

ARTÍCULO DE INTERÉS

APORTES DEL HOSPITAL PEDIÁTRICO "JUAN MANUEL MÁRQUEZ" AL ESTUDIO DE LA DIARREA PERSISTENTE DURANTE 25 AÑOS DE TRABAJO SEGUNDA PARTE

EDUARDO SAGARÓ, M.D.¹, MARGARITA VALDÉS DAPENA, M.D.²,
TRINI FRAGOSO, M.D.³, RAFAEL JIMÉNEZ, M.D.⁴, MARÍA ELENA TRUJILLO, M.D.⁵,
MARGARITA ODUARDO, M.D.⁶, YARMILA GARCÍA, M.D.⁷,
EDUARDO PIÑEYRO, M.D.⁸, EVELIO PÉREZ, M.D.⁹

¹Profesor Consultante de Pediatría de Universidad Médica de La Habana. Especialista Segundo Grado en Gastroenterología. Investigador Auxiliar de la Academia de Ciencias de Cuba. Especialista del Servicio de Gastroenterología del Hospital Pediátrico "Juan Manuel Márquez" de La Habana. Miembro del Comité Asesor del Rector de Universidad Médica de La Habana, La Habana, Cuba

²Doctora en Ciencia. Especialista en Segundo Grado de Microbiología. Profesora Titular de Microbiología de la Médicas de la Habana. Jefe de Servicio de Microbiología. Hospital Pediátrico "Juan Manuel Márquez". Presidenta del Consejo Científico del Hospital Pediátrico "Juan Manuel Márquez". La Habana, Cuba

³Especialista de Segundo Grado en Gastroenterología. Profesor Consultante de Pediatría de Universidad Médica de La Habana. Investigador Auxiliar de la Academia de Ciencias de Cuba. La Habana, Cuba

⁴Máster en Atención Integral al Niño. Profesor e Investigador Auxiliar. Especialista de II Grado de Embriología y Pediatría. Servicio de Enfermedades Digestivas y Nutrición. Grupo de Apoyo Nutricional Hospital Pediátrico Docente Juan Manuel Márquez. La Habana, Cuba

⁵Especialista de Segundo Grado en Gastroenterología. Profesor Auxiliar de Pediatría de Universidad Médica de La Habana. Investigador Auxiliar de la Academia de Ciencias de Cuba. Máster en Medios Diagnósticos. La Habana, Cuba

⁶Especialista de Segundo Grado en Gastroenterología. Especialista del Servicio de Enfermedades Diarreicas del Hospital Pediátrico "Juan Manuel Márquez" de La Habana. La Habana, Cuba

⁷Especialista de Primer Grado en Pediatría. Máster en Infectología. Profesor Asistente de Pediatría de Universidad Médica de La Habana. Especialista del Servicio de Atención Médica Internacional del Hospital Pediátrico "Juan Manuel Márquez" de La Habana. La Habana, Cuba

⁸Especialista de Primer Grado en Pediatría. Máster en Infectología. Profesor Asistente de Pediatría de Universidad Médica de La Habana. Especialista del Servicio de Atención Médica Internacional del Hospital Pediátrico "Juan Manuel Márquez" de La Habana. La Habana, Cuba

⁹Especialista de Primer Grado en Pediatría. Profesor Instructor de Pediatría de Universidad Médica de La Habana. Especialista del Servicio de Enfermedades Diarreicas del Hospital Pediátrico "Juan Manuel Márquez" de La Habana. La Habana, Cuba

Recibido para publicación: noviembre 30, 2015

Aceptado para publicación: diciembre 15, 2015

Rev Gastrohup 2016; 18 (3): e7

RESUMEN

Las enfermedades diarreicas son un grave problema de salud. Representan casi 1/5 de todas las muertes de niños menores de 5 años. Los Informes finales de las investigaciones que se incluyen en este trabajo, fueron motivo de otras tantas publicaciones como artículos originales, en distintos momentos y expuestas en distintos talleres, simposios y congresos realizados en Cuba y fuera de ella. Se revisan los conceptos actuales sobre la diarrea persistente (DP). Se concluye que la DP debe de ser estudiada y enfrentada, dada su importancia en la morbimortalidad por diarrea, de forma integral, con programas especializados si es nuestro propósito cumplir con las metas del milenio de la OMS para la reducción de la mortalidad infantil.

Palabras claves: Diarrea persistente, Hospital Pediátrico "Juan Manuel Márquez", Niños

SUMMARY

Diarrheal diseases are a serious health problem. They account for almost 1/5 of all deaths among children under 5 years of age. The final reports of the investigations included in this work were the subject of as many publications as original articles, at different times and exhibited in different

workshops, symposiums and congresses held in Cuba and elsewhere. Current concepts on persistent diarrhea (PD) are reviewed. It is concluded that PD should be studied and confronted, given its importance in morbidity and mortality from diarrhea, in a comprehensive way, with specialized programs if it is our purpose to meet the WHO Millennium Development Goals for reducing infant mortality.

Key words: *Persistent diarrhea, Pediatric Hospital "Juan Manuel Márquez", Children*

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades diarreicas son un grave problema de salud. Representan casi 1/5 de todas las muertes de niños menores de 5 años. La Diarrea Persistente (DP) concentra el 45% de las muertes por diarrea. Se realizó una amplia revisión de la DP enfocando de manera general su importancia como problema de salud a nivel mundial. El trabajo abarca los aspectos que un médico debe conocer sobre el tema. Recoge las experiencias de los últimos 25 años en el Hospital Pediátrico "Juan Manuel Márquez", enriquecida con los adelantos que se han introducido a nivel internacional. Aborda temas tan importantes como las definiciones, los factores de riesgo, tanto de orden social como propios del huésped, los mecanismos fisiopatológicos que conducen a la perpetuación de la diarrea por lesión continuada de la mucosa intestinal o por deficiente reparación de la misma, los diferentes agentes enteropatógenos virales, bacterianos y parasitarios que la originan, evolución y estrategias preventivas. Se actualizan los principales conceptos terapéuticos, que han ido evolucionando a favorecer su manejo ambulatorio. Se realizó una síntesis de las principales investigaciones realizadas por el autor sobre los factores de riesgo para DP, la etiología bacteriana y parasitarias de la misma, la importancia de las alteraciones de la microflora intestinal en el desarrollo de la misma, la influencia de la leche materna en la recuperación nutricional del niño con DP, el uso de una leche deslactosada en el tratamiento de la DP y del estudio de los niveles séricos de la Vitamina A en niños con diarrea aguda y persistente. La DP debe de ser estudiada y enfrentada, de forma integral con programas especializados. *El trabajo tiene un impacto de orden social* ya que contribuye de manera integral y pertinente a la solución de problemas sociales de una comunidad en condiciones de vulnerabilidad tan graves como la morbimortalidad por diarrea y la desnutrición infantil. El tema es apasionante y útil para los profesionales que intervienen en el manejo de niños con DP. Esta obra por su información actualizada, es un material de consulta obligada para pediatras, gastroenterólogos, nutriólogos, médicos de familia, parasitólogos, microbiólogos y todos los profesionales de la salud involucrados en el tratamiento de estos enfermos. Debe de ser tema de lectura y estudio para aquellos involucrados en la noble tare de liberar a nuestra infancia del flagelo de la DP. Se hace necesario instrumentar programas especializados en este tema para poder cumplir los planes de la OMS para el milenio. Para esos efectos es necesario contar en cada país con estudios que representen un cambio sostenido y duradero.

OBJETIVOS

Objetivos generales. 1) Lograr con el desarrollo de la investigación la reducción de la mortalidad infantil relacionada a las enfermedades diarreicas, ya que como se sabe la DP concentra alrededor del 30 % de las muertes por diarrea, y 2) Que con la introducción de los resultados a la práctica se mejore la atención de los niños afectados de DP

Objetivos específicos. 1) Conocer los factores de riesgo para DP imperantes en nuestro medio y la importancia de cada uno; 2) Saber cuáles son los gérmenes patógenos entéricos que con más frecuencia se presentan en niños con DP en nuestro medio; 3) Definir el estado de la flora entérica del intestino delgado para determinar si su alteración de éste constituye un factor para la prolongación de la diarrea; 4) Insistir en la promoción de la lactancia materna como vía efectiva para la recuperación nutricional del lactante con diarrea persistente; 5) Determinar el éxito en el tratamiento en los pacientes a los que se administró leche sin lactosa, y 6) Ver si la deficiencia de vitamina A constituye un factor de riesgo para la diarrea persistente en nuestro medio.

MÉTODOS

Los Informes finales de las investigaciones que se incluyen en este trabajo, fueron motivo de otras tantas publicaciones como artículos originales, en distintos momentos y expuestas en distintos talleres, simposios y congresos realizados en Cuba y fuera de ella. Como los objetivos específicos y el diseño de las investigaciones son diferentes, la metodología, los resultados y las conclusiones a los que se llegó, en cada una de las tareas, se presentan en capítulos separados. Además, se explican y generalizan los aspectos más relevantes que de alguna forma vinculan los estudios y una "evolución de conceptos", donde se analizan los resultados alcanzados, a la luz de los conocimientos actuales relacionados con la temática abordada y que llevan a las conclusiones finales y las recomendaciones que se proponen.

Este trabajo que ponemos en manos del lector hace una referencia a las principales actividades, que en ese sentido, han presidido la dedicación del Equipo de Trabajo Interdisciplinario en los últimos 25 años y los resultados de varias investigaciones que se han realizado o dirigido su ejecución relacionadas con la Diarrea Persistente, afección de alta morbilidad en pediatría y que constituye una de las principales causas de muerte por enfermedades diarreicas en los países en vías de desarrollo. De las investigaciones, que constituyen el cuerpo de la tesis, las tres primeras recogen el resultado del estudio de los factores de riesgo, que constituyen un aspecto fundamental para el conocimiento de cómo se comporta esta entidad en nuestro medio, identificar a los casos que están en riesgo de padecer esta enfermedad y poder en base a ello trazar integralmente un conjunto de medidas preventivas y de manejo de la DP; un estudio de la circulación de las bacterias y los parásitos que actúan como agentes causales de la DP; y otro o sobre la microflora intestinal la que juega un papel importante en el conocimiento de la fisiopatología de la DP. Las otras investigaciones están dirigidas al tratamiento nutricional de la DP en cuanto al beneficio de la leche materna, el tratamiento con la leche deslactosada y el uso de micronutrientes, que como sabemos son de vital importancia.

Una breve reseña de la metodología y principales resultados de cada una de estas investigaciones se describe a continuación.

FACTORES DE RIESGO PARA LA DIARREA PERSISTENTE

Se revisan los conceptos actuales sobre la diarrea persistente. Se estudian 102 pacientes con diarrea aguda y 85 con DP menores de un año. Se obtuvo información relativa a edad, estado nutricional, tiempo de lactancia materna, episodios nuevos de diarrea aguda y persistente y uso previo de medicamentos. También se realizó estudios microbiológicos y coproparasitológicos para el estudio e identificación de los agentes enteropatógenos. Para controlar la asociación entre DID y la exposición a los diferentes factores de riesgo se utilizó el método estadístico de Chi Cuadrado (χ^2) y se estimó la Razón de Ventaja (OR) por orden de importancia y de acuerdo a los valores de OR los factores de riesgo identificados fueron: episodios previos de DIP, estado nutricional inferior al tercer percentil, tiempo de lactancia materna menor de un mes, uso de metronidazol y otros antibióticos, infecciones mixtas, episodios previos de diarrea aguda y aislamiento de enteropatógenos. De estos el más frecuentemente aislado fue la Salmonella seguido por la *Escherichia coli* enteropatógena¹.

AISLAMIENTO DE AGENTES ENTEROPATÓGENOS EN LA DIARREA PERSISTENTE

De un total de 45558 pacientes ingresados entre enero de 1990 y diciembre de 1993, en nuestro hospital se revisaron las historias clínicas de 4445 niños ingresados por diarreas (4289 con diarrea aguda y 156 con diarrea persistente); Tomándose como muestra para este trabajo aquellos casos en los que los estudios bacteriológicos y/o parasitológico arrojaron resultados positivos. La salmonella fue la bacteria predominante en ambos grupos de pacientes. La ECEP y la ECEH tienen una distribución similar, mientras que la Shigella mostró una mayor frecuencia en el curso

de la diarrea persistente, ocupando un tercer lugar. Desde el punto de vista parasitológico, la cryptosporidiasis y la giardiasis se comportaron de forma similar².

ESTUDIO DE LA MICROFLORA INTESTINAL EN NIÑOS CON DIARREA AGUDA Y PERSISTENTE

En ocasiones la etiología de la diarrea persistente no puede ser identificada y su mecanismo de producción es complejo y no bien aclarado, por lo que se hace necesario conocer el estado de la flora entérica del intestino delgado para definir si la alteración de éste constituye un factor para la prolongación de la diarrea. Se estudian 30 niños con diarrea aguda y 30 con diarrea persistente menores de un año de edad, en el que se toma una muestra de contenido duodenal a través de una sonda de doble lumen radiopaca, procesándose microbiológicamente por métodos de siembra cuantitativa para la búsqueda de microorganismos entéricos, anaeróbicos, así como miembros del género *Cándida* y correlacionándose dichos resultados con el estado nutricional, el uso previo de metronidazol y con los resultados microbiológicos de las heces. La presencia del sobrecrecimiento bacteriano y la identificación de enterobacterias en la microflora duodenal, es un factor importante a considerar en la persistencia de la diarrea. Se constató la alteración en la flora duodenal cualitativa y cuantitativamente en ambos grupos de estudio³.

INFUENCIA DE LA LACTANCIA MATERNA EN LA EVOLUCIÓN NUTRICIONAL DEL LACTANTE CON DIARREA PERSISTENTE

La evolución de algunos indicadores antropométricos del estado nutricional fue estudiada en 115 lactantes de los cuales 52 recibieron lactancia materna exclusivamente durante los 4 primeros meses de vida (120 días) y 63 lactancia mixta. Los lactantes alimentados con leche materna mostraron incremento sostenido del peso durante las 4 semanas de evolución. El análisis de observaciones repetidas practicado evidenció cambios significativos en el tiempo de evolución de forma lineal en todos los indicadores estudiados, al igual que la interacción entre el tipo de lactancia y evolución de los indicadores con excepción del pliegue subescapular. Los autores concluyeron que debe insistirse en la promoción de la lactancia materna como vía efectiva para la recuperación nutricional del lactante con diarrea persistente⁴.

EVALUACIÓN CLÍNICA DE LECHE LIBRE DE LACTOSA EN EL TRATAMIENTO DE NIÑOS CON DIARREA PERSISTENTE

La lesión de la mucosa intestinal presente en niños con diarrea persistente condiciona una deficiencia de lactasa. Se realizó un ensayo clínico a doble ciegas, asignándose 40 niños menores de un año con diarrea persistente de forma aleatoria a 2 grupos, uno recibió leche libre de lactosa (SINLACTI), elaborada en el Banco de Leche del Hospital Pediátrico "Juan Manuel Márquez" y el otro leche evaporada terciada. El número de éxito es tres veces mayor en los pacientes a los que se administró leche sin lactasa. SINLACTI fue eficaz en el control de la diarrea. Se tuvieron en cuenta para el análisis de los resultados las siguientes variables: edad, estado nutricional, introducción precoz de la leche animal, episodios diarreicos previos, tratamiento con metronidazol y la etiología de la enfermedad diarreica. Los factores de riesgo evaluados no influyeron significativamente en los resultados del ensayo⁵.

NIVELES SÉRICOS DE VITAMINA A Y SU RELACIÓN CON DIARREA AGUDA Y PERSISTENTE

Se estudiaron 75 pacientes menores de un año en el período entre enero 1991-abril 1992, los que fueron divididos en tres grupos: grupo 1: 25 pacientes controles; grupo 2: 25 pacientes con enfermedad diarreica aguda y grupo 3: 25 pacientes con diarrea persistente. A todos se les realizó dosificación sérica de vitamina A, clasificándolos según el resultado en normal (niveles mayores de 0,75 Mmol/l), deficiencia no severa (entre 0,75 y 0,35 Mmol/l) y deficiencia (menor de 0,35

Mmol/l). Se demostró que la deficiencia de vitamina A constituye un factor de riesgo para la diarrea persistente en nuestro medio⁶.

DISCUSIÓN

La Diarrea Persistente representa un serio problema de salud, sobre todo para los países subdesarrollados. Las enfermedades diarreicas son una de las principales causas de mortalidad infantil en esos países⁷. Queda aún mucho por hacer para cumplir los propósitos de al OMS en cuanto a la reducción de la mortalidad infantil en las dos terceras partes para el 2015. La DP es importante porque su etiología es poco clara, es difícil de tratar, deteriora el estado nutricional y aumenta la mortalidad a pesar de representar un pequeño por ciento de los casos por diarrea, concentra un % importante de los casos que mueren por dicha causa. Se hace necesario instrumentar programas especializados en este tema para poder cumplir los planes del milenio, aparte de los programas para la administración de sales de rehidratación oral y de otras intervenciones para el control de las enfermedades diarreicas agudas. Para esos efectos es necesario contar en cada país estudios sobre los factores de riesgo y a partir de ese conocimiento instrumentar las acciones epidemiológicas, clínicas y de manejo para reducir la morbimortalidad debida al complejo diarrea persistente-desnutrición. La identificación de los factores de riesgo de la DP puede suministrar indicios importantes para determinar la influencia de éstos en la patogénesis y en la prevención de la misma. Es importante enfatizar el valor que tiene la investigación de los factores que influyen en la duración de la diarrea⁸.

Está demostrado que la malnutrición aumenta significativamente el riesgo para la prolongación de la diarrea, por lo que no se puede actuar sobre la diarrea si no se instrumentan planes para disminuir los índices de desnutrición. Los esfuerzos para mejorar el estado nutricional contribuyen a limitar la duración de la diarrea y sus consecuencias adversas. Hay que promover acciones terapéuticas dirigidas hacia la ruptura del círculo vicioso diarrea-desnutrición-infección. El desencadenamiento subyacente más importante de la DP es una infección enteral y sus consecuencias. Algunos patógenos se aíslan con mayor frecuencia en niños afectados de DP. Las infecciones mixtas con mayor frecuencia conducen a la DP. La prolongación del episodio diarreico puede ser el resultado de infecciones secuenciales. Hay que determinar con la mayor exactitud posible los agentes enteropatógenos más frecuentemente aislados en los casos de DP. Esta información nos ayudará a mejorar nuestro conocimiento relativo a la patogénesis y prevención de la DP. En los niños con DP ocurre un aumento en la frecuencia de aislamiento de múltiples microorganismos en el cultivo de las heces fecales⁹, lo que sugiere que esos niños son más susceptibles a las infecciones. Uno de los mecanismos postulados para el desarrollo de la DP es la ya mencionada infección persistente. La DP a pesar de ser la que mayor riesgo de muerte presenta por las graves alteraciones nutricionales a que conduce, no ha sido desde el punto de vista etiológico tan bien estudiada como la Diarrea Aguda. En la diarrea persistente los mecanismos fisiopatológicos son múltiples, complejos, multifactoriales y no están bien aclarados. Para todos es conocido las ventajas que posee la leche materna en la alimentación del lactante¹⁰. Consideramos muy necesario que se reconozca su valor en la prevención de las infecciones. La leche materna es capaz de proteger al niño de un elevado número de infecciones frecuentes, que amenazan a éste durante el primer año de vida. La incidencia de DP aumenta después de la introducción de la leche animal. Esto es debido a una disminución de los factores protectores de la leche materna, contaminación por bacterias patógenas de la leche animal, daño intestinal por proteínas lácteas, por otros mecanismos o por la combinación de varios de ellos. La estadía hospitalaria es más corta en pacientes que reciben lactancia materna y evolucionan más favorablemente que los alimentados con lactancia artificial. No se concibe un programa dirigido al control de la Diarrea Persistente, en particular y de las enfermedades diarreicas en general, que no contemple la promoción de la lactancia materna. La presencia de lactosa no absorbida en la luz intestinal a consecuencia del déficit de lactasa por el daño epitelial es un factor importante para la prolongación y severidad de la diarrea, al igual que la intolerancia a las proteínas de la leche de vaca. Es necesario diseñar fórmulas lácteas o enterales sin lactosa y sin proteínas lácteas

que sean asequibles a los pacientes con DP. También se requiere de otros enfoques y estrategias que permitan reducir la carga de lactosa y favorecer la recuperación nutricional de éstos casos.

El aporte complementario de micronutrientes es un capítulo importante en el tratamiento de la DP. El Zinc y la Vitamina A reducen la duración del episodio diarreico, la estadía hospitalaria, las pérdidas fecales, la pérdida de peso y aceleran la recuperación nutricional del paciente con DP^{11,12}.

Se concluye que la DP debe de ser estudiada y enfrentada, dada su importancia en la morbimortalidad por diarrea, de forma integral, con programas especializados si es nuestro propósito cumplir con las metas del milenio de la OMS para la reducción de la mortalidad infantil.

REFERENCIAS

1. Sagaró E. Factores de Riesgo para la Diarrea Persistente. *Rev Gastroenterol Perú* 1995; 15: 231-238
2. López Marín D, Sagaró Gonzáles E, Valdés Depena M, Fragoso Arbelo T, Aibizu-Compos JC. Aislamiento de agentes enteropatógenos en la Diarrea Persistente. *Rev Gastroenterol Perú* 1996; 16:
3. García Cristina Y, Fragoso Arbelo T, Valdes-Dapena Vivanco M, Sagaró Gonzales E, Gorrin Castellanos N. Estudio de la Microflora Intestinal en niños con diarrea aguda y persistente. *Rev Gastroenterol Perú* 1995; 15: 35-41
4. Jiménez R, Fragoso T, Sagaró E, Bacallao J. Influencia de la lactancia materna en la evolución nutricional del lactante con diarrea persistente. *Acta Gastroenterol Latinoam* 1995; 25: 41-48
5. Sagaró E, Trujillo ME, Fragoso T, Gorrin N, Cardona ME, Gamez M, et al. Evaluación clínica de leche libre de lactosa en el tratamiento de niños con diarrea persistente. *Rev Soc Boliv Pediatr* 1991; 30: 130-133
6. Francisco Pérez AM, González Sagaró E, Arbelo Fragoso T, Rodríguez Marrero R. Niveles sericos de vitamina A y su relación con diarrea aguda y persistente. *Acta Gastroenterol Latinoam* 1994; 24: 255-260
7. World Health Organization The Treatment of Diarrhoea: A manual for physicians and other senior health workers. WHO Geneva 2005
8. Persistent Diarrhea Working Group. Recent Advances and Evidence Gaps in Persistent Diarrhea. *JPGN* 2008; 47: 260-265
9. Lima AAM. Persistent Diarrhea Signals a Critical Period of Increased Diarrhea Burdens and Nutritional Shortfalls: A Prospective Cohort Study among Children in Northeastern Brazil. *J Infect Dis* 2000; 181: 1643–1651
10. WHO Collaborative Study Team on the Role of Breastfeeding on the Prevention of Infant Mortality, „Effect of Breastfeeding on Infant and Child Mortality due to Infectious Diseases in Less Developed Countries: A pooled analysis“. *Lancet* 2000; 355: 451-455
11. Krebs NF, Miller LV, Hambidge KM. Zinc deficiency in infants and children: a review of its complex and synergistic interactions. *Paediatr Internat Child Health* 2014; 34:
12. Domínguez Jiménez R, Jiménez García R, Santana Porbén S, Alonso Novo L. Estado de calidad de la prestación de cuidados nutricionales a los niños atendidos en el Hospital Pediátrico Juan Manuel Márquez, de la Habana. *Rev Cubana Aliment Nutr* 2011; 21: 248-262