

AANEP Asociación Argentina de Nutrición Enteral y Parenteral. República Argentina.

## DIARREA EN EL PACIENTE CRÍTICO. SU ACTUALIDAD

Andrés Luciano Nicolás Martinuzzi<sup>1§</sup>, Eduardo Manuel Ferraresi Zarranz<sup>2¶</sup>, Sergio Santana Porbén<sup>3¥</sup>, Santiago Alcántara<sup>4¶</sup>, Martín Alonso<sup>5§</sup>

### RESUMEN

La diarrea es un hallazgo frecuente en los pacientes críticamente enfermos, cualquiera que sea la causa de la admisión de los mismos en una UCI Unidad de Cuidados Intensivos, y representa una de las complicaciones gastrointestinales, no hemorrágicas, más frecuentes que suelen presentarse en tales sujetos. La diarrea constituye causa de desequilibrios hidroelectrolíticos, interrupción de los esquemas de Nutrición enteral, desnutrición, agravamiento del cuadro mórbido, prolongamiento de la estadía hospitalaria, e incluso muerte. La carga pronóstica de la diarrea en el paciente críticamente enfermo obliga a acciones orientadas a la identificación temprana y el tratamiento correcto de esta comorbilidad, y, lo más importante, la prevención de la misma. En esta revisión se discuten la incidencia de la diarrea en la UCI, los criterios para el diagnóstico exacto, y las pautas para el tratamiento oportuno de esta condición. **Martinuzzi ALN, Ferraresi Zarranz EM, Santana Porbén S, Alcántara S, Alonso M.** Diarrea en el paciente crítico. Su actualidad. RCAN Rev Cubana Aliment Nutr 2012;22(1):120-134. RNPS: 2221. ISSN: 1561-2929.

*Descriptores DeCS:* Diarrea / Cuidados críticos / Probióticos.

<sup>1</sup> Especialista en Terapia Intensiva. Coordinador de Terapia Intensiva. Clínica CMIC del Neuquén. Pcia. Neuquén. República Argentina. <sup>2</sup> Especialista en Cuidados críticos. <sup>3</sup> Especialista de Segundo Grado en Bioquímica clínica. Profesor Asistente de Bioquímica de la Escuela de Medicina de La Habana. <sup>4</sup> Médico, Residente de Terapia Intensiva. <sup>5</sup> Médico de Planta de la Unidad Cuidados Críticos.

<sup>¶</sup> Hospital General Interzonal de Agudos “Dr. Rodolfo Rossi”. La Plata. Pcia. Buenos Aires.

<sup>§</sup> Clínica CMIC del Neuquén. Neuquén. Pcia. Neuquén. República Argentina.

<sup>¥</sup> Experto en Soporte Nutricional certificado por la AANEP.

Recibido: 12 de Enero del 2012. Aceptado: 1 de Marzo del 2012.

Andrés Luciano Nicolás Martinuzzi. Clínica CMIC del Neuquén. Neuquén. Pcia. Neuquén. República Argentina.

Correo electrónico: [alnmartinuzzi@gmail.com](mailto:alnmartinuzzi@gmail.com)

## INTRODUCCIÓN

La diarrea es un hallazgo frecuente en los pacientes críticamente enfermos, cualquiera que sea la causa de la admisión de los mismos en una UCI Unidad de Cuidados Intensivos. La diarrea representa una de las complicaciones gastrointestinales, no hemorrágicas, más frecuentes, en los enfermos críticos atendidos en las UCIs, con una incidencia que puede oscilar (según las distintas publicaciones) entre un 5-64%. Esta variación en los estimados de la presencia de la diarrea en un paciente crítico se ha convertido en uno de los puntos más conflictivos en cualquier investigación epidemiológica sobre este fenómeno, y pudiera ser la consecuencia de la amplia variedad de definiciones existentes sobre la misma.<sup>1-2</sup>

La aparición de la diarrea no es una complicación banal, y se hace importante categorizarla como un factor de mal pronóstico, que puede impedir la entrega de una cantidad adecuada de nutrientes por vía enteral, prolongar los días de internación, generar mayor morbilidad, y aumentar los costos relacionados con los cuidados médicos.<sup>2-3</sup> Si bien se han identificado varios factores de riesgo para la ocurrencia de esta comorbilidad, la patogénesis, incidencia y tratamiento de la diarrea en el paciente crítico no están todavía bien definidas.<sup>1-3</sup> Es entonces el objetivo de la presente revisión estudiar la bibliografía aparecida recientemente sobre la incidencia, etiología, diagnóstico, y tratamiento efectivo de la diarrea en el paciente crítico, a fin de proveer recomendaciones claras para los grupos básicos de trabajo.

La presente revisión temática se ha basado en los resultados de una búsqueda bibliográfica estructurada hecha con los criterios que se muestran a continuación:

---

**Fecha de publicación:**

Posterior al año 1995.

**Idioma:**

Español e inglés.

**Bases de datos:**

Medline/Pubmed, Cochrane, LILACS.

**Palabras clave:**

Diarrea/diarrhea, Enfermedad crítica/critical illness, Diagnóstico/diagnosis, Etiología/etiology, Tratamiento/treatment

**Tipo de publicación:**

Publicaciones originales, meta-análisis, revisiones sistemáticas, estudios prospectivos randomizados y controlados y estudios observacionales.

**Criterios de inclusión:**

Documentos sobre la diarrea en pacientes críticos.

**Criterios de exclusión:**

Documentos que hagan referencia a Pediatría. Documentos cuya población sean pacientes no críticos.

Documentos no disponibles en idioma español o inglés.

Documentos de modelos experimentales en animales.

---

***Incidencia de la diarrea en el paciente crítico***

En una UCI la frecuencia registrada de diarrea puede ser muy variable. Mediante un estudio multicéntrico, observacional, realizado con una cohorte de 400 pacientes atendidos en 37 UCIs españolas que fueron seguidos prospectivamente durante 30 días después de la fecha de ingreso para registrar la ocurrencia de complicaciones gastrointestinales relacionadas con la administración de esquemas de nutrición enteral, se estimó que la frecuencia de complicaciones gastrointestinal con-todas-las causas era del 62.8%. La diarrea representó el 15.7% de estas complicaciones.<sup>4</sup> Elpern ha publicado recientemente una incidencia de diarrea del 38%, a la conclusión de un estudio descriptivo, prospectivo, de más de 3 meses

de duración, con enfermos atendidos en una UCI médica.<sup>5</sup> El trabajo realizado por Borges *et al.* (2008) en el Brasil ofrece una perspectiva más parecida a la realidad constatada en la Argentina.<sup>6</sup> Estos investigadores hallaron una incidencia de diarrea del 29.5%: estimado comparable al observado en otros estudios como el trabajo realizado por Brison y Kolts.<sup>7</sup>

Tabla 1. Estimados de incidencia de diarrea en pacientes críticamente enfermos atendidos en diferentes unidades de cuidados críticos.

Autor y fecha	Tipo de diseño	Definición		Incidencia [%]	N <sup>¶</sup>
		Deposiciones	Duración		
Estudio COMGINE, 1999 <sup>3</sup>	Observacional, prospectivo con 37 UCIs españolas	5 deposiciones diarias + de 2 deposiciones con un volumen > 1000 mL	24 horas	15.7	63/400
Grille, 2006 <sup>8</sup>	Observacional, prospectivo en UCI quirúrgica	3 o más deposiciones líquidas por día	24 horas	41.0	32/78
Borges, 2008 <sup>1</sup>	Observacional, prospectivo en una UCI polivalente	+ de 2 evacuaciones diarias	48 horas	29.5	113/457
Izaguirre, 2011 <sup>9</sup>	Observacional, prospectivo con 25 UCIs españolas	3 o más deposiciones líquidas por día.	24 horas	6.4	141/2114

<sup>¶</sup> Se muestran los pacientes afectados, y el número de encuestados.

### **Definiendo la diarrea en el paciente crítico**

Dependiendo de la bibliografía consultada, se tendrán diferentes estimados de frecuencia de diarrea en el enfermo crítico,<sup>2-9</sup> por lo cual sería lícito preguntarse si las definiciones varían tanto como los resultados de los trabajos. Como se puede observar en la Tabla 1, las definiciones utilizadas en la mayoría de los trabajos (de diseño observacional) varían ampliamente. Consecuentemente, la incidencia de diarrea en una UCI también puede variar.

En su forma más general, diarrea es todo cambio en el hábito defecatorio que el

paciente ha identificado como propio. Es por ello que en cualquier definición de diarrea se deben considerar el incremento en el volumen, los cambios de la apariencia, y el aumento en la frecuencia (léase el número) de las deposiciones. Según la OMS Organización Mundial de la Salud, se denota diarrea a la expulsión en 24 horas de tres (o más) deposiciones que adopten la forma del

recipiente que las contiene; o que incluso se vuelven líquidas; y que pueden estar acompañadas (o no) de sangre.

Las consideraciones sobre los cambios ocurridos en el hábito defecatorio del paciente se extienden a la prolongación en el tiempo de tales cambios. Así, se habla de episodio diarreico cuando, después de varios días, el último día de diarrea va seguido de (al menos) 48 horas con un hábito defecatorio normal. Por consiguiente, se entiende como “diarrea persistente” si el episodio diarreico definido previamente se ha extendido por más 14 días, tuvo un comienzo agudo, se presume una etiología

infecciosa, afecta el estado nutricional del paciente, e incluso puede ponerlo en riesgo sustancial de muerte. Operativamente, la diarrea persistente no es más que un episodio diarreico que dura 14 días, o más.

Del examen de la Tabla 1 resulta llamativo que, con el empleo de una misma definición (como sucede en los trabajos de Grille e Izaguirre) se obtuvieron tasas significativamente diferentes de incidencia de diarrea en una UCI. Esto conduce a la natural pregunta si esta variabilidad en las tasas de incidencia no solo está dada por la definición empleada de diarrea, sino también por las características demográficas y clínicas de la población objeto de estudio. En tal sentido, se debe hacer notar que en un momento cualquiera en una UCI concurren sujetos de ambos sexos, de edades diferentes, que atraviesan diferentes etapas en la evolución de las correspondientes enfermedades de base, y en los que suelen presentarse disímiles situaciones clínico-quirúrgicas que obligan a tratamientos médicos variados. Es obvio entonces que el análisis exhaustivo de cualquier estudio sobre la incidencia de la diarrea en la UCI debe pasar por las características demográficas y clínicas de los sujetos participantes en el estudio.

### ***Causas de la diarrea en el enfermo crítico***

La diarrea en el paciente crítico puede responder a diferentes mecanismos fisiopatológicos. Algunos de los más frecuentes serían como sigue:<sup>2-3,9-13</sup> la diarrea osmótica, la diarrea secretora y la diarrea exudativa. La diarrea osmótica es causada por sustancias osmóticamente activas presentes en la luz del intestino, como, por ejemplo, sorbitol, lactulosa, magnesio, fosfatos, e incluso una fórmula enteral con una osmolaridad elevada. La diarrea secretora es provocada por desequilibrios entre la absorción y la secreción de electrolitos, que

resultan en una secreción neta de agua en el lumen intestinal. La diarrea secretora puede responder a causas infecciosas, como sería el caso de las enterotoxinas microbianas (de manera ilustrativa la enterotoxina del *Vibrio cholerae*); y no infecciosas, tras la presencia de ácidos biliares y ácidos grasos en la luz intestinal; los cuadros de hipersecreción gástrica, y la existencia de tumores. La diarrea exudativa responde a mecanismos inflamatorios que afectan la mucosa intestinal. En un paciente crítico, las infecciones constituyen la causa más frecuente de diarreas exudativas, pero no deben pasarse por alto las secundarias a quimioterápicos o radioterapia.

En cualquier discusión sobre la etiopatogenia de la diarrea en la UCI se deben considerar los medicamentos que suelen administrarse el enfermo crítico. Dentro de ellos se incluyen los antibióticos, los laxantes, las sales orales de magnesio y los suplementos de fosfatos, los antiácidos (entre ellos los bloqueadores de los receptores H<sub>2</sub>-histaminérgicos como la cimetidina y la ranitidina), los agentes procinéticos (como la metoclopramida, la eritromicina y la cisaprida); los antiarrítmicos, inotrópicos, drogas antihipertensivas, citotóxicas e inmunosupresores, y los antiinflamatorios no esteroideos. En esta relación no deben faltar los agentes hiperosmolares que, como el sorbitol, se incorporan a las soluciones terapéuticas líquidas de consumo por vía oral.<sup>9-13</sup>

Varias circunstancias clínicas pueden constituirse en causa de diarrea debido a una concurrencia de mecanismos etiopatogénicos, como la isquemia intestinal (por arterioesclerosis mesentérica), la hipoperfusión intestinal (secundaria al síndrome de bajo gasto cardíaco); la obstrucción intestinal incompleta, la seudodiarrea por un bolo fecal impactado, los cuadros graves de desnutrición asociados

con hipoalbuminemia; cualquiera de las entidades incluidas dentro del síndrome de malabsorción intestinal (como podría ser la enteritis actínica); la ventilación mecánica, la falla multiorgánica, el intestino corto, la resección amplia del marco cólico, y la ausencia de válvula íleo-cecal.<sup>13</sup>

#### ***La diarrea en el paciente crítico sujeto a nutrición enteral***

La diarrea es una complicación reportada frecuentemente entre los pacientes críticos sujetos a esquemas de nutrición enteral. Entre el 2-63% de los enfermos nutridos mediante tales esquemas pueden desarrollar cuadros de diarrea.<sup>9-13</sup> Las causas de la diarrea en el paciente crítico nutrido con fórmulas enterales pueden ser múltiples, y solaparse en su influencia, pero pueden describirse como relacionados con la propia fórmula enteral, y la técnica de administración del nutriente.

La composición nutrimental de las fórmulas enterales se ha asociado con una mayor incidencia de diarrea en el paciente crítico, y ello abarca la participación de los hidratos de carbono y grasas (si éstas representan más del 20% del contenido energético de la fórmula); así como la osmolaridad, determinada por la presencia de solutos de pequeño tamaño. Las concentraciones elevadas de carbohidratos no absorbibles en la fórmula, la presencia de péptidos de variable longitud en los nutrientes oligoméricos, o la inclusión de lactosa (relevante para aquellos enfermos con intolerancia parcial/total para la digestión y absorción de este disacárido), todas ellas conducirán a un aumento de la osmolaridad de las soluciones, y con ello, el riesgo de diarrea. La hiperosmolaridad de la solución enteral, los estados de insuficiencia intestinal (que se traducen en la aparición de grasas parcialmente digeridas, y con ello, esteatorrea) y la ocurrencia de diarrea

pueden estar fuertemente relacionados, pero la naturaleza de estas asociaciones no ha sido investigada suficientemente en el paciente críticamente enfermo. Cabe destacar el hecho de que muchos de los efectos osmóticos de los macronutrientes incluidos en una fórmula enteral podrían ser atenuados por la incorporación de fibra absorbible.<sup>14</sup>

Los bajos contenidos de vitamina A (< 10,000 UI/Litro) y Sodio (< 90 mEq/Litro) también se han mencionado como causas de la diarrea mientras el enfermo recibe un esquema de nutrición enteral.<sup>13</sup>

Las características del esquema de infusión del nutriente enteral se mencionan igualmente como causa de diarrea. Se ha descrito una mayor frecuencia de diarrea después de la infusión del nutriente enteral en el yeyuno.<sup>3-4,7-8</sup> Montejo *et al.*, en un estudio multicéntrico prospectivo y randomizado, compararon la efectividad de la nutrición enteral precoz (tasa de complicaciones incluida) en 101 pacientes en los que el nutriente se administró en el estómago o el yeyuno.<sup>3</sup> La incidencia de diarrea fue idéntica en ambos grupos (14.0%), pero la tasa de complicaciones gastrointestinales (tales como el residuo gástrico elevado) fue menor en los pacientes nutridos a nivel del yeyuno.<sup>3</sup>

No obstante estos resultados, la modalidad de administración del nutriente enteral pudiera ejercer una influencia superior en la incidencia de la diarrea que la propia vía de administración. La administración del nutriente enteral puede hacerse mediante una bomba de infusión o por gravedad, de manera continua o intermitente (ésta última incluyendo las modalidades cíclica o en "bolos"). El uso de una bomba de infusión puede reducirse significativamente la incidencia de diarrea al permitir un mejor control del volumen infundido en la unidad horaria.<sup>3,10,15</sup>

La contaminación microbiana de la fórmula enteral es una causa importante de diarrea en el paciente crítico sujeto a nutrición enteral.<sup>3-10,13</sup> Debido a la complejidad de la composición nutrimental de la fórmula, ésta se convierte en un excelente caldo de cultivo para microbios patógenos, como bacterias y hongos, sobre todo si se excede el tiempo de colgado del contenedor o se violan las normas higiénicas de la manipulación de estos productos.<sup>13</sup> Se habla de contaminación bacteriana cuando el recuento de bacterias supera las  $> 10^2$  colonias/mL de la fórmula administrada.<sup>13</sup> El entrenamiento del personal paramédico en la adherencia a las normas de manipulación de los productos enterales, y la permanente vigilancia sobre el tiempo de colgado de las soluciones a infundir, deben servir para reducir la ocurrencia de diarrea por esta causa.<sup>13</sup>

### ***La diarrea asociada a infecciones microbianas***

La diarrea en el enfermo crítico podría estar asociada a colonización del intestino por especies microbianas (bacterias, hongos y parásitos). La colonización bacteriana intestinal pudiera ser facilitada por cambios en la microbiota intestinal acarreados por la medicación empleada, en particular la antibioticoterapia de amplio espectro y prolongada, y los antiácidos que bloquean la bomba gástrica de protones.

Aunque los cambios en la microflora intestinal inducidos por antibióticos no son específicos, y la diarrea por motivos como éstos generalmente se resuelve de manera espontáneamente, sólo la constatación de colitis por la bacteria *Clostridium difficile* requiere de tratamiento específico.<sup>13,16</sup> El *Clostridium difficile* es un bacilo Gram-positivo productor de una toxina que provoca inflamación y necrosis de la mucosa del intestino, e incluso la dilatación del

colon, y con ello, megacolon tóxico, que puede evolucionar hasta la perforación.<sup>16</sup> El diagnóstico de colitis por *C. difficile* es confirmado por la presencia de la toxina en las heces.<sup>16</sup>

La infección por *C. difficile* es la causa más común de diarrea infecciosa nosocomial, y se puede encontrar hasta un 30% de colonización en los pacientes asintomáticos hospitalizados.<sup>17</sup> La colitis clostridial ocurre cuando el equilibrio de la flora intestinal se afecta gravemente, lo que hace posible el crecimiento de esta bacteria.<sup>16</sup> La colitis clostridial se ve favorecida por factores de riesgo como el tratamiento antibiótico prolongado con quinolonas y cefalosporinas, la estancia prolongada en la UCI, el tratamiento con un inhibidor de la bomba de protones (como el Ompeprazol), el género (se observa una mayor frecuencia en las mujeres antes que los hombres), la edad (los ancianos se encuentran en riesgo incrementado de colonización por esta bacteria), y la gravedad de la enfermedad de base.<sup>16</sup>

Una vez diagnosticada, se debe categorizar al paciente según la gravedad de la diarrea asociada a *C. difficile* a fin de ajustar el tratamiento:<sup>16</sup> *Leve*: No requiere tratamiento específico, salvo la interrupción de la terapia con antibióticos; *Moderada*: Tratamiento específico con Metronidazol; y *Grave*: Administración oral de Vancomicina oral. La Vancomicina también estaría indicada en caso de falla del tratamiento con Metronidazol.

Las causas para el fracaso de la antibioticoterapia con Metronidazol deben ser escrutadas y resueltas. Después de un estudio retrospectivo con 119 pacientes se observó que la diarrea asociada a *C. difficile* resistente a Metronidazol se asoció frecuentemente con hipoalbuminemia ( $< 25$  g/L) e internación (reciente/corriente) en una UCI.<sup>6</sup> En otro estudio retrospectivo (conducido entre 1991 y 2003), Pépin *et al.*

encontraron una mayor tasa de daño de la mucosa del colon (a tipo colitis pseudomembranosa) en los pacientes tratados con Metronidazol respecto de aquellos que recibieron inicialmente Vancomicina.<sup>18</sup> No obstante este hallazgo, una revisión sistemática hecha con los registros COCHRANE que comprendieron 9 ensayos clínicos controlados aleatorizados, y donde participaron pacientes con diarrea causada por clostridios y expuestos previamente a antibióticos, encontró una eficacia similar de los tratamientos con Metronidazol, Bacitracina, Vancomicina y Teicoplanina.<sup>16</sup>

Merece un párrafo aparte las infecciones virales como causa de diarrea en el paciente crítico atendido en una UTI, en vista de que muchas de ellas no son consideradas como factores importantes de riesgo. A tal efecto, se deben discutir los resultados de un estudio retrospectivo recientemente publicado por Miggins *et al.*,<sup>19</sup> tras concluir el examen de 209,695 historias clínicas de tantos pacientes críticos atendidos entre 2006-2009. Según los autores, las infecciones virales representan una causa común de comorbilidad por infección incluso en pacientes immunocompetentes; las infecciones virales se comportaron de acuerdo con un patrón estacional; y los peores resultados se asociaron con la infección por los virus de la influenza, sincitial respiratorio, del herpes simple, y citomegalovirus. Los pacientes que contrajeron una infección viral después de haber sido admitidos en la Unidad con una primera de causa bacteriana presentaron el mayor riesgo de mortalidad, disfunción orgánica múltiple, y choque séptico. Los hallazgos reportados por Miggins *et al.* son aún más relevantes por cuanto los virus identificados en los pacientes críticos estudiados son causantes de diarreas, y (excepción hecha de los citomegalovirus) no tienen tratamiento específico. Se hace

necesario entonces tener en cuenta la infección viral como causa de diarrea en el momento de iniciar el algoritmo diagnóstico en un paciente crítico atendido en una UTI que se presenta con aumento del número y volumen de las deposiciones, junto con cambios en la morfología de las mismas.

### ***Diagnóstico y tratamiento de la diarrea en el paciente crítico***

En virtud del negativo impacto de la diarrea sobre la evolución del paciente crítico, y la respuesta a la conducta médico-quirúrgica adoptada, se hace imperativo el tratamiento integral de esta condición. La evaluación clínica del paciente con diarrea debería establecer las características del hábito defecatorio corriente, como la frecuencia (léase número) de las deposiciones durante las últimas 24 horas, y el volumen de las mismas. El interrogatorio debe extenderse para indagar sobre el aspecto de las deposiciones, para llamar la atención sobre deposiciones líquidas.<sup>20</sup> La presencia en las heces recién emitidas de sangre, moco o pus puede conducir el diagnóstico hacia cuadros disentéricos agudos causados por Salmonellas, Shigellas, *Escherichia coli*, e incluso *Ameba histolytica*.<sup>20</sup>

El examen físico debería apuntar hacia la identificación de dolor abdominal y distensión, fiebre y anemia como signos acompañantes de la diarrea. Se debe evaluar también el impacto de la diarrea sobre el *status hidroelectrolítico* y la hemodinamia del paciente, a la búsqueda de contracción sanguínea, hiperemia, e hipotensión arterial, entre otros.<sup>20</sup>

Los exámenes complementarios comprenden, junto con aquellos de naturaleza genérica, el recuento de leucocitos en heces recién emitidas, coprocultivos orientados a la identificación del germen causante de la diarrea, y la

determinación de las variedades A y B de la toxina clostridial mediante ensayos inmunoenzimáticos.<sup>16,20</sup>

Otros métodos de laboratorio podrían ser necesarios para evaluar el grado del compromiso hidroelectrolítico y las alteraciones en las concentraciones de los iones plasmáticos, así como el estado del equilibrio ácido-base.<sup>20</sup> El cálculo del anión restante osmolar propio de la materia fecal es un paso importante antes de iniciar cualquier tratamiento específico de la diarrea, y se puede estimar de las concentraciones de los iones  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$  en la materia fecal. Si se tiene una osmolaridad esperada para el plasma de 290 mOsm, la corrección de este valor mediante el producto de la concentración fecal de  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$  resulta en el anión restante osmolar (como se muestra en la ecuación 1). Si la diferencia supera los 100 mOsm, cabría entonces sospechar la presencia de una sustancia osmóticamente activa en la luz intestinal.<sup>20</sup>

$$\text{Anión Restante Osmolar} = 290 \text{ mOsm} - (\text{Na}^+ + \text{K}^+) * 2 \quad [1]$$

Los estudios imagenológicos pueden ser necesarios en ocasiones para demostrar la presencia de impactaciones de material fecal en el ángulo esplénico que causen obstrucción mecánica y, con ello, pseudodiarrea; o la perforación del marco cólico en el curso de megacolon tóxico. Si los ensayos de laboratorio fallaran en demostrar la presencia de las toxinas del *C. difficile*, a pesar de la presunción clínica, el diagnóstico de colitis pseudomembranosa podría hacer necesario la visualización directa de la mucosa rectal mediante rectoscopia o colonoscopia para identificar la presencia de pseudomembranas.<sup>16,20</sup>

El tratamiento de la diarrea debe ser integral, desde la identificación y resolución de los factores de riesgo para de esta manera

prevenir la ocurrencia de la misma, hasta el reconocimiento y eliminación del agente causal junto con la actuación ante las repercusiones y complicaciones. Es importante tener en cuenta que, antes de adoptar las medidas terapéuticas del caso, se debe determinar si es necesario (o no tratar) lo que se considera como una enfermedad diarreica: es la enfermedad lo que necesita tratamiento, pero no un episodio diarreico aislado.<sup>1-3</sup>

Sería conveniente contar con el diagnóstico exacto de la causa de la diarrea antes de la institución del tratamiento específico, pero en no pocas ocasiones lo dilatado del tiempo de completamiento de los procedimientos diagnósticos lo impide. Por ello, ha prevalecido durante mucho tiempo el tratamiento empírico de la diarrea, con una tasa mixta de éxitos y fracasos.

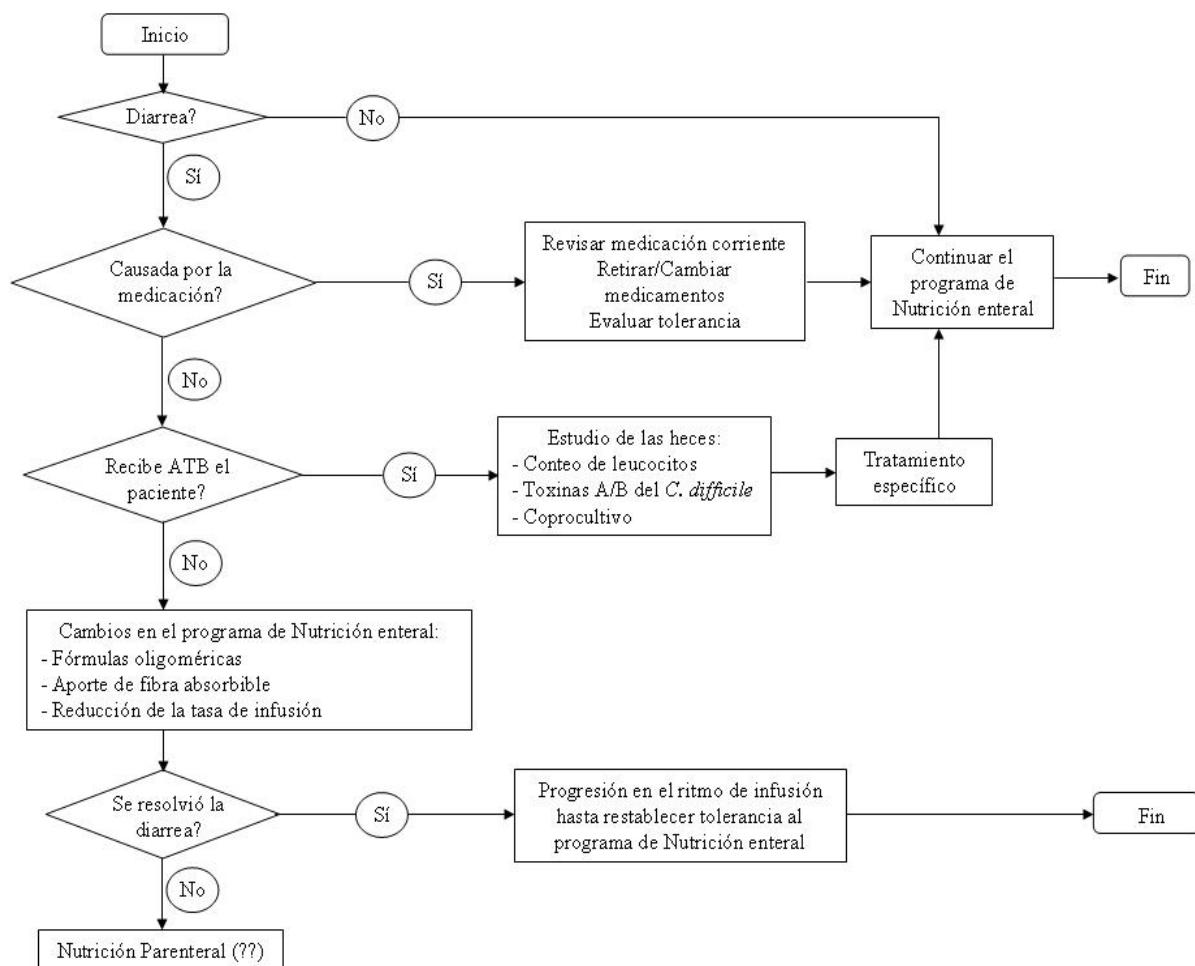
Martin y Heyland han publicado un protocolo de actuación ante la diarrea observada en el paciente crítico que ofrece acciones clínicas, farmacológicas y nutricionales para paliar esta comorbilidad.<sup>21</sup> El algoritmo contenido en el protocolo de actuación (que se muestra en la Figura 1) provee una definición de diarrea basada en el número y volumen de las deposiciones, junto con los procedimientos diagnósticos mínimamente necesarios para exponer esta entidad. Asimismo, el protocolo de actuación ofrece recomendaciones para la modificación de los esquemas de nutrición enteral corrientemente instalados a fin de prevenir la diarrea, mejorar la tolerancia del paciente a la infusión del nutriente enteral, y mantener la continuidad del esquema a pesar de la ocurrencia de diarrea. El protocolo de actuación es más relevante por cuanto, ante la aparición de la misma, el enfermo es colocado en ayunas, el esquema de nutrición enteral es suspendido, se disminuye la velocidad de infusión del nutriente, o se inicia un esquema de nutrición parenteral; en franca contradicción con las

recomendaciones actuales y las evidencias que las sustentan: numerosos ensayos experimentales han demostrado que la nutrición enteral puede realmente reducir la incidencia de la diarrea a través de una mejor conservación de la mucosa gastrointestinal.<sup>21</sup>

### Fibra dietética y diarrea

Cuando se han desechado los agentes infecciosos o los líquidos hiperosmolares como causas de la diarrea, el paciente podría beneficiarse de la infusión de fórmulas semielementales que ofrecen péptidos con

Figura 1. Algoritmo para la actuación ante la diarrea en el paciente crítico sujeto a un esquema de Nutrición enteral no-volitiva administrado por sonda u ostomía. La diarrea se establece ante heces líquidas con un volumen  $> 300$  mL/día, o  $> 4$  deposiciones/diarias. El texto ofrece una lista (no exhaustiva) de medicamentos que pueden causar diarrea.



Modificado de: Referencia [21].

grados variables de digestión,<sup>22-24</sup> o bien de soluciones que aportan fibra soluble en forma de goma guar y/o pectina. Si bien, teóricamente hablando, la efectividad de tales soluciones sería superior en cuanto al control de la diarrea, faltan trabajos que aporten evidencias para arribar a afirmaciones más contundentes. En lo que respecta al papel de la fibra soluble en el tratamiento de la diarrea en el paciente crítico sujeto a esquemas de nutrición enteral, se han localizado 3 pequeños estudios de nivel II que, usando goma guar parcialmente hidrolizada como fuente de fibra soluble, demostraron una disminución significativa de la incidencia de diarrea, sin que se modificara la duración de la estancia en la UTI, los días de ventilación mecánica, o la presencia de falla multiorgánica.<sup>22-24</sup>

La fibra insoluble (aportada como celulosa, hemicelulosa o lignina) no ha demostrado ser efectiva en la reducción de la incidencia de diarrea en los pacientes ingresados en una UTI. De hecho, se han reportado casos de obstrucción intestinal en enfermos internados por trauma o complicaciones tras una cirugía importante después del uso de este tipo de fibra, lo que ha desaconsejado la inclusión de este nutriente en las fórmulas destinadas a esta clase de enfermos.

En un trabajo de reciente publicación, realizado en pacientes sépticos postquirúrgicos que recibían antibióticos en una unidad de cuidados intensivos, se estimó la dependencia de la ocurrencia de diarrea respecto del tipo de fibra dietética incluida dentro de la fórmula enteral.<sup>22</sup> Se recurrió a un diseño prospectivo, controlado, aleatorizado a doble ciegas. Los pacientes fueron incluidos en el ensayo si recibieron antibióticos de amplio espectro y no tenían contraindicación alguna para la conducción de esquemas de nutrición enteral; y se asignaron a cualquiera de 2 ramas de tratamiento que prescribían el uso de una

fórmula rica en fibra dietética la una, y otra genérica sin fibra. Los pacientes ubicados en una u otra rama (ambas de igual tamaño) compartieron las mismas características demográficas, la gravedad de la enfermedad, el estado nutricional, y la causa de la sepsis. Los ingresos diarios de nutrientes fueron similares. Los pacientes que recibieron la fórmula rica en fibra (soluble + insoluble) presentaron menos diarrea (*Fibra* vs. *No Fibra*:  $3.6 \pm 2.3$  vs.  $6.3 \pm 3.6$ ;  $p < 0.05$ ). Los autores concluyeron que una fórmula enteral que incorpore fibra dietética de ambos tipos puede reducir el número de deposiciones diarreicas en el paciente quirúrgico séptico, críticamente enfermo, y que recibe antibióticos de amplio espectro.<sup>21</sup>

### **Probióticos y diarrea**

El uso de probióticos constituye una indicación clásica de tratamiento de la diarrea, sobre todo la secundaria al uso de antibióticos.<sup>25</sup> Con el término "probiótico" se designa a cualquier microorganismo no patógeno, resistente a la desnaturalización por los fermentos digestivos, que puede colonizar en el colon, reproducirse, multiplicarse y ejercer sus acciones tanto a nivel local como sistémico.<sup>25</sup> Abunda la literatura sobre los beneficios del uso de probióticos en la resolución de cuadros diarreicos agudos en niños.<sup>26</sup> Luego, solo sería natural explorar la efectividad de estas cepas en el tratamiento de la diarrea en el paciente críticamente enfermo. Llegado este punto, se puede decir que se han reportado varios estudios que demuestran una reducción de la frecuencia de diarrea en los pacientes tratados, sin modificar las estadísticas vitales de la UTI.<sup>27</sup> Cuatro de estos estudios (controlados mediante placebo) se resumen en la Tabla 2. Si se suman los pacientes participantes en cada uno de los trabajos, la frecuencia de diarrea entre aquellos tratados con probióticos fue

marginalmente inferior: *Tratados con probióticos*: 13.0% vs. *Placebo*: 19.4% (RR = 0.67; IC 95%: 0.45 – 1.00; p = 0.05).

Tabla 2. Beneficios del uso de probióticos en el tratamiento de la diarrea en el paciente crítico atendido en una Unida de Terapia Intensiva. Se presentan los aspectos más sobresalientes de los trabajos reseñados. En todos los ensayos se aplicó un diseño aleatorizado a doble ciegas controlado con placebo. La variable de respuesta fue la ocurrencia de diarrea durante el tiempo de duración del ensayo.

Autor y fecha	Población	Intervención	Resultados
Bleichner, 1997 <sup>28</sup>	N = 128 No restringida, atendida en 11 UTIs	NE + <i>Saccharomyces boulardii</i> vs. NE + Placebo	<i>Pacientes con diarrea</i> : SB vs. Placebo: 28.0% vs. 38.0% <i>Días con diarrea</i> : SB vs. Placebo: 91±14 vs. 134±20
Kotzampassi, 2006 <sup>29</sup>	N = 77 Pacientes con trauma múltiple atendidos en 5 UTIs	NE + Synbiotic 2000 Forte vs. NE + Placebo: Maltodextrina	<i>Pacientes con diarrea</i> : Tratamiento vs. Placebo: 14.0% vs. 30.0%
Alberda, 2007 <sup>30</sup>	N = 28 Pacientes atendidos en UTI polivalentes	NE + <i>Lactobacillus casei</i> + <i>Lactobacillus plantarum</i> vs. NE + Placebo	<i>Pacientes con diarrea</i> : NE + Lactobacilos vs. NE + Placebo: 14.0% vs. 23.0%
Knight, 2009 <sup>31</sup>	N = 300 Población no restringida atendida en UTIs	NE + Synbiotic 2000 FORTE BID vs. NE + Placebo	<i>Pacientes con diarrea</i> : Tratamiento vs. Placebo: 5.0% vs. 7.0%

Leyenda: NE: Nutrición enteral. UTI: Unidad de Terapia Intensiva.

Contrario a los resultados expuestos más arriba, el uso de probióticos no ha tenido impacto mensurable en el número de días con diarrea. A este respecto, el trabajo publicado por Ferrie y Daley en fecha reciente,<sup>32</sup> que tuvo como propósito primario investigar el efecto del tratamiento con *Lactobacillus rhamnosus GG* en la diarrea establecida en pacientes críticamente enfermos mediante un ensayo prospectivo, aleatorizado, a doble ciegas, controlado con placebo, conducido en una unidad de cuidados intensivos verticalizada en la atención de adultos insertada dentro de un importante hospital universitario de nivel terciario; falló en demostrar beneficio alguno del uso de esta cepa particular. Los

pacientes tratados recibieron 2 cápsulas diarias de *Lactobacillus rhamnosus GG* durante 7 días. La duración de la diarrea, y

el número de deposiciones diarias, fueron mayores en los pacientes tratados.<sup>32</sup> Los autores concluyeron que la evidencia reunida no avala el uso del *Lactobacillus rhamnosus GG* en el tratamiento de la diarrea en el paciente crítico, uniéndose así a otros que no reportaron beneficios claros de la incorporación de probióticos en el arsenal terapéutico de las UTIs.

Para muchos entusiastas, la constatación de resultados neutros (e incluso negativos) tras el uso de probióticos en el tratamiento de la diarrea en el paciente crítico ha sido cuando más frustrante. Siempre se han considerado los probióticos como microorganismos con beneficios intrínsecos para el paciente; pero tal vez la realización de

tales beneficios esté distorsionada por la cepa de probióticos estudiada, la definición de la dosis óptima de tratamiento, la duración del tratamiento, y el tamaño de la muestra de estudio, que pudiera determinar en gran medida el peso estadístico del resultado, cuestiones todas que Morrow *et al.* han discutido recientemente.<sup>33</sup>

El uso de probióticos en el paciente crítico es, por regla general, si no útil, al menos bastante seguro, pero la posible presentación de eventos adversos en poblaciones inmunológicamente vulnerables a las que se administran microorganismos vivos no debe nunca pasarse por alto.<sup>34</sup> Las investigaciones con probióticos en enfermos críticos están actualmente sujetas a intenso escrutinio por las agencias reguladoras tras el reporte de los primeros resultados de PROPATRIA: un ensayo multicéntrico, a doble ciegas controlado con placebo, que intentó evaluar el impacto de varias cepas sobre la evolución de la pancreatitis aguda grave.<sup>35</sup> Los pacientes tratados recibieron una combinación de *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. salivarius*, *L. lactis*, *Bifidobacterium bifidum* y *Bifidobacterium lactis*. Los investigadores reportaron una mayor tasa de eventos sépticos, isquemia intestinal, falla multiorgánica y muertes entre los pacientes tratados. Se identificaron varias fallas metodológicas en el diseño del ensayo, como la inapropiada aplicación de las reglas para la detención del mismo, el insuficiente reporte de efectos adversos, el inapropiado blindaje de las muestras, modificaciones *post hoc* del protocolo experimental (a fin de permitir un mayor número de pacientes a estudiar tras cambiar el criterio de inclusión de aquellos con pancreatitis grave para incorporar también a otros con pancreatitis potencialmente grave); y la incorrecta definición del principio de la “intención de tratar”.<sup>36</sup> Aún cuando se aclaren las causas de la mortalidad desproporcionada en el grupo tratado, lo cierto es que las

regulaciones sobre el uso de probióticos en el enfermo se harán más estrictas, en un área de investigación que se había hecho prometedora y aparentemente inocua.<sup>37</sup>

## CONCLUSIONES

La categorización de la diarrea en el paciente crítico requiere evaluación, diagnóstico y tratamiento adecuados. Más allá de las definiciones expuestas en éste (y los otros trabajos consultados), la diarrea debe ser clínicamente significativa para ser tenida en cuenta, y estudiada exhaustivamente a fin de distinguir un episodio diarreico aislado de la enfermedad diarreica en la UTI. A los efectos de la presente revisión, los autores endosan la definición propuesta en el protocolo ACCEPT,<sup>21</sup> que establece el diagnóstico de diarrea ante la presencia de heces líquidas en un volumen mayor de 300 mL/día y/o en número superior a 4 deposiciones diarias, y que comportan un riesgo incrementado de contaminación de las heridas existentes y/o los catéteres colocados.

La diarrea no debe considerarse como una justificación para la suspensión del esquema de nutrición enteral. Si la modificación del hábito defecatorio es clínicamente significativa, se podría optar como primera medida por la disminución de la velocidad de infusión del nutriente a fin de reducir el volumen de las deposiciones, pero sin modificar el aporte energético, en tanto se completa el proceso diagnóstico de la diarrea. Se deben desechar en primer lugar las causas infecciosas de diarrea, y la contribución de fármacos empleados a la modificación del hábito defecatorio. En aquellos pacientes con diarrea en los que se sospeche infección por *C. difficile* se recomienda la rápida realización de coprocultivos específicos y la determinación de las toxinas clostridiales en heces recién emitidas.

Siempre que sea posible, se deben evitar los tratamientos antibióticos de larga duración. Los esquemas antibióticos de amplio espectro aplicados empíricamente en las etapas iniciales de tratamiento deben ser sustituidos por las monoterapias correspondientes tan pronto se disponga de la información microbiológica pertinente.

Si la diarrea persiste, a pesar del tratamiento administrado, se pueden usar fórmulas enterales en las que los macronutrientes se presentan parcialmente digeridas, o fórmulas enterales que incorporen en su composición fibras solubles. La fibra soluble puede ser beneficiosa en los pacientes críticamente enfermos sujetos a esquemas de nutrición enteral tras la estabilidad hemodinámica.

Debe evitarse el uso de fibra insoluble en los pacientes críticos. El uso de la fibra dietética de cualquier clase está contraindicada en los enfermos con riesgo elevado de isquemia intestinal o dismotilidad grave. El uso de probióticos para el tratamiento de la diarrea en el paciente crítico no está completamente justificado, y se han reportado eventos adversos graves en pacientes atendidos por pancreatitis aguda grave.

## SUMMARY

*Diarrhea is a frequent finding in critically ill patients, notwithstanding the reason for their admission to a ICU Intensive Critical Care Unit, and represents one of the most common non-bleeding, gastrointestinal complications in such subjects. Diarrhea constitutes a cause for water and electrolytes imbalances, suspension of enteral nutrition schemes, malnutrition, worsening of the morbid state, prolongation of hospital stay, and also death. Prognostic significance of diarrhea in the critically ill patient should prompt the identification of this comorbidity, its correct treatment, and most important, its prevention. Incidence of diarrhea in the ICU, criteria for accurate diagnosis, and guidelines for timely treatment of this entity are*

*presented in this review. Martinuzzi ALN, Ferraresi Zarranz EM, Santana Porbén S, Alcántara S, Alonso M. Diarrhea in the critically ill patient. Its current relevance. RCAN Rev Cubana Aliment Nutr 2012;22(1):120-134. RNPS: 2221. ISSN: 1561-2929.*

*Subject headings: Diarrhea / Critical care / Probiotics.*

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Borges SL, Pinheiro BV, Pace FHL, Chebli JMF. Diarréia nosocomial em unidade de terapia intensiva: incidência e fatores de risco. *Arq Gastroenterol* 2008;45:117-24.
2. Montejo JC, Jiménez J, Ordóñez J, Caparrós T, García A, Ortiz C, López J; para el Grupo de Trabajo de Metabolismo y Nutrición de la SEMICYUC Sociedad Española de Medicina Intensiva, crítica y Unidades Coronarias. Complicaciones gastrointestinales de la nutrición enteral en el paciente crítico. *Medicina Intensiva [España]* 2001;25:152-60.
3. Btaiche IF, Chan LN, Pleva M, Kraft MD. Critical illness, gastrointestinal complications, and medication therapy during enteral feeding in critically ill adult patients. *Nutr Clin Pract* 2010; 25:32-49.
4. Montejo JC; for the Nutritional and Metabolic Working Group of the Spanish Society of Intensive Care Medicine and Coronary Units. Enteral nutrition-related gastrointestinal complications in critically ill patients. A multicenter study. *Crit Care Med* 1999;27:1447-53.
5. Elpern EH, Stutz L, Peterson S, Gurka DP, Skipper A. Outcomes associated with enteral tube feedings in a medical intensive care unit. *Am J Crit Care* 2004; 13:221-7.

6. Yepes RP, Mosquera HH. Problemas gastroenterológicos más frecuentes en el enfermo neurológico agudo grave. *Acta Colombiana de Cuidado Intensivo* 2009; 9:179-88.
7. Brinson RR, Kolts BE. Hypoalbuminemia as an indicator of diarrheal incidence in critically ill patients. *Crit Care Med* 1987;15:506-9.
8. Grille P, Olano E, Bertullo H, Bagnulo H. Estudio sobre diarrea en una unidad de cuidados intensivos quirúrgica. *Revista Médica del Uruguay* 2006; 22:136-42.
9. Izaguirre Guerricagotia L, Truchuelo Aragón A. Prevalencia de diarrea en las unidades de pacientes en estado crítico de España: estudio multicéntrico. *Enfermería Intensiva [España]* 2011; 22:65-73.
10. Kelly TW, Patrick MR, Hillman KM. Study of diarrhea in critically ill patients. *Crit Care Med* 1983;11:7-9.
11. Bowling TE, Silk DBA. Diarrhea and enteral nutrition. En: *Enteral and tube feeding* (Editores: Rombeau JL, Rolandelli R). Tercera Edición. Saunders. Philadelphia: 2001. pp. 540-53.
12. Wiesen P, Van Gossum A, Preiser JC. Diarrhoea in the critically ill. *Curr Opin Crit Care* 2006;12:149-54.
13. D'Andrea E, Bertullo H. Complicaciones de la nutrición enteral. En: *Nutrición Enteral y Parenteral* (Editores: Arenas Márquez H, Anaya Prado R). McGraw Hill Interamericana. Ciudad México: 2007. pp. 309-20.
14. Barrett JS, Shepherd SJ, Gibson PR. Strategies to manage gastrointestinal symptoms complicating enteral feeding. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2009; 33:21-6.
15. Pinilla JC, Samphire J, Arnold C, Liu L, Thiessen B. Comparison of gastrointestinal tolerance to two enteral feeding protocols in critically ill patients: a prospective, randomized controlled trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2001;25:81-6.
16. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, Kelly CP, Loo VG, Clifford McDonald MDL, Pépin J, Wilcox MH. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Infect Control Hospital Epidemiol* 2010;31:431-55.
17. Kyne L, Warny M, Qamar A, Kelly CP. Asymptomatic carriage of *Clostridium difficile* and serum levels of IgG antibody against toxin A. *N Engl J Med* 2000;342:390-7.
18. Pépin J, Valiquette L, Alary ME, Villemure P, Pelletier A, Forget K et al. *Clostridium difficile*-associated diarrhea in a region of Quebec from 1991 to 2003: a changing pattern of disease severity. *CMAJ* 2004;171:466-72.
19. Miggins M, Hasan A, Hohmann S. The potential influence of common viral infections diagnosed during hospitalization among critically ill patients in the United States. *PLoS One* 2011;6:e18890.
20. Makic MB. Management of nausea, vomiting, and diarrhea during critical illness. *AACN Adv Crit Care* 2011; 22:265-74.
21. Martin C, Heyland DK. Cluster Randomized Clinical Trial of Algorithms for Critical Care Enteral and Parenteral Therapy (ACCEPT). *CMAJ* 2004;170:197-204.
22. Chittawatanarat K, Pokawinpudisnun P, Polbhakdee Y. Mixed fibers diet in surgical ICU septic patients. *Asia Pac J Clin Nutr* 2010;19:458-64.
23. Schultz AA, Ashby-Hughes B, Taylor R, Gillis DE, Wilkins M. Effects of pectin

on diarrhea in critically ill tube-fed patients receiving antibiotics. *Am J Crit Care* 2000;9:403-11.

24. Heimburger DC, Geels VJ, Bilbrey J, Redden DT, Keeney C. Effects of small-peptide and whole-protein enteral feedings on serum proteins and diarrhea in critically ill patients: a randomized trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1997; 21:162-7.

25. Santana Porbén S. Los probióticos en la práctica médica: razones para su uso. *RCAN Rev Cubana Aliment Nutr* 2009; 19:124-32.

26. Meier R, Steuerwald M. Place of probiotics. *Curr Opin Crit Care* 2005; 11:318-25.

27. Frohmader TJ, Chaboyer WP, Robertson IK, Gowardman J. Decrease in frequency of liquid stool in enterally fed critically ill patients given the multispecies probiotic: a pilot trial. *Am J Crit Care* 2010;19:e1-e11.

28. Bleichner G, Bléhaut H, Mentec H, Moyse D. *Saccharomyces boulardii* prevents diarrhea in critically ill tube-fed patients. A multicenter, randomized, double-blind placebo-controlled trial. *Intensive Care Med* 1997;23:517-23.

29. Kotzampassi K, Giamarellos-Bourboulis EJ, Voudouris A, Kazamias P, Eleftheriadis E. Benefits of a synbiotic formula (Synbiotic 2000Forte®) in critically ill trauma patients: early results of a randomized controlled trial. *World J Surg* 2006;30:1848-55.

30. Alberda C, Gramlich L, Meddings J, Field C, McCargar L, Kutsogiannis D *et al.* Effects of probiotic therapy in critically ill patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2007;85:816-23.

31. Knight DJ, Gardiner D, Banks A, Snape SE, Weston VC, Bengmark S, Girling KJ. Effect of synbiotic therapy on the incidence of ventilator associated pneumonia in critically ill patients: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Intens Care Med* 2009; 35: 854-61.

32. Ferrie S, Daley M. *Lactobacillus GG* as treatment for diarrhea during enteral feeding in critical illness: randomized controlled trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2011;35:43-9.

33. Morrow LE, Gogineni V, Malesker MA. Probiotics in the intensive care unit. *Nutr Clin Pract* 2012;27:235-41.

34. Land MH, Rouster-Stevens K, Woods CR, Cannon ML, Cnota J, Shetty AK. *Lactobacillus* sepsis associated with probiotic therapy. *Pediatrics* 2005; 115:178-81.

35. Besselink MG, Timmerman HM, Buskens E, Nieuwenhuijs VB, Akkermans LM, Gooszen HG; for the Dutch Acute Pancreatitis Study Group. Probiotic prophylaxis in patients with predicted severe acute pancreatitis (PROPATRIA): design and rationale of a double-blind, placebo-controlled randomised multicenter trial [ISRCTN38327949]. *BMC Surg* 2004; 4:12.

36. Sheldon T. Dutch probiotics study is criticised for its “design, approval, and conduct”. *BMJ* 2010;340:c77.

37. Morrow LE, Gogineni V, Malesker MA. Synbiotics and probiotics in the critically ill after the PROPATRIA trial. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2012; 15:147-50.