

LA DIARREA ENTRE BASTIDORES

UN  
CAMPO  
DE BATALLA  
MICROBIANO



# ÍNDICE

## **INTRODUCCIÓN**

la microbiota y la diarrea infecciosa: ¿un círculo virtuoso o vicioso?

*Página 3*

## **LA DIARREA BACTERIANA:**

¿la microbiota intestinal, víctima potencial o muralla protectora?

*Página 7*

## **LA DIARREA VIRAL:**

¿serán capaces las vacunas de cambiar las reglas del juego?

*Página 13*

## **LA DIARREA PARASITARIA:**

¿puede la microbiota determinar los resultados clínicos?

*Página 17*

# LA MICROBIOTA Y LA DIARREA INFECCIOSA: ¿UN CÍRCULO VIRTUOSO O VICIOSO?



Shutterstock

*La diarrea es una de las principales causas de mortalidad en todas las categorías de edad, pero especialmente entre los niños menores de cinco años. La mayoría de los casos de diarrea aguda se deben a patógenos infecciosos, a saber, virus, bacterias o parásitos. Si bien la diarrea suele ser un proceso autolimitado, algunos casos severos pueden requerir exámenes diagnósticos detallados. La microbiota está implicada de dos maneras: como víctima de la diarrea infecciosa, que suele ir acompañada de estados disbióticos, y como muralla protectora, ya que la flora intestinal puede inhibir a los patógenos.*

## LA DIARREA INFECCIOSA, UNA DE LAS PRINCIPALES CAUSAS DE MORTALIDAD INFANTIL EN EL MUNDO.

La OMS define la diarrea como tres o más evacuaciones intestinales blandas o líquidas en 24 horas.<sup>1</sup> Ambos criterios (frecuencia y consistencia) son necesarios: la evacuación frecuente de heces formadas no es diarrea, como tampoco lo es la evacuación de heces blandas por bebés amamantados (Figura 1). En 2016 se atribuyeron 1,6 millones de fallecimientos a la diarrea.<sup>2</sup> Los niños están especialmente en riesgo puesto que la enfermedad diarreica constituye la tercera causa de mortalidad en niños menores de 5 años. Una gran parte de la mortalidad solía atribuirse en el pasado a la deshidratación severa causada por

**«Las enfermedades diarreicas, tercera causa de mortalidad en niños menores de 5 años».<sup>1</sup>**

la pérdida de líquidos, pero en la actualidad, **las infecciones bacterianas sépticas representan una proporción cada vez mayor de la mortalidad total asociada a la diarrea.<sup>1</sup> Los niños desnutridos o inmunodeficientes** son los que corren mayor riesgo de padecer diarrea potencialmente mortal, así como las personas infectadas por el VIH.<sup>1</sup>

1. WHO Fact Sheet. Diarrhoeal disease. March 2024. 2. GBD 2016 Diarrheal Disease Collaborators. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of diarrhea in 195 countries: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Infect Dis.* 2018 Nov;18(11):1211-1228.

## CLASIFICACIÓN DE LA DIARREA

Cabe distinguir **3 tipos clínicos de diarrea** en función de la sintomatología y la duración de la afección:<sup>1</sup>

- **la diarrea acuosa aguda**, que dura varias horas o días (hasta 14 días) e incluye el cólera;
- **la diarrea aguda sanguinolenta** (disentería);
- **la diarrea persistente**, de duración igual o superior a 14 días.

La mayoría de los casos de diarrea aguda se deben a infecciones:<sup>1,3,4</sup> si bien cualquier virus, bacteria o parásito puede ser el responsable, el rotavirus y *Escherichia coli* son los dos agentes etiológicos más frecuentes de la diarrea moderada a severa en los países de bajos ingresos.<sup>1</sup> Dado que el rotavirus y *Shigella* son responsables del mayor número de muertes relacionadas con la diarrea infecciosa,<sup>2</sup> se aplican estrategias de vacunación preventiva (que aún se encuentran en desarrollo en

«El rotavirus y *Escherichia coli* son los dos agentes etiológicos más frecuentes de la diarrea moderada a severa en los países de bajos ingresos».

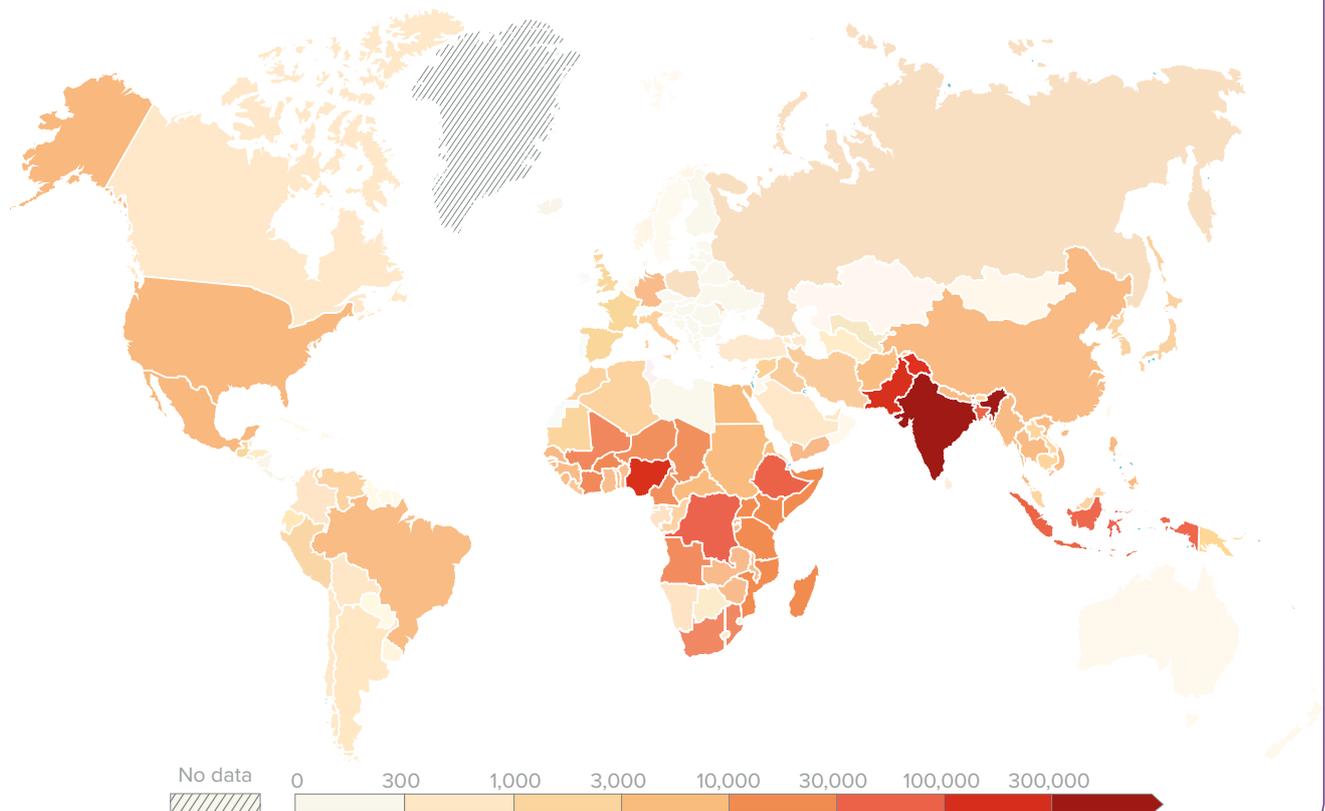
el caso de *Shigella*). Aunque se ha confirmado que existe una asociación entre ciertas comunidades fúngicas y la diarrea, el papel de los hongos sigue siendo controvertido.<sup>5</sup> Es posible que intervengan en contextos clínicos específicos, sobre todo en pacientes inmunodeprimidos propensos a infecciones fúngicas invasivas (candidiasis).<sup>6</sup>

## SÍNDROMES FISIOPATOLÓGICOS

Desde el punto de vista clínico, los patógenos diarreicos pueden causar dos síndromes fisiopatológicos:<sup>4</sup>

- **La diarrea no inflamatoria (DNI):** los pacientes presentan náuseas, vómitos, **heces acuosas y abundantes**, y cólicos abdominales causados por la secreción intestinal (la mucosa intestinal permanece intacta). Si bien este cuadro benigno suele ser viral (*Rotavirus*, *Norovirus*...), también puede ser de origen bacteriano (*Escherichia coli* enterotoxigénico, *Clostridium perfringens*...) o parasitario (*Giardia*, ...).
- **La diarrea inflamatoria (DI):** los pacientes presentan fiebre, dolor abdominal, tenesmo y **heces sanguinolentas** menos abundantes que en la DNI. Este cuadro severo suele ser causado por cepas bacterianas invasivas o productoras de toxinas (*Shigella*, especies de *Salmonella*...) que provocan la alteración de la barrera mucosa y la destrucción de los tejidos.

**FIGURE 1.** Mortalidad por enfermedades diarreicas, 2019. Número anual estimado de fallecimientos por enfermedades diarreicas (fuente: <https://ourworldindata.org/diarrheal-diseases>)



3. Iancu MA, Profir M, Roşu OA, et al. Revisiting the Intestinal Microbiome and Its Role in Diarrhea and Constipation. *Microorganisms*. 2023 Aug 29;11(9):2177. 4. Sokic-Milutinovic A, Pavlovic-Markovic A, Tomasevic RS, Lukic S. Diarrhea as a Clinical Challenge: General Practitioner Approach. *Dig Dis*. 2022;40(3):282-289. 5. Li Y, Xia S, Jiang X, et al. Gut Microbiota and Diarrhea: An Updated Review. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021 Apr 15;11:625210. 6. Lamps LW, Lai KK, Milner DA Jr. Fungal infections of the gastrointestinal tract in the immunocompromised host: an update. *Adv Anat Pathol*. 2014 Jul;21(4):217-27.

## LA DIARREA ENTRE BASTIDORES: LA MICROBIOTA

### UN CÍRCULO VICIOSO: CUANDO LA DIARREA PROVOCA UNA DISBIOSIS INTESTINAL

La diarrea infecciosa se interpreta como un episodio de **disbiosis grave** que resulta de:

- el aumento de **las deposiciones y la alteración de la integridad de la mucosa**,<sup>3</sup>
- el aumento de la proporción de agua en la materia fecal y la disminución del tiempo de tránsito, lo que contribuye a la **escasez taxonómica**,<sup>3</sup>
- y la posible rehidratación oral y administración de suplementos de zinc, probióticos e incluso antimicrobianos (en caso de disentería o infecciones bacterianas) que también contribuyen a desequilibrar la microbiota intestinal.<sup>7</sup>

Según el tipo de infección, **las diarreas infecciosas suelen ir acompañadas de estados disbióticos**:<sup>7</sup> la **diarrea bacteriana** suele estar relacionada con un aumento de *Escherichia*, *Streptococcus* y bacterias orales; **las infecciones virales** provocan una reducción menos pronunciada de los comensales anaerobios del intestino (mayor abundancia de *Bifidobacterium*); **la diarrea causada por Giardia** se asocia con una disminución de las Gammaproteobacterias y una mayor abundancia de *Prevotella*.

**«La comunidad de microbios que habita el intestino es tan numerosa como el conjunto total de células humanas, y la gran mayoría de las bacterias residen en el colon».**<sup>8</sup>

### TRATAMIENTO DE LA DIARREA INFECCIOSA

**La mayoría de las infecciones intestinales son procesos autolimitados en las personas inmunocompetentes.** No obstante, algunos pacientes (con deshidratación severa, enfermedad grave, fiebre persistente, heces sanguinolentas, inmunodepresión...) requieren exámenes diagnósticos específicos, que pueden incluir un hemograma completo, una valoración de la creatinina y los electrolitos, la verificación de la presencia de leucocitos y lactoferrina en las heces, un coprocultivo, junto con pruebas de detección de *C. difficile*, una PCR,

**“DISBIOSIS”**  
Alteración de una microbiota anteriormente estable y funcionalmente completa.<sup>9</sup>

**“MICROBIOTA INTESTINAL”**  
Comunidad de microorganismos – bacterias, virus, hongos (incluidas las levaduras) y parásitos– que viven en el intestino.<sup>10</sup>

### UN CÍRCULO VIRTUOSO: CUANDO LA MICROBIOTA INTESTINAL OFRECE PROTECCIÓN

**Los mecanismos por los que la microbiota intestinal ofrece resistencia a la colonización pueden ser tanto directos como indirectos.** La microbiota inhibe directamente a los patógenos diarreicos no solo a través de la competencia por los nutrientes, sino también limitando de diversas formas el crecimiento de los patógenos diarreicos: secreción de bacteriocinas (péptidos antimicrobianos), estructuras inhibitoras dependientes del contacto celular (sistema de secreción de tipo VI), producción de moléculas que reducen la virulencia de los patógenos, etc.

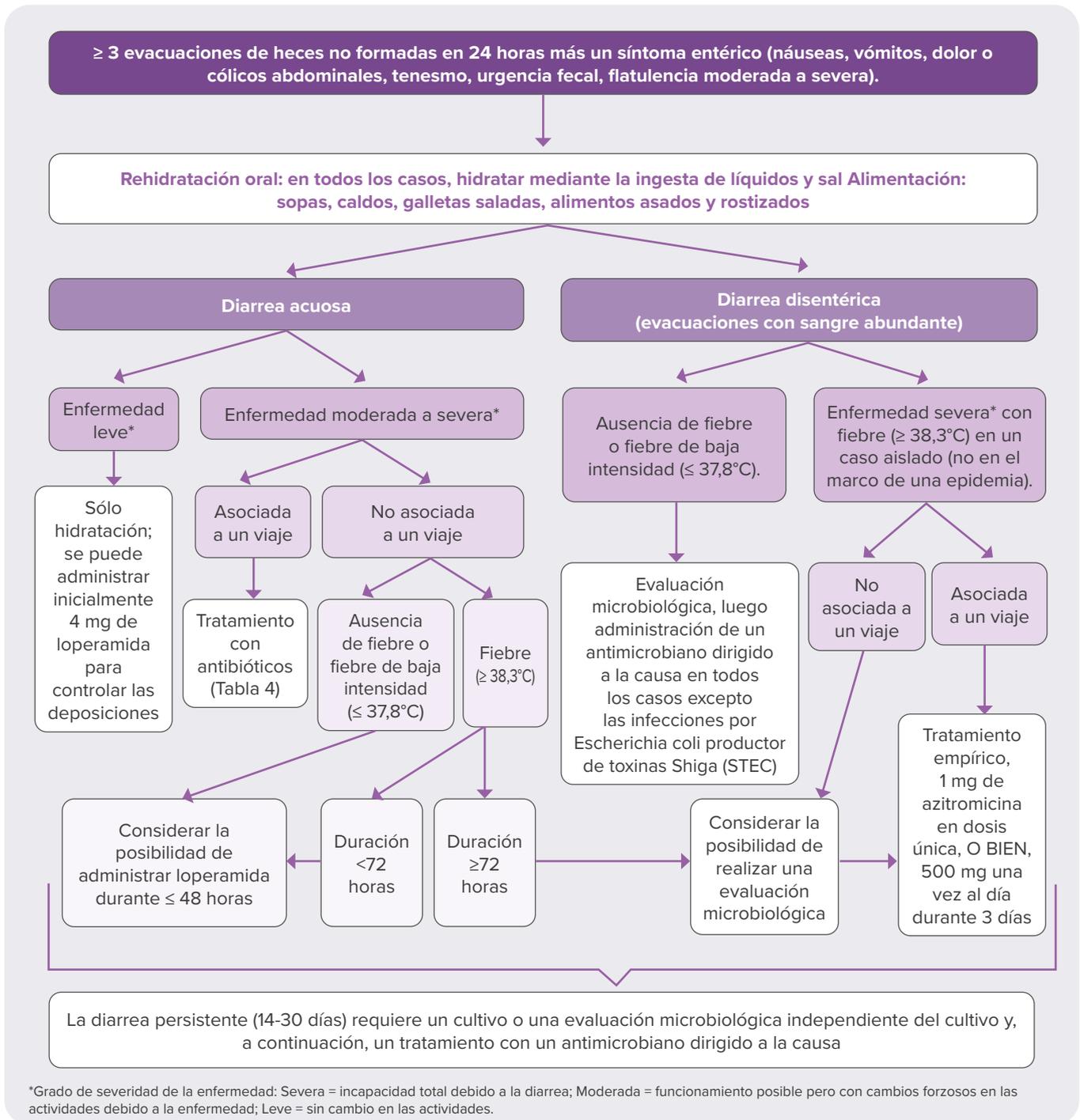
La microbiota también inhibe indirectamente a los patógenos diarreicos gracias a sus efectos sobre el huésped: promoción del mantenimiento de la barrera intestinal y estimulación del sistema inmunitario innato y adaptativo.<sup>8</sup>

una prueba de huevos y parásitos, una endoscopia y un estudio de imagen abdominal<sup>11</sup>. El *American College of Gastroenterology* (ACG)<sup>12</sup> emite recomendaciones para el diagnóstico y el tratamiento de pacientes adultos con diarrea aguda de etiología presuntamente infecciosa (Figura 2). La investigación clínica en niños se basa en los mismos principios.<sup>23</sup> En 2023, la *Organización Mundial de Gastroenterología* (WGO) incluyó en sus recomendaciones el uso de probióticos para la prevención y el tratamiento de algunas diarreas infecciosas<sup>57</sup>.

7. Chung The H, Le SH. Dynamic of the human gut microbiome under infectious diarrhea. *Curr Opin Microbiol.* 2022 Apr;66:79-85. 8. Vogt SL, Finlay BB. Gut microbiota-mediated protection against diarrheal infections. *J Travel Med.* 2017 Apr 1;24(suppl\_1):S39-S43. 9. Waitzberg D, Guarner F, Hojsak I, Janiro G, Polk DB, Sokol H. Can the Evidence-Based Use of Probiotics (Notably *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 and *Lactobacillus rhamnosus* GG) Mitigate the Clinical Effects of Antibiotic-Associated Dysbiosis?. *Adv Ther.* 2024;41(3):901-914. 10. Hou, K., Wu, ZX., Chen, XY. et al. Microbiota in health and diseases. *Sig Transduct Target Ther* 7, 135 (2022). 11. Siciliano V, Nista EC, Rosà T, Brigida M, Franceschi F. Clinical Management of Infectious Diarrhea. *Rev Recent Clin Trials.* 2020;15(4):298-308. 12. Riddle MS, DuPont HL, Connor BA. ACG Clinical Guideline: Diagnosis, Treatment, and Prevention of Acute Diarrheal Infections in Adults. *Am J Gastroenterol.* 2016 May;111(5):602-22.

**FIGURA 2.** Estrategia de tratamiento empírico y tratamiento guiado por el diagnóstico para pacientes adultos con diarrea aguda (etiología presuntamente infecciosa).

Fuente: Riddle *et al.*, 2016<sup>(12)</sup>



## Directrices internacionales de la Organización Mundial de Gastroenterología (WGO), 2023<sup>57</sup>

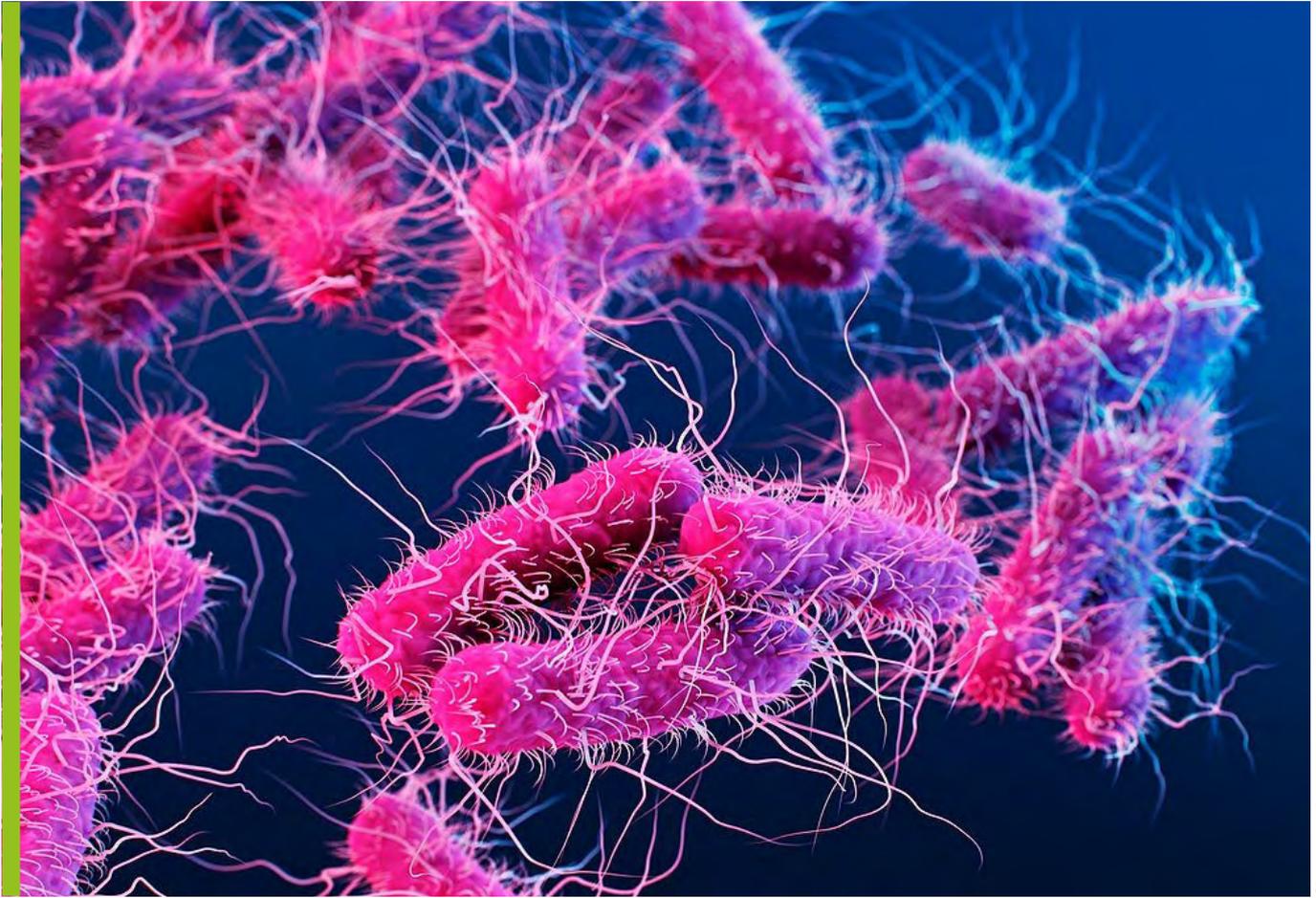
**Tratamiento de la diarrea aguda:** «la administración oral [de determinadas cepas probióticas] reduce aproximadamente 1 día la duración de la enfermedad diarreica aguda en niños».

### Prevención de:

- **la diarrea aguda:** «los probióticos probablemente tienen poco o ningún efecto sobre la diarrea de duración igual o superior a 48 horas».
- **la diarrea asociada a antibióticos:** «los probióticos pueden ejercer un efecto moderado de prevención de la diarrea asociada a antibióticos en niños, adultos y ancianos».
- **la diarrea por Clostridioides difficile:** «los probióticos son eficaces para prevenir la diarrea asociada a *C. difficile* en pacientes tratados con antibióticos».

# LA DIARREA BACTERIANA:

## ¿LA MICROBIOTA INTESTINAL, VÍCTIMA POTENCIAL O MURALLA PROTECTORA?



Shutterstock

**Las bacterias patógenas como *Shigella*, *Vibrio cholerae*, *Salmonella*, *E. coli*, etc. provocan diarreas bacterianas a través de mecanismos que dependen de la bacteria implicada. Las diarreas bacterianas se acompañan de disbiosis intestinal. A la inversa, la microbiota intestinal ejerce ciertos efectos sobre la infección bacteriana. Dado que una microbiota intestinal «sana» es más resistente a la infección, los probióticos podrían reducir la severidad de muchas infecciones bacterianas.**

Las siguientes 8 bacterias fueron responsables de más de una tercera parte de los más de 1650 000 fallecimientos por diarrea infecciosa registrados en el mundo en 2016, lo que pone de relieve el poder letal de la diarrea bacteriana.<sup>2</sup>

- *Shigella*: 212 438 fallecimientos.
- *Vibrio cholerae*: 107 290 fallecimientos.
- **Salmonelas no tifoideas**: 84 799 fallecimientos.
- *Campylobacter spp*: 75 135 fallecimientos.
- *E. coli* enterotoxigénico: 51 186 fallecimientos.
- *Clostridioides difficile*: 22 417 fallecimientos.
- *Aeromonas*: 16 881 fallecimientos.
- *Escherichia coli* enteropatógeno: 12 337 fallecimientos.

**«8 bacterias fueron responsables por sí solas de uno de cada tres fallecimientos por diarrea infecciosa en 2016».**

### DE LA INFECCIÓN A LA DIARREA

Los mecanismos que conducen a la diarrea bacteriana dependen de la bacteria implicada. *Shigella*, transmitida a través de alimentos o agua contaminados, o por contacto de persona a persona, infesta el aparato gastrointestinal, produce una enterotoxina y la toxina Shiga 1, y destruye el epitelio intestinal provocando una diarrea severa con sangre y moco.<sup>3,5</sup>

Las variantes patógenas de *Vibrio cholerae* producen la toxina del cólera que activa la secreción de aniones, inhibe la absorción de NaCl electroneuro y destruye la función de barrera del intestino, provocando así la secreción masiva de líquido en la luz del intestino delgado y la pérdida de grandes cantidades de agua, sodio, cloruro, bicarbonato y potasio.<sup>3,5,13</sup>

Diferentes **cepas patógenas de *E. coli***, clasificadas en distintos patotipos (Tabla 1), causan diarrea leve a severa, generalmente acompañada de fiebre. *E. coli* se adhiere a las células epiteliales intestinales gracias a fimbrias de adhesión, produce toxinas y ejerce sus efectos patógenos.<sup>3,5</sup>

### EFECTO DE LOS PATÓGENOS Y LA DIARREA SOBRE LA MICROBIOTA

Las diarreas bacterianas van acompañadas de disbiosis, generalmente con una mayor abundancia de anaerobios facultativos (*Escherichia*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, etc.) en la diarrea disentérica, y una disminución de bacterias conocidas por sus efectos inmunomoduladores (*Lactobacillus ruminis*, *Bifidobacterium pseudocatenulatum*)<sup>7</sup> (Figure 3).

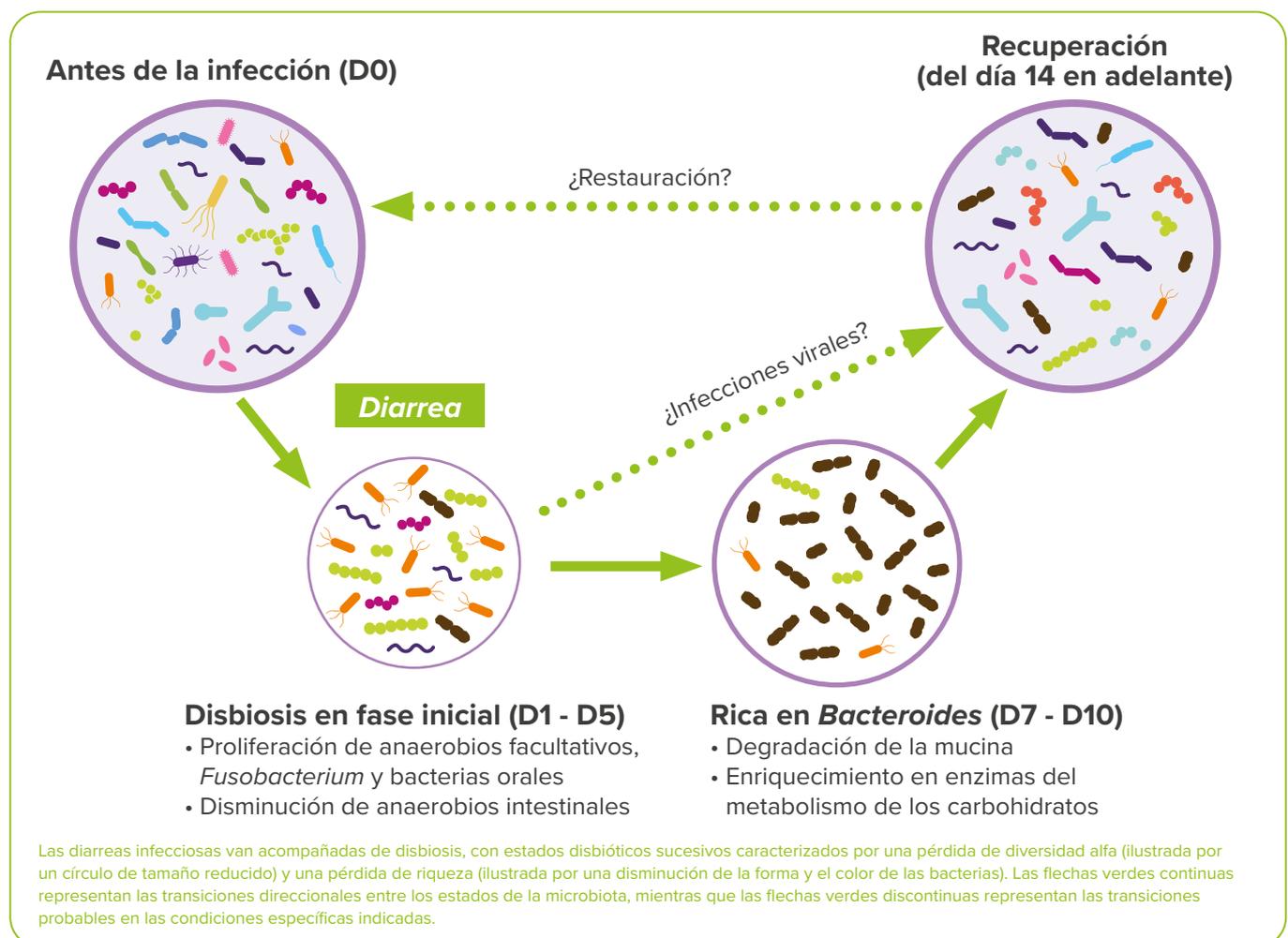
**TABLA 1.** Características de los patotipos de *E. coli*

Fuentes: Iancu et al. 2023<sup>(9)</sup>; Li et al. 2021<sup>(5)</sup>

Patotipo	Tipo de diarrea	Cuadro clínico
<i>E. coli</i> enteropatógeno (EPEC)	Diarrea infantil	Diarrea acuosa persistente
<i>E. coli</i> enterotoxigénico (ETEC)	Diarrea del viajero y diarrea infantil	Heces acuosas sin sangre
<i>E. coli</i> enteroinvasivo (EIEC)	Disentería	Diarrea con sangre y moco
<i>E. coli</i> enterohemorrágico (EHEC/STEC)	Colitis hemorrágica y síndrome hemolítico y urémico	Colitis hemorrágica o diarrea acuosa sin sangre
<i>E. coli</i> enteroagregativo (EAEC)	Diarrea del viajero y diarrea infantil	Diarrea acuosa persistente

**FIGURA 3.** Representación esquemática de la dinámica de la microbiota intestinal de pacientes con diarrea infecciosa

Fuente: adaptado de Chung et al. 2022<sup>7</sup>



13. Ramamurthy T, Kumari S, Ghosh A. Diarrheal disease and gut microbiome. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2022;192(1):149-177. 14. George S, Aguilera X, Gallardo P, et al. Bacterial Gut Microbiota and Infections During Early Childhood. *Front Microbiol.* 2022 Jan 5;12:793050. 15. Toro Monjaraz EM, Ignorosa Arellano KR, Loredo Mayer A et al. Gut Microbiota in Mexican Children With Acute Diarrhea: An Observational Study. *Pediatr Infect Dis J.* 2021;40(8):704-709. 16. Thursby E, Juge N. Introduction to the human gut microbiota. *Biochem J.* 2017 May 16;474(11):1823-1836.



Shutterstock

Por ejemplo, en el cólera, la microbiota intestinal sufre cambios importantes durante y después de la infección como consecuencia de la eliminación de la capa de moco junto con la comunidad microbiana intestinal residente y la emisión de toxinas por parte de *V. cholerae*.<sup>13</sup> Durante el proceso de recuperación, la microbiota intestinal de los pacientes con cólera se reconstituye lentamente conforme a un modelo de acumulación similar al de la maduración de la microbiota intestinal que se observa en los niños.<sup>3</sup>

Del mismo modo, los niños infectados por *E. coli* diarreogénico (DEC) muestran una composición microbiana intestinal singular, con una elevada fracción de Bacteroidetes y Proteobacterias y una menor abundancia de Firmicutes.<sup>13</sup> El aumento de Proteobacterias puede explicarse en parte por una mayor abundancia de especies de *Escherichia* y *Shigella* (causantes de la diarrea) y otros miembros de la familia de las Enterobacterias como *Citrobacter* y *Enterobacter* (relacionados con la producción de histamina inducida por entornos proinflamatorios y asociada a la adherencia de *E. coli*).<sup>14</sup> El uso frecuente de antimicrobianos también puede explicar en parte la disbiosis observada.<sup>7</sup>

### LA MICROBIOTA INTESTINAL OFRECE PROTECCIÓN CONTRA LAS INFECCIONES

A la inversa, se ha demostrado que la microbiota intestinal ejerce efectos sobre la infección bacteriana. En animales axénicos, la ausencia de microbiota intestinal y competencia ecológica da lugar a un sistema inmunitario inmaduro que los hace muy vulnerables a los patógenos diarreicos: Bastan 10

unidades formadoras de colonias (UFC) de *Salmonella* para causar una infección mortal, mientras que para matar al 50% de los ratones con una microbiota intestinal intacta se necesitan entre  $10^3$  y  $10^9$  UFC.<sup>8</sup> En el hombre, se ha demostrado que *Prevotella*, *Bifidobacterium* y *Blautia* reducen la colonización por *V. cholerae*. Por el contrario, se cree que *Paracoccus* favorece el crecimiento de este patógeno.<sup>13</sup> Este es el motivo por el cual se considera que la promoción de una microbiota intestinal «sana» constituye una valiosa estrategia para el tratamiento y la prevención del cólera.<sup>13</sup>

**«El aparato gastrointestinal contiene de ~1 a 10 veces más células bacterianas que la cantidad total de células del cuerpo humano».**<sup>16</sup>

### BACTERIAS Y LEVADURAS PROBIÓTICAS, PREBIÓTICOS Y TMF

Los probióticos podrían reducir la severidad de distintas infecciones bacterianas: por ejemplo, el probiótico *E. coli* inhibe la formación de biopelículas de otras cepas de *E. coli*, así como de los patógenos *Staphylococcus aureus* y *S. epidermidis*.<sup>3</sup> En cuanto a la disentería, una combinación de cepas de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* y una cepa de *Streptococcus* reduce tanto la duración de la diarrea hemorrágica como el tiempo de hospitalización.<sup>3</sup> Numerosos mecanismos

podrían explicar por qué los probióticos alivian la diarrea:<sup>3</sup> producción de sustancias antimicrobianas, exclusión competitiva, competencia con los sitios de unión celular, producción de ácidos y metabolitos que reducen el pH circundante, refuerzo de la barrera de la mucosa intestinal, modulación de la inmunidad de la mucosa intestinal y diversidad de la microbiota intestinal. Por ejemplo, la levadura probiótica *Saccharomyces boulardii* puede facilitar la restauración de la microbiota intestinal en niños con diarrea aguda.<sup>15</sup> Los prebióticos también pueden tener un impacto positivo en la diarrea al aumentar la

producción bacteriana de ácidos grasos de cadena corta (AGCC) como el butirato, que contribuyen a la integridad de la barrera intestinal y al oponerse a la adherencia de patógenos a las células epiteliales, inhibiendo así la colonización y promoviendo la eliminación de patógenos intestinales.<sup>3</sup> El trasplante de microbiota fecal (TMF), cuyo objetivo es restablecer una microbiota intestinal sana, ha demostrado su eficacia, pero está indicado exclusivamente para el tratamiento de la infección recurrente por *C. difficile* en adultos y en niños.<sup>14</sup>

### CASO CLÍNICO por el Profesor Aldo Maruy

- Un niño de 2 años se presentó con fiebre, dolor abdominal y diarrea con moco y sangre. Había sufrido dos episodios similares en los últimos seis meses, tratados únicamente con antibióticos.
- Para evitar una recaída, se decidió tratarlo con antibióticos y probióticos. La diarrea remitió en 48 horas, el antibiótico se suspendió al 5º día mientras que el probiótico se siguió administrando durante dos semanas; se prescribió una dieta rica en alimentos complementarios y prebióticos.
- Además de tratar la infección con antibióticos, para prevenir un nuevo episodio diarreico se recomienda restaurar la composición de la microbiota intestinal gracias a la dieta y la administración de prebióticos y probióticos.

### PROFESOR ALDO MARUY

Gastroenterólogo pediátrico, Hospital Cayetano Heredia, Lima (Perú)



### OPINIÓN DEL EXPERTO

A lo largo de la vida, una microbiota sana desempeña un papel importante en la prevención y el tratamiento de la diarrea bacteriana. Se ha demostrado que algunas especies específicas ejercen efectos protectores contra la diarrea: los taxones de lactobacilos protegen de la diarrea inducida por *Shigella spp.*; la presencia de *Sutterella sp.*, *Prevotella copri* y *Bacteroides vulgatus* permite predecir la resistencia a *E. coli* enterotoxigénico (ETEC). Por otro lado, la intervención microbiana

mediante la modificación de la dieta y el uso de prebióticos, probióticos y TMF, permite regular la composición de la microbiota intestinal para prevenir y tratar la diarrea. Las investigaciones futuras deberían ampliar nuestros conocimientos sobre la microbiota y su relación con la diarrea infecciosa, ayudando así a diseñar mejores intervenciones profilácticas y terapéuticas.

### CONSECUENCIAS DE LA DIARREA DEL VIAJERO

Cuando visitan destinos de riesgo medio y alto, entre el 10% y el 70% de los viajeros procedentes de países con bajo riesgo de enfermedades infecciosas contraen diarrea. La diarrea del viajero se debe predominantemente a bacterias (≥80%-90% de los casos), mientras que los virus intestinales representan como mínimo entre el 5% y el 15% de los casos.<sup>52</sup> Las infecciones por patógenos protozoarios podrían representar aproximadamente el 10% de los diagnósticos, sobre todo en las personas que viajan durante periodos prolongados. La microbiota de los viajeros que han padecido diarrea muestra una mayor variación a lo largo de su estancia que la de los viajeros sanos, junto con una menor diversidad inicial, lo cual se ha relacionado con una mayor susceptibilidad a la infección.<sup>51</sup> Además, la diarrea reduce la capacidad de restauración de la microbiota (fuerte aumento de la divergencia respecto a la situación inicial) y conduce a la adquisición de microorganismos multirresistentes.<sup>51</sup> Según un estudio que incluyó a 267 sujetos estadounidenses que viajaban fuera de su país, una tercera parte regresó con diarrea, el 61% con disbiosis intestinal y el 38% con bacterias resistentes a los antibióticos (*E. coli* en la mayoría de los casos), contribuyendo a la propagación mundial de la resistencia a los antimicrobianos.<sup>58</sup>



Durante la diarrea del viajero se ha observado una microbiota disbiótica<sup>51</sup> caracterizada por una mayor abundancia de ciertos taxones y una disminución de otros.

Fuente: adaptado de Boolchandani et al., 2022<sup>51</sup>



DIARREA BACTERIANA

DIARREA VIRAL

DIARREA PARASITARIA

# LA DIARREA ASOCIADA A ANTIBIÓTICOS (DAA)

Si bien los antibióticos representan una poderosa herramienta en la lucha contra las infecciones bacterianas, también alteran la microbiota intestinal protectora, lo que puede tener consecuencias adversas, como la diarrea asociada a antibióticos (DAA) que puede afectar hasta al 35% de los pacientes<sup>17,18,19</sup>. **La incidencia de la DAA depende de varios factores:**<sup>17,18,19</sup> **la edad** (entre los niños este porcentaje puede alcanzar el 80%)<sup>15</sup>, **el contexto, el tipo de antibiótico, etc..** Generalmente, la DAA se debe a una disbiosis inducida por antibióticos, es de intensidad leve y autolimitada, con una duración de 1 a 5 días.

**«La diarrea afecta hasta al 35% de los pacientes que toman antibióticos.»**<sup>17,18,19</sup>

Aunque las causas de la DAA son diversas, aproximadamente una tercera parte de los casos de DAA se atribuyen a *C. difficile*. En determinadas condiciones,

*C. difficile* desencadena una respuesta inflamatoria que da lugar a diversos cuadros clínicos, desde la diarrea leve hasta la colitis pseudomembranosa, el megacolon tóxico o incluso la muerte.<sup>17</sup>

## RECOMENDACIONES DE LA ESPGHAN 2023

En 2023, el Grupo de Interés Especial sobre la Microbiota Intestinal y sus Modificaciones de la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátricas (ESPGHAN) emitió recomendaciones actualizadas para el uso de probióticos en el tratamiento de ciertos trastornos gastrointestinales pediátricos: <sup>20</sup> «*Si se contempla la posibilidad de usar probióticos para prevenir la diarrea asociada a antibióticos (DAA) debido a la presencia de factores de riesgo como la clase de antibiótico(s), la duración del tratamiento, la edad, la necesidad de hospitalización, la presencia de comorbilidades o episodios previos de DAA, los profesionales sanitarios pueden recomendar dosis altas (≥ 5 mil millones de UFC/día) de S. boulardii o L. rhamnosus GG, iniciando el tratamiento al mismo tiempo que el antibiótico para la prevención de la DAA en pacientes ambulatorios y niños hospitalizados (certeza de la evidencia: moderada; grado de recomendación: fuerte).*»

## CASO CLÍNICO

por el Profesor Aldo Maruy

- Un niño de 10 años acudió a la clínica con antecedentes de siete días de diarrea. Desde el principio, el niño producía cada día dos o tres deposiciones líquidas con moco, pero sin sangre. La madre dijo que no había tenido fiebre ni vómitos. En la exploración clínica, el niño parecía encontrarse bien y estar adecuadamente hidratado.
- El médico solicitó un coprocultivo y una prueba de huevos y parásitos, que resultaron negativos.
- Inicialmente se pasó por alto un antecedente: seis semanas antes, el niño había tenido una infección respiratoria tratada con antibióticos.
- Entonces se sospechó una diarrea asociada a antibióticos (DAA) de aparición tardía. El paciente recibió probióticos y su estado mejoró en una semana.
- **La DAA puede tardar entre 2 horas y 8-10 semanas en desarrollarse tras el uso de antibióticos.**



## OPINIÓN DEL EXPERTO

PROFESOR ALDO MARUY

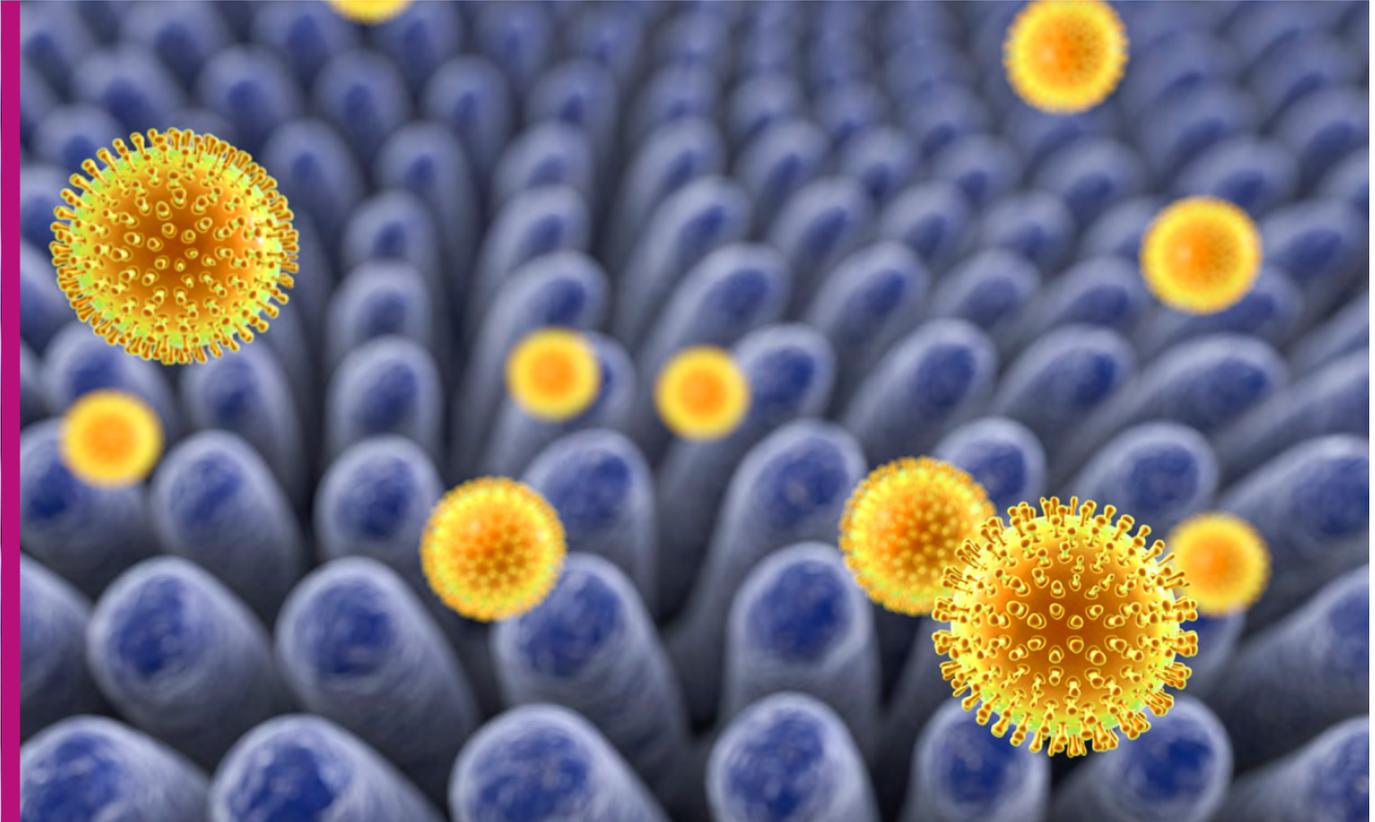
Gastroenterólogo pediátrico,  
Hospital Cayetano Heredia, Lima (Perú)

La diarrea asociada a antibióticos (DAA) es un efecto secundario frecuente de los antibióticos. Como factores de riesgo se han identificado la edad, el espectro de actividad del antibiótico utilizado, la enfermedad subyacente y una intervención quirúrgica reciente. Datos recientes revelaron un nuevo factor de riesgo: la composición de la microbiota. En pacientes tratados con  $\beta$ -lactámicos, una mayor abundancia relativa de *Bacteroides* mostró una correlación inversa con la DAA, mientras que una mayor abundancia inicial de especies de *Bifidobacterium* y *Lachnospiraceae* y de vías de biosíntesis de aminoácidos mostró una correlación positiva con la DAA. La abundancia relativa de taxones potencialmente protectores y los niveles de vías de biosíntesis de aminoácidos permiten distinguir a los niños que han padecido DAA de los que no la han padecido. Se necesitan más estudios para investigar si se observan tendencias similares con distintos tipos de antibióticos. Los taxones potencialmente protectores identificados pueden ayudar a desarrollar estrategias profilácticas para la DAA.

17. McFarland LV, Ozen M, Dinleyici EC et al. Comparison of pediatric and adult antibiotic associated diarrhea and Clostridium difficile infections. *World J Gastroenterol*. 2016;22(11):3078-3104. 18. Bartlett JG. Clinical practice. Antibiotic-associated diarrhea. *N Engl J Med* 2002;346:334-9. 19. Theriot CM, Young VB. Interactions Between the Gastrointestinal Microbiome and Clostridium difficile. *Annu Rev Microbiol*. 2015;69:445-461. 20. Szajewska H, Berni Canani R, Domellöf M et al; ESPGHAN Special Interest Group on Gut Microbiota and Modifications. Probiotics for the Management of Pediatric Gastrointestinal Disorders: Position Paper of the ESPGHAN Special Interest Group on Gut Microbiota and Modifications. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2023 Feb 1;76(2):232-247.

## LA DIARREA VIRAL:

# ¿SERÁN CAPACES LAS VACUNAS DE CAMBIAR LAS REGLAS DEL JUEGO?



*Las diarreas virales suelen presentarse en forma de diarrea acuosa y se deben a cinco tipos principales de virus. Entre ellos, el rotavirus sigue siendo la principal causa de mortalidad por diarrea en niños menores de 5 años, a pesar de la disponibilidad de vacunas desde 2006. La composición de la microbiota intestinal, que está implicada en la evolución de la infección viral, y la eficacia de la vacuna contra el rotavirus podrían desempeñar un papel clave en las estrategias destinadas a reducir la morbilidad de la diarrea viral.*

**R**otavirus, norovirus, sapovirus, astrovirus y adenovirus: actualmente se reconocen cinco tipos de virus como las principales causas de diarrea viral.<sup>21</sup> De los más de 2 000 millones de episodios de enfermedad diarreica que se producen en todo el mundo cada año, según las estimaciones del estudio *Global Burden of Disease* (GBD) de 2016,<sup>2</sup> cerca de **900 millones de episodios moderados a severos se atribuyeron** a solo tres de estos virus: rotavirus, norovirus y adenovirus.<sup>22</sup>

### EL ROTAVIRUS, PRIMERA CAUSA DE MORTALIDAD INFANTIL POR DIARREA

A pesar del desarrollo y la disponibilidad de **vacunas contra el rotavirus** desde 2006,<sup>22</sup> este virus, que provoca síntomas más severos que la mayoría de los demás patógenos entéricos,<sup>22</sup> aún era responsable de

**más de 228 000 fallecimientos** en el mundo en 2016, de los cuales más de 128 000 se produjeron en niños menores de 5 años<sup>2</sup>, **lo que convierte al rotavirus en la primera causa de mortalidad relacionada con la diarrea en este segmento de la población** (Figura 4).

### LA DIARREA ACUOSA

Sea cual sea el virus que desencadena un episodio de diarrea, el proceso de infección es, a grandes rasgos, el mismo: el virus infecta las células epiteliales del intestino delgado y provoca lesiones que dificultan la absorción de líquidos.<sup>21</sup> La diarrea viral suele manifestarse **en forma de diarrea acuosa (sin sangre)**. Puede ir acompañada de otros síntomas, como náuseas, cólicos abdominales, vómitos y fiebre,<sup>22</sup> dando lugar a un síndrome que se conoce como gastroenteritis viral.

21. Iturriza-Gómara M, Cunliffe NA. 34 - Viral Gastroenteritis. Editor(s): Edward T. Ryan, David R. Hill, Tom Solomon, Naomi E. Aronson, Timothy P. Endy, *Hunter's Tropical Medicine and Emerging Infectious Diseases (Tenth Edition)*, Elsevier, 2020, Pages 289-307. ISBN 9780323555128. 22. Bányai K, Estes MK, Martella V, Parashar UD. Viral gastroenteritis. *Lancet*. 2018 Jul 14;392(10142):175-186.

## REHIDRATACIÓN... Y PROBIÓTICOS

Al igual que para la diarrea infecciosa de origen bacteriano o parasitario, **el tratamiento de la diarrea viral se basa en la rehidratación oral o intravenosa**, en función del grado de deshidratación<sup>21</sup>. Además, según las últimas conclusiones del comité de la ESPGHAN (2023)<sup>20</sup>, los profesionales sanitarios pueden recomendar determinadas cepas probióticas (*L. rhamnosus*, *S. boulardii* y *L. reuteri*) para el tratamiento de la gastroenteritis aguda en niños, ya que existen pruebas de una reducción de la duración de la diarrea o de la hospitalización, o de una reducción de la producción de heces (certeza de la evidencia: baja; grado de recomendación: débil).

## MEJORAR LA EFICACIA DE LA VACUNA CONTRA EL ROTAVIRUS: UN RETO QUE QUEDA POR SUPERAR

En cuanto a la prevención, se aplican las medidas profilácticas habituales (garantizar el acceso al agua potable, tener una higiene adecuada y lavarse las manos con frecuencia, limitar el contacto con personas

**Entre todos los patógenos diarreicos, y a pesar de la disponibilidad de vacunas el rotavirus sigue siendo la primera causa de mortalidad en niños menores de cinco años.**<sup>2</sup>

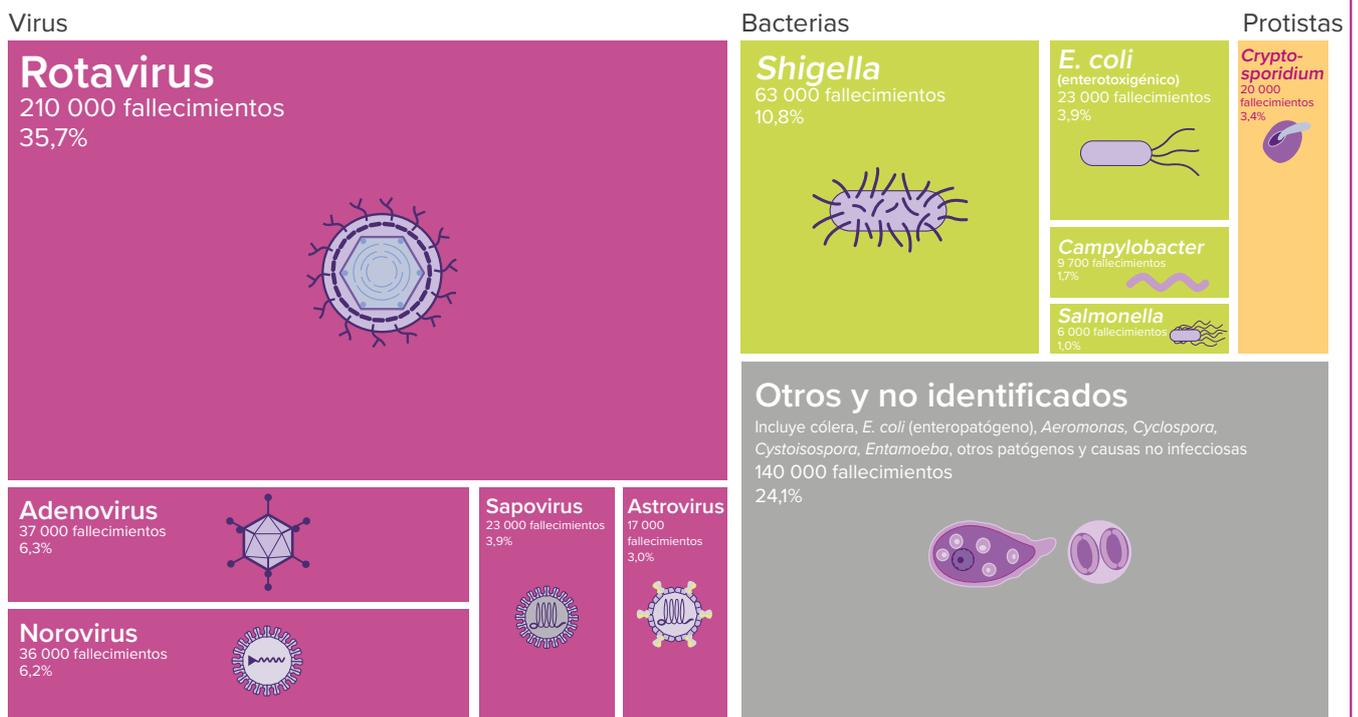
infectadas, etc.). Dada la considerable morbilidad de la enfermedad diarreica causada por el rotavirus, **las vacunas anti-rotavirus constituyen otra medida preventiva importante.**<sup>22,23</sup>

## EL SARS-COV-2: BIENVENIDO AL CLUB DE LOS VIRUS DIARREICOS

Junto a los virus reconocidos desde hace tiempo como causas importantes de diarrea viral, la infección por el **SARS-CoV-2**, responsable de la mayor pandemia de los últimos tiempos –la **COVID-19**– **también puede causar diarrea**. En los estudios clínicos, la **tasa de incidencia de diarrea oscila entre el 2% y el 50% de los casos.**<sup>27</sup> Al igual que las del aparato respiratorio, las células intestinales producen muchos receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), que representan un importante sitio de entrada en el intestino para el virus. Los posibles mecanismos que conducen al desarrollo de la diarrea implican principalmente desregulaciones de la enzima convertidora de angiotensina 2 tras la penetración del virus en el enterocito, lo que puede desencadenar una respuesta inflamatoria, un desequilibrio iónico y un aumento de la permeabilidad. Además, la proteína *spike* del SARS-CoV-2 actúa como una enterotoxina a través de un mecanismo similar al de la enterotoxina NSP4 del rotavirus.<sup>28</sup> También se cree que están implicadas la alteración de la microbiota intestinal y los efectos indeseables de los medicamentos (antivirales y antibióticos).<sup>29</sup>

**FIGURA 4.** ¿Cuáles son los patógenos responsables de la mortalidad por enfermedad diarreica en niños?

Fuente: Our world in data, from Cohen et al. 2022<sup>26</sup>



Los virus son responsables de más del 50% de las muertes por diarrea en niños menores de cinco años.

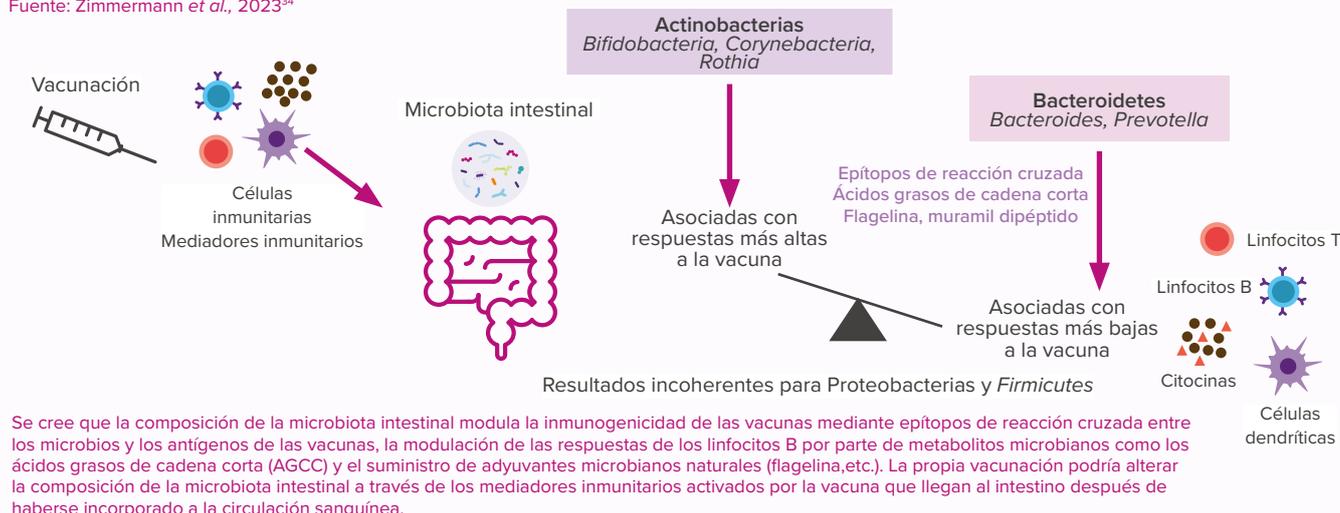
23. Florez ID, Niño-Serna LF, Beltrán-Arroyave CP. Acute Infectious Diarrhea and Gastroenteritis in Children. *Curr Infect Dis Rep.* 2020 Jan 28;22(2):4. 24. Clark A, Mahmud S, Debellut F, et al. Santosham M, Sanderson C. Estimating the global impact of rotavirus vaccines on child mortality. *Int J Infect Dis.* 2023 Dec;137:90-97. 25. Sohail MU, Al Khatib HA, Al Thani AA, et al. Microbiome profiling of rotavirus infected children suffering from acute gastroenteritis. *Gut Pathog.* 2021 Mar 29;13(1):21.

## La microbiota desempeña un papel clave en la eficacia de la vacunación contra el rotavirus

Desde su introducción en 2006, las vacunas orales contra el rotavirus han provocado a nivel mundial un descenso significativo del número de hospitalizaciones y muertes debidas a la diarrea por rotavirus.<sup>30</sup> Sin embargo, la eficacia de las vacunas es muy variable y los países de bajos ingresos han obtenido peores resultados en comparación con la eficacia extraordinariamente alta (>90%) observada en los países de ingresos más altos.<sup>31</sup> Se cree que los motivos de esta disparidad son multifactoriales (inmunidad del huésped, parámetros perinatales, genética, estado nutricional, estrés, consumo de tabaco y alcohol, vida en el campo o en la ciudad, tamaño de la familia, etc.). Como sucede con otras vacunas, se considera que la composición y función de la microbiota intestinal son factores clave que regulan la respuesta inmunitaria a la vacunación<sup>30,32,33</sup> (Figura 5).

**FIGURA 5.** Interacción entre la vacunación y la microbiota intestinal

Fuente: Zimmermann *et al.*, 2023<sup>34</sup>



Se calcula que estas vacunas han permitido evitar 139 000 fallecimientos por rotavirus entre menores de cinco años durante el periodo de 2006 a 2019, y que han permitido evitar el 15% de los fallecimientos por rotavirus entre menores de cinco años en 2019.<sup>24</sup> Sin embargo, **la eficacia de la vacuna es inherente a cada región y se observa una escasa tasa de seroconversión en los países de ingresos bajos y medianos.** Los datos de ensayos clínicos indican una posible relación entre **la microbiota intestinal** y la respuesta del sistema inmunitario entérico a la vacuna contra el rotavirus<sup>25</sup> (Figura 5).

## LA MICROBIOTA: ¿ALIADA O ENEMIGA EN LA APARICIÓN DE LA DIARREA VIRAL?

En los casos de diarrea viral, al igual que en la diarrea infecciosa en general, el resultado del enfrentamiento entre el patógeno y el huésped depende de complejos equilibrios en los que interviene en gran medida la microbiota. La microbiota intestinal presenta **interacciones bidireccionales con las infecciones por rotavirus y norovirus:**<sup>14</sup> puede proteger de la infección o predisponer al huésped a la infección; a su vez, una infección puede alterar la microbiota intestinal. Algunas bacterias parecen capaces de inhibir la infección viral. Por ejemplo, un estudio muestra que **las bacterias filamentosas segmentadas** son capaces de prevenir y curar la infección por



rotavirus en colonias de ratones<sup>35</sup> (Figura 6). Por otra parte, varios estudios *in vitro* e *in vivo* indican **que la microbiota intestinal está implicada como facilitadora de la infección viral:** ciertos microbios intestinales (por ejemplo, *Enterobacter cloacae*) estimulan la capacidad del norovirus humano para

**Se calcula que cada gramo de contenido intestinal humano contiene al menos 10<sup>8</sup>-10<sup>9</sup> partículas pseudovirales, la gran mayoría de las cuales son fagos.**<sup>14</sup>

26. Cohen AL, Platts-Mills JA, Nakamura T *et al.* Aetiology and incidence of diarrhea requiring hospitalisation in children under 5 years of age in 28 low-income and middle-income countries: findings from the Global Pediatric Diarrhea Surveillance network. *BMJ Glob Health.* 2022 Sep;7(9):e009548. 27. D'Amico F, Baumgart DC, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Diarrhea During COVID-19 Infection: Pathogenesis, Epidemiology, Prevention, and Management. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020 Jul;18(8):1663-1672.

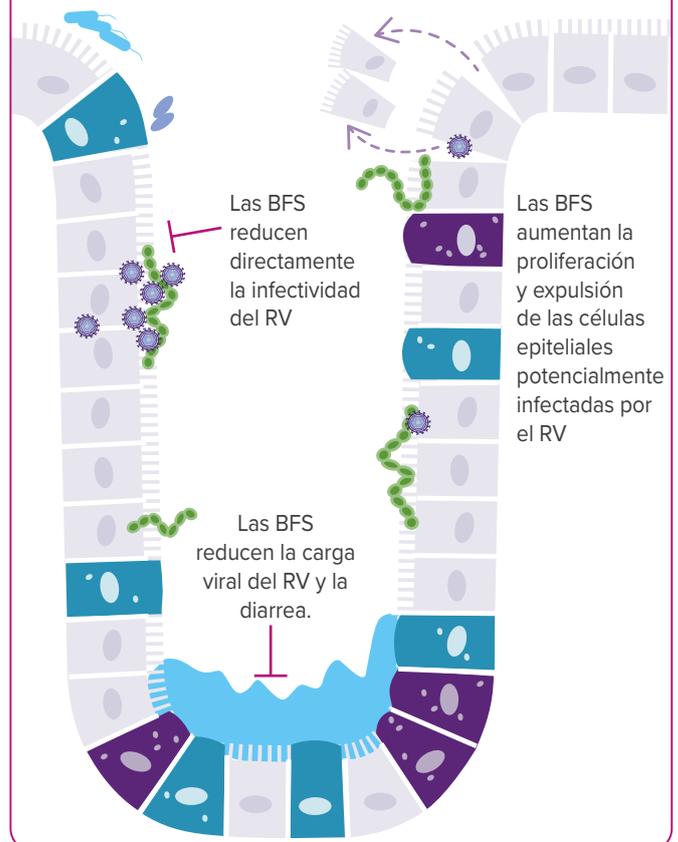
infectar los linfocitos B humanos *in vitro*; la eliminación de la microbiota con antibióticos retrasa la infección y reduce la infectividad o el título de norovirus y rotavirus en ratones.<sup>8,36</sup> **Por lo tanto, los patógenos invasivos podrían ejercer efectos diferentes en función del estado de la microbiota intestinal.**<sup>3</sup> Queda por caracterizar el perfil óptimo de la microbiota y las mejores estrategias dirigidas a la microbiota capaces de reducir el riesgo de infección y la diarrea viral posterior.<sup>37</sup> **En cuanto al efecto de la infección viral sobre la composición de la microbiota intestinal,** numerosos estudios han documentado patrones específicos de disbiosis en pacientes que padecen diarrea viral en comparación con controles sanos<sup>25,38</sup>. Se ha notificado a menudo una reducción de la diversidad (alfa) de la microbiota, aunque los aumentos o disminuciones de taxones específicos tienden a variar mucho según los estudios.<sup>14</sup> Y queda una pregunta sin respuesta: **¿la disbiosis observada durante la diarrea viral refleja una disposición previa que podría haber facilitado la infección, es un estado causado por el virus o se debe a una combinación de ambos factores?**

### CASO CLÍNICO *por el Doctor Marco Poeta*

- Una niña de 4 años acudió a urgencias pediátricas con fiebre, diarrea, vómitos y deshidratación severa.
- Como la niña necesitaba rehidratación intravenosa, fue ingresada en el hospital.
- El frotis rinofaríngeo dio positivo para infección por SARS-CoV-2, a pesar de la ausencia de síntomas respiratorios.
- Las muestras fecales dieron negativo para rotavirus, norovirus, adenovirus, bacterias y parásitos, pero positivo para SARS-CoV-2.
- Tras la administración de probióticos, se normalizaron la frecuencia y la consistencia de las heces.
- La hidratación intravenosa se suspendió al cabo de cuatro días y la niña fue dada de alta.
- La diarrea puede ser la única manifestación clínica de la infección por el SARS-CoV-2. Por lo tanto, el SARS-CoV-2 debería añadirse a la lista de patógenos entéricos.
- La eficacia de los probióticos contra la gastroenteritis asociada al Covid que se observó en este caso clínico ya se ha demostrado en estudios *in vitro*.

**FIGURE 6.** El papel protector de las bacterias filamentosas segmentadas (BFS) en la infección por el rotavirus (RV)

Fuente: Shi *et al.*, 2019<sup>35</sup>



### DR. MARCO POETA

Departamento de Enfermedades Infecciosas Pediátricas, Universidad de Nápoles Federico II (Italia)



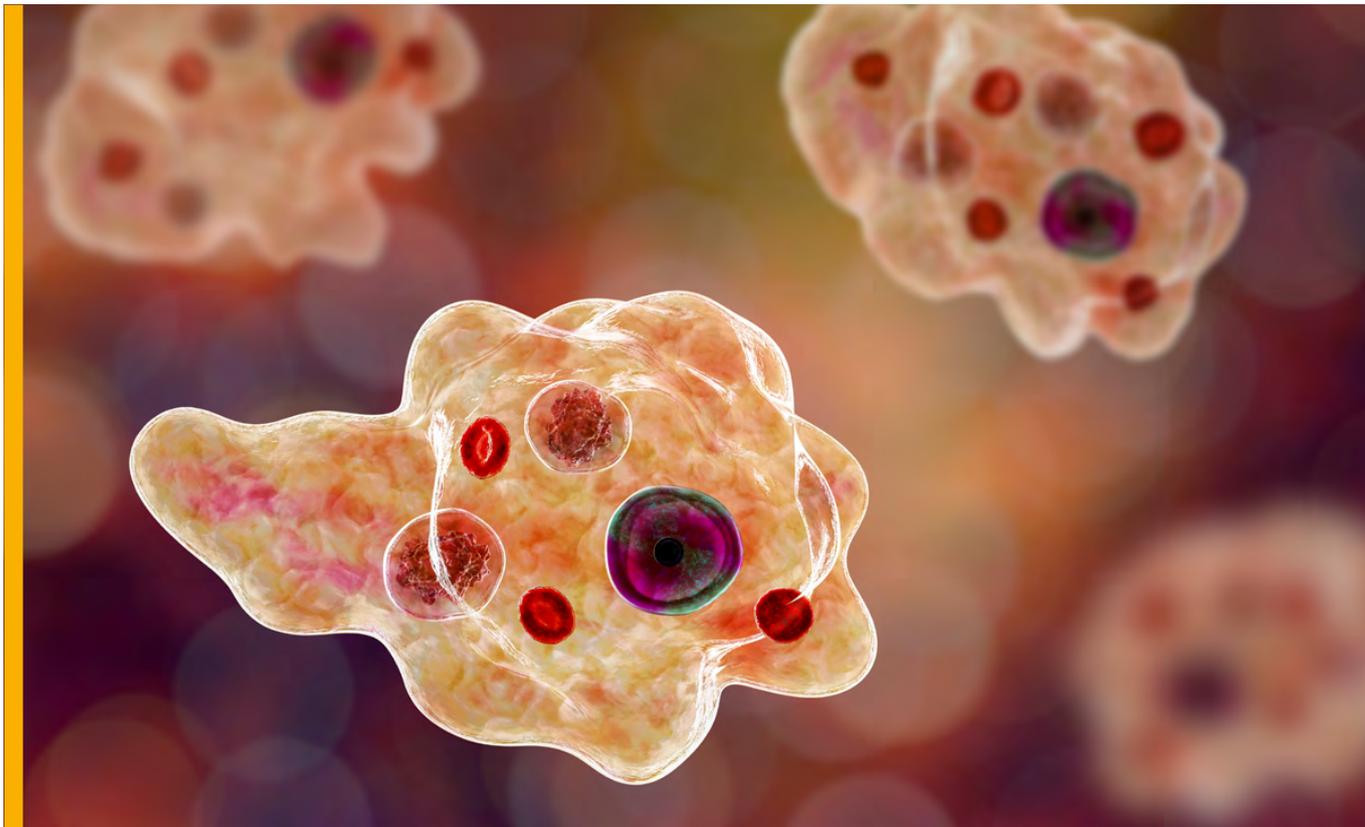
### OPINIÓN DEL EXPERTO

Los probióticos se recomiendan como medio activo de tratamiento de la diarrea viral en niños, por su efecto antidiarreico que restaura la composición de la microbiota alterada. En ensayos clínicos, ciertas cepas probióticas reducen la diarrea secretora en muy poco tiempo y su efecto puede medirse a las pocas horas de iniciada la administración del probiótico. Dado que normalmente se necesitan varios días para establecer cambios en la composición de la microbiota, la rápida eficacia de los probióticos sugiere que ejercen efectos positivos adicionales. Las moléculas secretadas por las bacterias que actúan directamente sobre las células intestinales pueden inhibir la diarrea secretora gracias a un mecanismo antioxidante que se define como «el efecto postbiótico». Los metabolitos producidos por los probióticos ejercen un efecto similar a la acción farmacológica y podrían representar tratamientos innovadores para la diarrea viral.

28. Poeta M, Cioffi V, Buccigrossi V, *et al.* SARS-CoV-2 causes secretory diarrhea with an enterotoxin-like mechanism, which is reduced by diosmectite. *Heliyon*. 2022 Aug;8(8):e10246. 29. Juthi RT, Sazed SA, Sarmin M, *et al.* COVID-19 and diarrhea: putative mechanisms and management. *Int J Infect Dis*. 2023 Jan;126:125-131. 30. Magwira CA, Taylor MB. Composition of gut microbiota and its influence on the immunogenicity of oral rotavirus vaccines. *Vaccine*. 2018 Jun 7;36(24):3427-3433. 31. Lee B. Update on rotavirus vaccine underperformance in low- to middle-income countries and next-generation vaccines. *Hum Vaccin Immunother*. 2021 Jun 3;17(6):1787-1802. 32. Huang B, Wang J, Li L. Recent five-year progress in the impact of gut microbiota on vaccination and possible mechanisms. *Gut Pathog*. 2023 Jun 12;15(1):27. 33. Lynn DJ, Benson SC, Lynn MA, Pulendran B. Modulation of immune responses to vaccination by the microbiota: implications and potential mechanisms. *Nat Rev Immunol*. 2022 Jan;22(1):33-46. 34. Zimmermann P. The immunological interplay between vaccination and the intestinal microbiota. *NPJ Vaccines*. 2023 Feb 23;8(1):24. doi: 10.1038/s41541-023-00627-9. 35. Shi Z, Zou J, Zhang Z, Zhao X, Noriega J, Zhang B, Zhao C, Ingle H, Bittinger K, Mattei LM, Pruijssers AJ, Plemper RK, Nice TJ, Baldrige MT, Dermody TS, Chassaing B, Gewirtz AT. Segmented Filamentous Bacteria Prevent and Cure Rotavirus Infection. *Cell*. 2019 Oct 17;179(3):644-658.e13. doi: 10.1016/j.cell.2019.09.028.

## LA DIARREA PARASITARIA:

### ¿PUEDE LA MICROBIOTA DETERMINAR LOS RESULTADOS CLÍNICOS?



**No todas las personas responden de la misma manera a las infecciones intestinales parasitarias: mientras que algunas no desarrollan ningún síntoma, otras experimentan diarreas más o menos severas, que incluso pueden llegar a ser mortales. Se reconoce cada vez más que la microbiota intestinal constituye un factor clave para explicar esta variabilidad.**

Los parásitos intestinales pueden clasificarse a grandes rasgos en protozoarios (organismos unicelulares) y helmintos (organismos multicelulares, también conocidos como gusanos).<sup>39</sup> Se calcula que en todo el mundo hay 895 millones de personas infectadas por helmintos transmitidos por el suelo. Los protozoarios intestinales (PI) tienen una tasa de prevalencia total más baja, pero aun así, se cree que más de 350 millones de personas están infectadas

**La giardiasis –la diarrea parasitaria más frecuente en el mundo– afecta a 280 millones de personas cada año.**<sup>41</sup>

por al menos uno de los tres parásitos protozoarios más frecuentes.<sup>40</sup> Las infecciones protozoarias son frecuentes en los países de ingresos bajos y medianos. La globalización de la cadena alimentaria, los viajes internacionales y las migraciones provocan un aumento de las infecciones protozoarias en los países de ingresos altos, donde son más frecuentes que las infecciones por helmintos intestinales.<sup>39</sup>

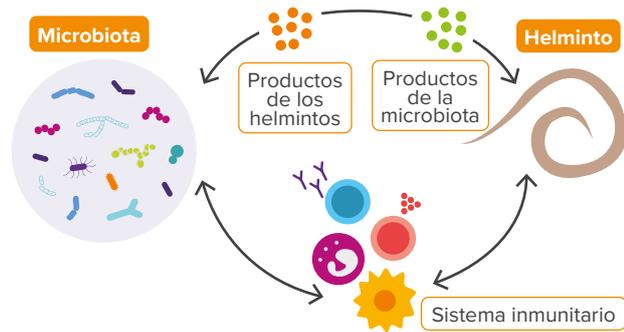
#### LAS DIARREAS CAUSADAS POR PARÁSITOS PROTOZOARIOS

Los parásitos protozoarios intestinales más frecuentes son *Giardia intestinalis* (*Giardia duodenalis* o *Giardia lamblia*), *Entamoeba histolytica*, *Cyclospora cayetanensis* y *Cryptosporidium spp.* Las enfermedades diarreicas causadas por estos patógenos se conocen

36. Lv Z, Xiong D, Shi J, Long M, Chen Z. The Interaction Between Viruses and Intestinal Microbiota: A Review. *Curr Microbiol.* 2021 Oct;78(10):3597-3608. doi: 10.1007/s00284-021-02623-5. 37. Soorneedi AR, Moore MD. Recent developments in norovirus interactions with bacteria. *Curr Opin Food Sci.* 2022; 48:100926. <https://doi.org/10.1016/j.cofs.2022.100926>. 38. Mizutani T, Ishizaka A, Koga M, Tsutsumi T, Yotsuyanagi H. Role of Microbiota in Viral Infections and Pathological Progression. *Viruses.* 2022 May 1;14(5):950. doi: 10.3390/v14050950. 39. Ahmed M. Intestinal Parasitic Infections in 2023. *Gastroenterology Res.* 2023 Jun;16(3):127-140. et al. 40. Wong LW, Ong KS, Khoo JR, et al. Human intestinal parasitic infection: a narrative review on global prevalence and epidemiological insights on preventive, therapeutic and diagnostic strategies for future perspectives. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020 Nov;14(11):1093-1105. 41. Mauriello A, Mari A, Nseir W, et al. Diarrhea due to parasites: a short, updated point of view from the clinical setting. *Minerva Gastroenterol (Torino).* 2022 Dec;68(4):463-469.

**FIGURA 7.** Interacciones entre helmintos y la microbiota

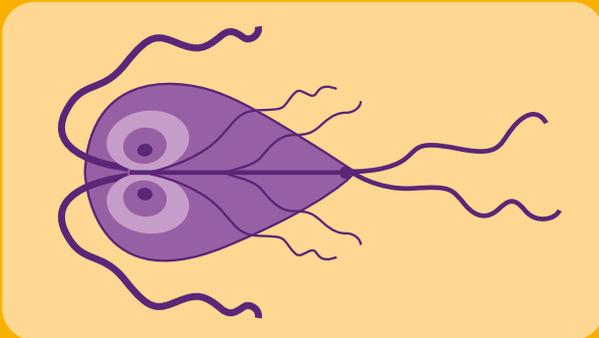
Fuente: adaptado de Llinás-Caballero *et al.*, 2022<sup>50</sup>



La microbiota interviene en la regulación de la colonización intestinal por helmintos parásitos. A su vez, tras la infección, los helmintos parásitos alteran la diversidad y la composición de la microbiota humana. Ambos interactúan con el sistema inmunitario.

respectivamente como giardiasis, amebiasis, ciclosporiasis y criptosporidiosis.<sup>41</sup>

- ***Giardia intestinalis*** infecta la parte superior del intestino delgado alterando su función de barrera y su permeabilidad. Entre 6 y 15 días después de la infección, puede causar diarrea acuosa aguda acompañada de cólicos abdominales, distensión abdominal, náuseas y vómitos. La giardiasis –**la diarrea parasitaria más frecuente en el mundo**–



### LA DIARREA DEL VIAJERO: LA INFECCIÓN PARASITARIA SE ASOCIA FRECUENTEMENTE CON EL SII-PI

Si bien la mayoría de los casos de diarrea del viajero son agudos y se resuelven espontáneamente, un subgrupo de personas experimenta síntomas gastrointestinales persistentes que pueden prolongarse durante semanas, meses o incluso años después de que la causa inicial haya sido tratada eficazmente.<sup>52</sup> Un artículo reciente sugiere que cerca del **10% de los pacientes que experimentan diarrea del viajero desarrollan síntomas persistentes** compatibles con el síndrome del intestino irritable postinfeccioso (SII-PI). La infección parasitaria, en particular la giardiasis, se asocia frecuentemente con el SII-PI.<sup>53</sup>

afecta a **280 millones de personas cada año**.<sup>41</sup>

- Las infecciones por ***Entamoeba histolytica*** suelen ser asintomáticas, pero pueden producir una enfermedad invasiva del intestino grueso (especialmente en pacientes inmunodeprimidos) que conduce al desarrollo de disentería amebiana. La fase aguda dura 3 semanas y se caracteriza por dolor abdominal y diarrea con sangre y moco. **La amebiasis** es responsable de más de 26 000 fallecimientos al año<sup>2</sup> y **constituye la tercera causa de mortalidad por infecciones parasitarias** en el mundo; afecta especialmente a la población de los países de ingresos bajos y medianos.<sup>41</sup>
- ***Cyclospora cayentanensis*** es la única especie del género *Cyclospora* capaz de infectar al ser humano. Tras un periodo de incubación que puede variar de 2 a 12 días, **se manifiesta típicamente con diarrea aguda acuosa y abundante**, cólicos abdominales, náuseas, fiebre de baja intensidad, fatiga y pérdida de peso.<sup>41</sup>
- Los síntomas de la infección por ***Cryptosporidium spp.*** aparecen tras una o dos semanas de incubación: los síntomas clínicos más frecuentes son: diarrea acuosa aguda, cólicos abdominales, malabsorción, náuseas, vómitos y fiebre, que duran aproximadamente de 5 a 10 días.<sup>41</sup> Según las estimaciones, cada año se registran 64 millones de casos de criptosporidiosis.<sup>40</sup>

## Los helmintos parásitos y la microbiota coexisten dentro de sus huéspedes **desde hace millones de años**.<sup>50</sup>

### LAS DIARREAS CAUSADAS POR HELMINTOS TRANSMITIDOS POR EL SUELO

A nivel mundial, los principales helmintos transmitidos por el suelo son la **ascáride (*Ascaris lumbricoides*)**, el **tricocefalo (*Trichuris trichiura*)** y los **anquilostomas (*Necator americanus* y *Ancylostoma duodenale*)**. Los síntomas de la infección por helmintos dependen del número de gusanos albergados: las personas con infecciones de intensidad leve (pocos gusanos) no suelen experimentar molestias, mientras que **las infecciones más graves pueden causar una serie de síntomas, entre ellos síntomas intestinales (diarrea y dolor abdominal)**, malnutrición, malestar general y debilidad, así como alteraciones del crecimiento y el desarrollo físico. Los helmintos transmitidos por el suelo contribuyen a la morbilidad al deteriorar de diversas maneras el estado nutricional de las personas a las que infectan: se alimentan de los tejidos del huésped,

42. World health organisation. Soil-transmitted helminth infections. Fact Sheet. 2023. 43. Center for Disease Control and Prevention. Parasites -Ascariasis. Last update : June 2023. 44. Center for Disease Control and Prevention. Parasites - Trichuriasis (also known as Whipworm Infection). Last update : June 2023. 45. Center for Disease Control and Prevention. Parasites – Hookworms. Last update: May 2023. 46. Burgess SL, Gilchrist CA, Lynn TC, Petri WA Jr. Parasitic Protozoa and Interactions with the Host Intestinal Microbiota. *Infect Immun*. 2017 Jul 19;85(8):e00101-17. 47. Carey MA, Medlock GL, Alam M, *et al.* Megasphaera in the Stool Microbiota Is Negatively Associated With Diarrheal Cryptosporidiosis. *Clin Infect Dis*. 2021 Sep 15;73(6):e1242-e1251. 48. Berry ASF, Johnson K, Martins R, *et al.* Natural Infection with Giardia Is Associated with Altered Community Structure of the Human and Canine Gut Microbiome. *mSphere*. 2020 Aug 5;5(4):e00670-20. 49. Fekete E, Allain T, Siddiq A, *et al.* *Giardia spp.* and the Gut Microbiota: Dangerous Liaisons. *Front Microbiol*. 2021 Jan 12;11:618106.

provocan pérdidas de sangre intestinal y dificultan la absorción de nutrientes<sup>42</sup>.

- **Ascaris lumbricoides** es el nematodo intestinal más frecuente capaz de infectar al hombre, con una **estimación de 807 a 1 221 millones de personas infectadas cada año**.<sup>43</sup> La infección suele ser asintomática. **La forma sintomática** se caracteriza por una fase pulmonar inicial seguida de una fase intestinal que cursa con diarrea, dolor abdominal leve, anorexia, náuseas y vómitos.<sup>41</sup>
- Se calcula que entre 604 y 795 millones de personas en el mundo están infectadas por **Trichuris trichiura**. Las personas con infecciones graves pueden experimentar deposiciones frecuentes y dolorosas que contienen una mezcla de moco, agua y sangre.<sup>44</sup>
- Se calcula que entre 576 y 740 millones de personas en el mundo están infectadas por **anquilostomas**, generalmente de forma asintomática. Pocas personas, especialmente las infectadas por primera vez, experimentan síntomas gastrointestinales. Los

## CASO CLÍNICO

por el Profesor Stephen Allen

- Durante sus vacaciones en Asia, una ejecutiva de 36 años presenta diarrea no sanguinolenta, viscosa y maloliente, con cólicos abdominales y distensión abdominal.
- En la segunda semana de la enfermedad, el examen microscópico de heces revela la presencia de una giardiasis y la paciente toma un tratamiento de 10 días con metronidazol.
- A lo largo del año siguiente, en el Reino Unido, sufre frecuentes episodios de síntomas similares, que duran varios días cada uno y la obligan a ausentarse del trabajo.
- Después de descartar otras enfermedades mediante nuevos análisis y una exploración clínica, se le diagnostica el síndrome del intestino irritable postinfeccioso con predominio de diarrea (SII-D), una afección que se desarrolla en el 10% de los pacientes tras un episodio agudo de gastroenteritis.<sup>54</sup>
- La paciente considera que los cambios en la dieta y los tratamientos para el SII-D son ineficaces y quiere saber si le conviene enviar una muestra de heces al extranjero para un análisis de la microbiota y si un trasplante fecal podría ser útil.
- No se conoce bien el papel de la disbiosis persistente en el SII postinfeccioso debido a una infección parasitaria o a los fármacos utilizados para el tratamiento. Se necesita más investigación antes de poder dar una respuesta fiable a esta mujer.

efectos más frecuentes y graves de la infección por anquilostomas son la pérdida de sangre intestinal que puede provocar anemia, además de la pérdida de proteínas.<sup>45</sup>

## ¿DESEMPEÑA LA MICROBIOTA UN PAPEL EN LA MARCADA VARIABILIDAD CLÍNICA DE LA DIARREA PARASITARIA?

Las infecciones parasitarias protozoarias se caracterizan por una marcada variabilidad del cuadro clínico: pueden ser asintomáticas o causar diarrea, dolor abdominal, pérdida de peso, etc. Estudios recientes han puesto de relieve **la posible contribución de la microbiota intestinal a esta variabilidad clínica**: por ejemplo, la abundancia de *Prevotella copri* en la microbiota intestinal permitió predecir la diarrea en el contexto de la infección por *Entamoeba histolytica*<sup>46</sup>; la baja abundancia de *Megasphaera* antes y en el momento de la detección de *Cryptosporidium* mostró una correlación con la diarrea parasitaria en lactantes de Bangladesh, lo que indica que la microbiota intestinal podría ser un factor determinante de la severidad de la criptosporiosis<sup>47</sup>. A su vez, la infección por parásitos protozoarios altera la microbiota intestinal.<sup>48,49</sup> En cuanto a los helmintos, actualmente se están estudiando las complejas interacciones entre los gusanos y la microbiota («dos viejos amigos del ser humano»<sup>50</sup>) (Figura 7). Los autores coinciden en que existe una interacción compleja y dinámica entre el parásito o los parásitos, la microbiota del huésped y su inmunidad, capaz de determinar los resultados clínicos de las infecciones parasitarias.<sup>46,48</sup>

### PROFESOR STEPHEN ALLEN

Profesor de Pediatría,  
Facultad de Medicina  
Tropical de Liverpool  
(Reino Unido)



La infección por parásitos intestinales es una causa frecuente de enfermedad en el mundo, sobre todo diarrea causada por protozoarios como *Giardia*, *Entamoeba histolytica* y *Cryptosporidium*, y anemia causada por helmintos. Asimismo, los parásitos intestinales son comensales y pueden incluso aportar beneficios para la salud, como mejorar la resistencia a otros enteropatógenos y prevenir enfermedades alérgicas y autoinmunes. El reto consiste en comprender mejor las complejas interrelaciones entre los distintos parásitos, la mucosa intestinal, las células inmunitarias del intestino y la microbiota intestinal para poder aprovechar los efectos beneficiosos de la infección parasitaria intestinal y, al mismo tiempo, paliar sus efectos adversos.

### OPINIÓN DEL EXPERTO

La infección por parásitos intestinales es una causa frecuente de enfermedad en el mundo, sobre todo diarrea causada por protozoarios como *Giardia*, *Entamoeba histolytica* y *Cryptosporidium*, y anemia causada por helmintos. Asimismo, los parásitos intestinales son comensales y pueden incluso aportar beneficios para la salud, como mejorar la resistencia a otros enteropatógenos y prevenir enfermedades alérgicas y autoinmunes. El reto consiste en comprender mejor las complejas interrelaciones entre los distintos parásitos, la mucosa intestinal, las células inmunitarias del intestino y la microbiota intestinal para poder aprovechar los efectos beneficiosos de la infección parasitaria intestinal y, al mismo tiempo, paliar sus efectos adversos.

50. Llinás-Caballero K, Caraballo L. Helminths and Bacterial Microbiota: The Interactions of Two of Humans' "Old Friends". *Int J Mol Sci*. 2022 Nov 1;23(21):13358. 51. Boolchandani M, Blake KS, Tilley DH, et al. Impact of international travel and diarrhea on gut microbiome and resistome dynamics. *Nat Commun*. 2022 Dec 5;13(1):7485. 52. Connor B. Travelers' Diarrhea. CDC Yellow Book 2024 <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2024/preparing/travelers-diarrhea>. 53. España-Cueto S, Oliveira-Souto I, Salvador F, et al. Post-infectious irritable bowel syndrome following a diagnosis of traveller's diarrhea: a comprehensive characterization of clinical and laboratory parameters. *J Travel Med*. 2023;30(6):taad030. 54. Lupu VV, Ghiciuc CM, Stefanescu G, Mihai CM, Popp A, Sasaran MO, Bozomitu L, Starcea IM, Adam Raileanu A, Lupu A. Emerging role of the gut microbiome in post-infectious irritable bowel syndrome: A literature review. *World J Gastroenterol*. 2023 Jun 7;29(21):3241-3256. 55. Our World in data. Diarrheal diseases. (latest estimate from the IHME's Global Burden of Disease study). 56. World health organization. Rotavirus vaccines: WHO position paper - July 2021. *Weekly Epidemiological Record*, 96 (28): 301 – 219. 57. Guarner F, Sanders ME, Szajewska H, et al., World Gastroenterology Organisation Practice Guideline. Probiotics and Prebiotics. February 2023. <https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/probiotics-and-prebiotics>. 58. Worby CJ, Sridhar S, Turbett SE et al. Gut microbiome perturbation, antibiotic resistance, and *Escherichia coli* strain dynamics associated with international travel: a metagenomic analysis. *Lancet Microbe*. 2023 Oct;4(10):e790-e799.

# PRINCIPALES ENSEÑANZAS

## Elevada morbilidad de las diarreas infecciosas

- La diarrea mata a cerca de 1,5 millones de personas cada año.<sup>55</sup> Es la tercera causa de mortalidad en niños menores de 5 años.<sup>1</sup>
- **La mayoría de los casos de diarrea aguda se deben a patógenos infecciosos, es decir, virus, bacterias y parásitos.** El rotavirus y *Escherichia coli* son los dos agentes etiológicos más frecuentes de la diarrea moderada a severa en los países de bajos ingresos.<sup>1</sup>

## Compleja interacción entre los agentes infecciosos y la microbiota

- Sea cual sea el agente etiológico de la diarrea infecciosa, el resultado depende de **complejas interacciones entre el patógeno y la microbiota intestinal.**
- La composición de la microbiota intestinal puede determinar el resultado de una infección causada por un patógeno diarreico y ser un factor protector o facilitador. A su vez, la diarrea infecciosa **puede afectar gravemente a la diversidad y composición de la microbiota intestinal**, y la restauración de una «microbiota sana» puede necesitar varias semanas tras la resolución de la diarrea.<sup>14</sup>

## Proporción importante de casos evitables

- Una proporción significativa de las enfermedades diarreicas podría evitarse gracias al **acceso al agua potable y a medidas de higiene adecuadas.**<sup>1</sup>
- **La vacunación contra el rotavirus** constituye otra estrategia profiláctica importante que, según las recomendaciones de la OMS, debe considerarse prioritaria e incluirse en todos los programas nacionales de inmunización.<sup>56</sup>

## Seguimiento y tratamiento de los pacientes

- La mayoría de las diarreas infecciosas son autolimitadas en sujetos inmunocompetentes. No obstante, algunos pacientes (con deshidratación severa, enfermedad grave, fiebre persistente, heces sanguinolentas, inmunodepresión...) requieren exámenes diagnósticos específicos.<sup>11</sup>
- **La complicación más importante de la diarrea infecciosa es la deshidratación**, que puede requerir rehidratación oral o intravenosa, en función del grado de deshidratación.<sup>1</sup>

## Las estrategias dirigidas a la microbiota intestinal son esenciales para la prevención y el tratamiento de la diarrea

- Tanto la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátricas (ESPGHAN) como la Organización Mundial de Gastroenterología (WGO) consideran que los profesionales sanitarios pueden recomendar **algunas cepas probióticas**:
  - para la **prevención de la diarrea asociada a antibióticos**;
  - para el **tratamiento de la diarrea aguda (viral) en niños, ya que pueden reducir la duración de la diarrea.**

## Vías de investigación prometedoras basadas en la microbiota

- Las investigaciones futuras deberán ampliar los conocimientos sobre la microbiota en el contexto de la diarrea infecciosa con el fin de mejorar su prevención y tratamiento.
- **La optimización del perfil de la microbiota** para determinar los resultados de las infecciones<sup>5</sup> y mejorar la eficacia de la vacuna contra el rotavirus<sup>29</sup> constituye una vía de investigación prometedora.



[biocodexmicrobiotainstitute.com/pro](https://biocodexmicrobiotainstitute.com/pro)

