lanari M, Villani A, Castelli Gattinara G; Italian SITIP-SIP Pediatric Infection Study Group. Epidemiology, Clinical Features and Prognostic Factors of Pediatric SARS-CoV-2 Infection: Results From an Italian Multicenter Study. *Front Pediatr.* 2021; 9:649358.
36. Redd WD, Zhou JC, Hathorn KE, McCarty TR, Bazarbashi AN, Thompson CC, Shen L, Chan WW. Prevalence and Characteristics of Gastrointestinal Symptoms in Patients With

- Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection in the United States: A Multicenter Cohort Study. *Gastroenterology*. 2020;159(2):765-767.
37. Yeo, C., Kaushal, S. & Yeo, D. Enteric involvement of coronaviruses: Is faecal-oral transmission of SARS-CoV-2 possible?. *Lancet Gastroenterol. Hepatol* 2020;5: 335–337.
 38. Eberlin M, Mu'ck T, Michel MC. A comprehensive review of the pharmacodynamics, pharmacokinetics, and clinical effects of the neutral endopeptidase inhibitor racecadotril. *Front Pharmacol* 2012; 3:93-99
 39. Farthing MJ. Novel targets for the pharmacotherapy of diarrhoea: a view for the millennium. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15(Suppl):G38–45.
 40. Schwartz JC. Racecadotril: a new approach to the treatment of diarrhoea. *Int J Antimicrob Agents* 2000; 14:75–9.
 41. Baldi F, Bianco MA, Nardone G, Pilotto A, Zamparo E. Focus on acute diarrhoeal disease. *World J Gastroenterol* 2009; 15:3341–3348.
 42. Gordon M, Akobeng A. Racecadotril for acute diarrhoea in children: systematic review and meta-analyses. *Arch Dis Child* 2016; 101:234–40.
 43. Benninga MA, Broekaert IJ, Dolinsek J, Mas E, Miele E, Orel R, Ribes-Koninckx C, Thomassen RA, Thomson M, Tzivinikos C, Thapar N. Drugs in Focus: The Use of Racecadotril in Paediatric Gastrointestinal Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020;70(2):162-164.
 44. Coffin B, Hamza H, Vetel JM, Leheret P. Racecadotril in the Treatment of Acute Diarrhoea in Adults. An Individual Patient Data Based Meta-Analysis. *Int J Clin Med*, 2014;5:345-360.
 45. Eberlin M, Chen M, Mueck T, Däbritz J. Racecadotril in the treatment of acute diarrhea in children: a systematic, comprehensive review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Pediatr*. 2018;18(1):124.
 46. Liang Y, Zhang L, Zeng L, Gordon M, Wen. Racecadotril for acute diarrhoea in children. *J. Cochrane Database Syst Rev*. 2019;12(12):CD009359.
 47. Piennar C, Benninga MA, Broekaert IJ, Dolinsek J, Mas E, Miele E, et al. Drugs in Focus: The Use of Racecadotril in Paediatric Gastrointestinal Disease *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020;70(2):162-164.
 48. Agencia Española de Medicamentos y productos sanitarios, Acceso Internet enero 15, 2022.
 49. Health and Nutrition Properties of Probiotics in Food including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria. Rome: World Health Organization and Food and Agriculture Organization of the United Nations, 2001.
 50. Britton RA, Hoffmann DE, Khoruts A. Probiotics and the Microbiome—How Can We Help Patients Make Sense of Probiotics? *Gastroenterology* 2021; 160:614-23.
 51. Freedman SB, Williamson-Urquhart S, Farion KJ, Gouin S, Willan AR, Poonai N, Hurley K, Sherman PM, Finkelstein Y, Lee BE, Pang XL, Chui L, Schnadower D, Xie J, Gorelick M, Schuh S; PERC PROGUT Trial Group. Multicenter Trial of a Combination Probiotic for Children with Gastroenteritis. *N Engl J Med*. 2018 ;379(21):2015-2026.
 52. Schnadower D, Tarr PI, Casper TC, Gorelick MH, Dean JM, O'Connell KJ, Mahajan P, Levine AC, Bhatt SR, Roskind CG, Powell EC, Rogers AJ, Vance C, Sapien RE, Olsen CS, Metheney M, Dickey VP, Hall-Moore C, Freedman SB. Lactobacillus rhamnosus GG versus Placebo for Acute Gastroenteritis in Children. *N Engl J Med*. 2018;379(21):2002-2014.
 53. Szajewska H, Kołodziej M, Gieruszczak-Białek D, Skórka A, Ruszczyvski M. Systematic review with meta-analysis: Lactobacillus rhamnosus GG for treating acute gastroenteritis in children - a 2019 update *Aliment Pharmacol Ther* 2019;49(11):1376-1384.
 54. Li YT, Xu H, Ye JZ, Wu WR, Shi D. Efficacy of Lactobacillus rhamnosus GG in treatment of acute pediatric diarrhea: A systematic review with meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2019; 25(33):4999-5016.

55. Szajewska H, Guarino A, Hojsak I, Indrio F, Kolacek S, Shamir R, Vandenplas Y, Weizman Z. Use of probiotics for management of acute gastroenteritis: a position paper by the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics. *European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;58(4):531-9.
56. Darby TB, Naudin CR, Crystal TV, Luo L, Jones RM. Lactobacillus rhamnosus GG-induced Expression of Leptin in the Intestine Orchestrates Epithelial Cell Proliferation. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2020;9(4):627-639.
57. Jungersen M, Wind A, Johansen E, Christensen JE, Stuer-Lauridsen B, Eskesen D. The Science behind the Probiotic Strain Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12®. *Microorganisms* 2014;2(2):92-110.
58. Castro-Mejía JL, O'Ferrall S, Krych Ł, O'Mahony E, Namusoke H, Lanyero B, Kot W, Nabukeera-Barungi N, Michaelsen KF, Mølgaard C, Friis H, Grenov B, Nielsen DS. Restitution of gut microbiota in Ugandan children administered with probiotics (Lactobacillus rhamnosus GG and Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12) during treatment for severe acute malnutrition. *Gut Microbes.* 2020;11(4):855-867.
59. ABBOTT .
60. Reker D, Blum SM, Steiger C, Anger KE, Sommer JM, Fanukos J, Traverso G. "Inactive" ingredients in oral medications *Sci Transl Med* 2019;11: eaau6753.
61. Steffen R, Hill DR, DuPont HL, Levi ME. Traveler's diarrhea: a clinical review. *JAMA* 2015; 313(1):71-80. Identification and Management of Traveler's Diarrhea. *J Midwifery Womens Health.* 2021;66(3):380-384.
62. LaRoque R, Harris JB. Travelers' diarrhea: Clinical manifestations, diagnosis, and treatment. *Up To Date* 2022.
63. Riddle MS, Connor BA, Beeching NJ, et al. Guidelines for the prevention and treatment of travelers' diarrhea: a graded expert panel report. *J Travel Med* 2017; 24:S57.
64. von Sonnenburg F, Tornieporth N, Waiyaki P, et al. Risk and aetiology of diarrhoea at various tourist destinations. *Lancet* 2000; 356:133-134.
65. Connor BA, Riddle MS. Postinfectious sequelae of travelers' diarrhea. *J Travel Med* 2013; 20:303-312.
66. Zaidi D, Wine E. An update on travelers' diarrhea. *Curr Opin Gastroenterol.* 2015;31(1):7-13.
67. Giddings SL, Stevens AM, Leung DT. Traveler's diarrhea. *Med Clin North Am.* 2016;100(2) 317-330.
68. van Prehn J, Reigadas E, Vogelzang EH, Bouza E, Hristea A, Guery B, Krutova M, Norén T, Allerberger F, Coia JE, Goorhuis A, van Rossen TM, Ooijevaar RE, Burns K, Scharvik Olesen BR, Tschudin-Sutter S, Wilcox MH, Vehrenschild MJGT, Fitzpatrick F, Kuijper EJ; Guideline Committee of the European Study Group on Clostridioides difficile. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: 2021 update on the treatment guidance document for Clostridioides difficile infection in adults. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27 Suppl 2:S1-S21.
69. Johnson S, Laverne V, Skinner AM, Gonzales-Luna AJ, Garey KW, Kelly CP, Wilcox MH Clinical Practice Guideline by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA): 2021 Focused Update Guidelines on Management of Clostridioides difficile Infection in Adults. *Clin Infect Dis.* 2021 Sep 7;73(5):755-757.
70. D'Mello-Guyett L, Gallandat K, Van den Bergh R, Taylor D, Bulit G, Legros D, Maes P, Checchi F, Cumming O. Prevention and control of cholera with household and community water, sanitation and hygiene (WASH) interventions: A scoping review of current international guidelines. *PLoS One.* 2020;15(1):e0226549.
71. Clemens JD, Nair GB, Ahmed T, et al. Cholera. *Lancet* 2017; 390:1539-1549. Ali M, Nelson AR, Lopez AL, Sack DA. Updated global burden of cholera in endemic countries. *PLoS Negl Trop Dis* 2015; 9:e0003832.

