

A07. ANTIDIARREICOS

TIPOS DE DIARREA

Las diarreas se pueden clasificar en los siguientes tipos:

- **Osmótica:** Resultante de la ingestión de sustancias poco absorbibles que retrasan la absorción de líquidos.
- **Secretora:** Implica una inhibición de la absorción por parte de la mucosa o una estimulación de la secreción de fluidos y electrolitos.
- **Posresección:** Consecuencia de la pérdida de mucosa intestinal funcional debido a una resección quirúrgica.
- **Exudativa:** Debido a la pérdida de mucosa intestinal, por existencia de alguna enfermedad (Crohn, colitis ulcerosa).
- **Motriz:** Aumento de la velocidad de tránsito intestinal, con la consiguiente reducción de la exposición del contenido luminal a la mucosa intestinal.

Algunos autores sólo aceptan la existencia de sólo dos tipos: osmótico y secretor.

TRATAMIENTO DE LA DIARREA

El primer tratamiento de la diarrea, y muchas veces el único necesario, es **evitar la deshidratación**. Para ello, deben reponerse las pérdidas de agua y de electrolitos. La solución siguiente, recomendada por la OMS, puede ser preparada en cualquier farmacia. Se administra frecuentemente, en cantidades pequeñas, y se prepara disolviendo las siguientes sustancias en las cantidades precisadas, en **un litro de agua**:

20 g de glucosa anhidra; 3,5 g de cloruro sódico; 1,5 g de cloruro potásico, 2,9 g de citrato trisódico, dihidratado

La concentración total de sustancias debe estar comprendida entre **200 y 330 mmol/l**, con la siguiente distribución:

- **Glucosa:** Igual a la concentración de sodio, **pero sin exceder 111 mmol/l**; **Sodio:** 60-90 mmol/l; **Potasio:** 15-25 mmol/l; **Citrato:** 8-12 mmol/l; **Cloruro:** 50-80 mmol/l.

En aquellas zonas geográficas donde las diarreas originen menos pérdidas fecales y/o se eliminen menores cantidades de Na, las fórmulas de la OMS con 90 mEq/l de sodio pueden originar una hipernatremia, por lo que se aconseja administrar agua entre las tomas. Basado en este riesgo, la ESPGHAN (Sociedad Europea de Gastroenterología Hepatología y Nutrición) propone en niños con diarrea no debida al cólera una fórmula para rehidratación oral hipoosmolar conteniendo 60 mEq/l de sodio.

Solución ESPGHAN para Europa:

- **Glucosa:** 74-111 mmol/l. **Sodio:** 60 mmol/l. **Potasio:** 20 mmol/l. **Citrato:** 8-12 mmol/l. **Cloruro:** > 20 mmol/l. **Bicarbonato o citrato:** 10 mmol/l. **Osmolaridad:** 200-250.

En España existen en el mercado medicamentos con esta composición.

Una alternativa interesante en fase de estudio es sustituir la glucosa por polímeros procedentes de cereales (ej. sustituir en la fórmula anterior la glucosa por 50/60 g de harina de arroz, hirviendo la solución durante 2-3 minutos antes de usar). Las fórmulas basadas en polímeros proporcionan mayor aporte energético que las basadas en glucosa y tienen menos riesgo de que se produzca una solución hiperosmótica por no seguir correctamente las instrucciones de preparación. Son apropiadas para mayores de 4 meses. Las sales de rehidratación oral a base de arroz son superiores al preparado estándar para tratar a adultos y niños con cólera, pero no ocurre lo mismo con niños y adultos no afectados por el cólera. Por ello, se considera que la preparación estándar recomendada por la OMS es la idónea para la mayor parte de los cuadros diarreicos agudos en niños no afectados por cólera, especialmente cuando se administran alimentos poco después de la rehidratación, tal como se recomienda para evitar la malnutrición.

En cualquier caso, los cinco ingredientes, en las concentraciones indicadas, producen una solución eficaz para la rehidratación y la prevención de la deshidratación. No se ha demostrado que la adición de otros ingredientes, tal como minerales o vitaminas, mejore la eficacia de este tipo de preparados. En cualquier caso, la OMS no aprueba la utilización de sales de rehidratación oral con aditivos.

Tabla 1. Fármacos antidiarreicos

TIPO	COMENTARIOS
AGENTES INTRALUMINALES <i>Por adsorción de toxinas o de agua en el tubo digestivo.</i>	Son fármacos muy experimentados y seguros, al ser productos biológicamente inertes. Los adsorbentes como el carbón activo o el tanato de albúmina suelen ser recomendados como productos de primera elección, sobre todo en productos no sometidos a prescripción médica. También las resinas de intercambio iónico (colestiramina, colestipol) se incluyen en este grupo. En general, tienen poco efecto sobre el volumen de las heces, pero sí afectan significativamente a su consistencia. No obstante, este tipo de productos puede interferir con la absorción de otros medicamentos, incluyendo a otros antidiarreicos.

TIPO	COMENTARIOS
<p>INHIBIDORES DE LA MOTILIDAD INTESTINAL <i>Inhiben el peristaltismo, con lo cual aumenta la absorción de agua al quedar retenido el alimento en el trato intestinal. Su acción farmacológica es análoga a la de los opiáceos.</i></p>	<p>En realidad son opioides que se absorben muy poco y por ello no ejercen acción central. La loperamida es un medicamento muy eficaces en el control de la diarrea. Sin embargo, hay discrepancias en cuanto a su utilidad en procesos de tipo infeccioso. Unos autores los recomiendan o consideran seguros, otros los desaconsejan por considerar que pueden impedir que el mismo proceso diarreico elimine toxinas o flora patógena.</p> <p>Debe usarse con precaución en niños, ya que son especialmente sensibles a los efectos centrales residuales de estos opiáceos. No sobrepasar jamás la dosis recomendada y evitar si es posible su empleo en menores de 2 años. En caso de intoxicación usar antagonistas opiáceos (naloxona, naltrexona). Debe recordarse que el efecto del tóxico puede durar más que el del antagonista (especialmente, si éste es naloxona) y tener prevista la repetición de dosis.</p>
<p>ANTIINFECCIOSOS <i>Por acción directa sobre las bacterias productoras del cuadro diarreico. Los medicamentos incluidos en este capítulo tienen una absorción intestinal baja, y por tanto su acción es local en el tubo digestivo. (Por la misma razón tienen escasos efectos secundarios sistémicos, salvo hipersensibilidad.)</i></p>	<p>Por lo general, no se aconseja la utilización de antiinfecciosos como tratamiento de primera elección en cuadros diarreicos porque un porcentaje considerable de gastroenteritis agudas tienen etiología viral (rotavirus, etc.) y, en cualquier caso, la mayoría de los cuadros agudos revierten espontáneamente en 48 horas. Solamente en cuadros con evidencia o sospecha de infección bacteriana y que no muestren evolución rápida favorable puede estar indicado un tratamiento antiinfeccioso. Debe tener presente que en infecciones graves puede estar indicado un tratamiento sistémico en lugar de un fármaco de acción localizada en el tracto digestivo. De hecho parece que en la disentería debida a <i>Shigella</i> los antibióticos de acción local no tienen eficacia clínica, pese a mostrar actividad in vitro.</p> <p>En tratamiento sistémico, las fluoroquinolonas (norfloxacin, ciprofloxacina, ofloxacina) tienen actividad contra casi todo tipo de patógenos bacterianos intestinales (salvo <i>Clostridium difficile</i>) y posiblemente son en este momento la mejor elección, sobre todo para tratamientos empíricos. Para infecciones por <i>Escherichia coli</i>, puede usarse tetraciclina (500 mg 4 veces al día) o trimetoprim/sulfametoxazol (TMP/SMZ) aunque en niños pequeños la terapia oral con antibióticos no absorbibles es una alternativa a considerar. Los mismos antibióticos sistémicos sirven, aunque con menos éxito, para <i>Yersinia enterocolitica</i>.</p> <p>El cólera puede ser tratado con doxiciclina 300 mg en dosis única o bien ciprofloxacino 1 g en dosis única. Alternativamente TMP/SMZ durante 3 días. La ampicilina, amoxicilina o la combinación de sulfametoxazol y trimetoprima oral son útiles para disentería por <i>Shigella</i> y gastroenteritis por <i>Salmonella</i>. Esta última es más difícil de erradicar, aunque las fluoroquinolonas han mejorado notablemente las perspectivas de éxito y son claramente preferibles a los medicamentos antes citados. La eritromicina (250-500 mg, 4 veces al día), puede beneficiar en algunos casos de infecciones por <i>Campylobacter</i> si se administra antes de los 4 días del comienzo de los síntomas, aunque la utilidad clínica general parece dudosa. La rifaximina presenta una eficacia similar a la de otras terapias antibióticas estándar, con la ventaja de su escasa absorción a nivel gastrointestinal (< 1%) asegurando una acción exclusivamente local en el intestino.</p> <p>El <i>Clostridium difficile</i> es un bacilo Gram-positivo esporulado y anaerobio estricto. Es ubicuo, pudiéndose encontrar tanto en el ambiente como en el tracto gastrointestinal de animales y humanos. Aunque forma parte de la microbiota gastrointestinal del 80% de los niños menores de un año, menos de un 5% de los adultos sanos adquieren el estatus de portador. La afectación de la flora intestinal por el empleo masivo de antibióticos de amplio espectro es un fenómeno bastante común, estimándose que un 15-35% de estos cuadros de diarrea son debidos directamente al <i>C. difficile</i>, porcentaje que se acerca al 100% cuando el diagnóstico es de <i>colitis pseudomembranosa</i>. Para el tratamiento de la <i>diarrea</i> y la <i>colitis asociada al uso de antibióticos</i>, los fármacos de primera línea son el metronidazol oral (500 mg/3 veces/día o 250mg/4 veces/día) en los cuadros leves o moderados y la vancomicina oral (125 mg/ 4 veces/día) en los cuadros graves, siempre durante 10-14 días. La fidaxomicina, un macrólido atípico, también ha sido autorizado para el tratamiento oral (200 mg/12 h; 10 días) en adultos con infecciones por <i>Clostridium difficile</i>. Actúa inhibiendo la síntesis de ARN por la ARN polimerasa bacteriana, tiene un efecto bactericida dependiente del tiempo e inhibe el proceso de esporulación del <i>C. difficile</i>. Frente a lo que sucede con metronidazol y vancomicina, la fidaxomicina sí es capaz de inhibir la producción de las toxinas de <i>C. difficile</i>.</p> <p>El metronidazol también puede ser útil en <i>diarreas por protozoos</i>.</p>

TIPO	COMENTARIOS
INHIBIDORES DE LA SECRECIÓN INTESTINAL <i>Reducen la secreción de agua y electrolitos por el epitelio intestinal</i>	<p>Los más estudiados son los análogos de la somatostatina. La somatostatina es una hormona hipotálamica que es activa sobre receptores específicos ampliamente distribuidos por todo el organismo (cerebro, sistema endocrino, aparato digestivo, etc). Debido a ello, desarrollo un amplio abanico de efectos fisiológicos, pero la mayor parte de ellos están relacionados con una inhibición de la secreción endocrina y exocrina. El octreótido y otros análogos estables de la somatostatina (lanreótido, etc) producen diversas acciones que conducen a un efecto neto antidiarreico. Entre estos efectos pueden citarse: reducción del flujo sanguíneo esplácnico, inhibición de las secreciones neuroendocrina y exocrina, reducción (leve) de la motilidad intestinal y aumento de la absorción de agua y electrolitos.</p> <p>El racecadotril es un antidiarreico que actúa retrasando el metabolismo de las encefalinas, con ello, incrementando la permanencia de estas últimas en los receptores delta (δ) opioides, lo que permite una regulación de la secreción intestinal de agua y de electrolitos. Aunque el mecanismo farmacológico aparentemente es innovador, conviene no olvidar que la loperamida se trata de un agonista de los receptores mu opioides, que inhibe la secreción de acetilcolina y prostaglandinas, reduciendo los movimientos propulsivos intestinales. Por consiguiente, la novedad bioquímica es relativa. La eficacia antidiarreica del racecadotril es comparable a la loperamida. Por el contrario, parece que existen diferencias significativas con la loperamida en lo referente a los efectos secundarios. El característico estreñimiento de rebote que se manifiesta en el 20-25% de los pacientes tratados durante dos o más días con loperamida, aparece con menor frecuencia en los pacientes tratados con racecadotril, constituyendo ésta la principal diferencia en términos clínicos. También otras manifestaciones adversas relacionadas con la loperamida, como la distensión abdominal, son menos comunes con el racecadotril.</p>
FERMENTOS LACTICOS <i>Restauran la flora bacteriana normal.</i>	<p>Pueden tener cierto interés en alteraciones de la flora intestinal por antibióticos, pero existen dudas generalizadas acerca de la eficacia de este tipo de tratamientos.</p>
POTENCIADORES DE LA ABSORCIÓN INTESTINAL <i>Favorecen la absorción de sustancias eliminadas en exceso.</i>	<p>En este grupo se incluye a la glucosa, los aminoácidos y, en general, a las soluciones de rehidratación oral. También se suele incluir a la clonidina. Los efectos farmacológicos de esta última están mediados por la activación de los receptores α_2 adrenérgicos. En su localización intestinal, estos receptores están presentes esencialmente en las células epiteliales y su activación provoca la estimulación de los procesos de absorción y la inhibición de la secreción intestinal. También parece afectar a la motilidad. La clonidina suele reservarse para pacientes con diarrea secretora refractaria a otros tratamientos, debido a sus potentes efecto hipotensores</p>