

Diarrea crónica. Diagnóstico y evaluación clínica

Luis F. Pineda O., William Otero R., Victor Arbeláez M.

Resumen

La diarrea crónica es un síndrome de gran complejidad clínica que frecuentemente deben enfrentar médicos generales, internistas y gastroenterólogos. El diagnóstico diferencial es muy amplio y en ocasiones encontrar la causa precisa puede ser difícil, costoso y frustrante. La literatura publicada sobre este tópico, en general, carece de estudios controlados adecuados, y por ello las recomendaciones para evaluación diagnóstica y tratamiento son basadas en series de casos, experiencia de las instituciones u opiniones de expertos y no en una evidencia razonable. Por otro lado, muchas de las pruebas diagnósticas clásicas que han sobrevivido en el tiempo fueron diseñadas sobre fundamentos fisiológicos y no han sido validadas de manera amplia dentro del rigor de la prueba clínica, lo que hace que su aceptación, aplicación y estandarización en la práctica diaria sean muy limitadas. No existe un consenso general sobre diagnóstico y tratamiento de diarrea crónica y muchos de los expertos divergen ampliamente sobre sus recomendaciones.

El propósito de este artículo es definir algunas pautas generales de evaluación clínica de los pacientes con diarrea crónica que nos permitan un acercamiento diagnóstico racional fundamentado en los datos clínicos y en el uso apropiado de las diferentes pruebas.

Summary

Chronic diarrhoea is a syndrome of great clinical complexity which is frequently encountered by general physicians, internists and gastroenterologists. Differential diagnosis is very broad and sometimes finding the precise cause can be difficult, expensive and frustrating.

Literature published about this topic lack, in general, adequate controlled studies and for this reason recommendations for diagnostic evaluation and treatment are based upon series of cases, experience of the institutions or experts opinions and not on a reasonable evidence. On the other hand, many of the classical diagnostic tests that have survived until now were designed over physiologic foundations and have not been validated extensively with the precision of a clinical test. This limits its acceptance, application and standardization in the daily practice.

There is not a general agreement about diagnosis and treatment of chronic diarrhoea and many of the experts divert about their recommendations.

The purpose of this paper is to define some general guidelines about the clinical evaluation of patients with chronic diarrhoea that lead us to a rational approach based upon clinical trials and the appropriate use of the many different tests.

Rev Colomb Gastroenterol 2004;19:115-126.

Definición

La diarrea es un desorden intestinal caracterizado por evacuaciones blandas o líquidas, frecuentemente acompañadas de molestias abdominales y/o urgencia defecatoria. La duración de la diarrea debe ser mayor de tres semanas para que sea considerada crónica (1). En las definiciones originales se requería de una frecuencia mayor de tres evacuaciones por día y de un peso fecal superior a 200 g en 24 horas, sin embargo la mayoría de los pacientes con diarrea, aquejan una disminución en la consistencia fecal como

el síntoma predominante y muchos de ellos pueden presentar dos o incluso una sola deposición diaria. Por otro lado, algunos individuos sanos producen heces con un peso superior a los 200 gramos por día sin manifestar diarrea (1). Existe un grupo de pacientes con diarrea infecciosa aguda que puede prolongarse hasta por 6 semanas, conformando un síndrome conocido como diarrea infecciosa persistente o prolongada. Algunos de los agentes implicados en esta enfermedad son la giardia, la *E coli* enteroadherente y el strongyloides (2).

Luis Fernando Pineda Ovalle, MD. Internista, Gastroenterólogo, Epidemiólogo. Centro de Enfermedades Digestivas. Servicio de Gastroenterología, Hospital el Tunal.
William Otero Regino, MD. Internista, Gastroenterólogo, Epidemiólogo. Profesor de Gastroenterología Universidad Nacional de Colombia. Servicio de Gastroenterología, Clínica Fundadores.
Victor Arbeláez Méndez, MD. Internista Gastroenterólogo. Centro de Enfermedades Digestivas. Servicio de Gastroenterología, Hospital el Tunal. Bogotá, Colombia.

Epidemiología

La prevalencia exacta de la diarrea crónica es desconocida. De acuerdo con estadísticas de la OMS, la prevalencia en niños a nivel mundial es de 3 a 5% (3).

En adultos, los datos son menos confiables. La amplia variabilidad de criterios en la definición y el subregistro de los servicios de salud en los diferentes países, especialmente en adultos, hace imposible estimar la prevalencia e incidencia de esta enfermedad. Basándose en la frecuencia aumentada de las defecaciones como criterio diagnóstico (el criterio más ampliamente usado), la prevalencia de diarrea crónica en los Estados Unidos es aproximadamente 5% (4-6).

Las condiciones socioeconómicas y el nivel de los servicios sanitarios son factores que determinan la frecuencia de los casos de la enfermedad. En países desarrollados las enfermedades que más se asocian a diarrea crónica son el síndrome de intestino irritable, la enfermedad inflamatoria intestinal, las infecciones crónicas y la diarrea secretoria idiopática (7-9). En los países en vías de desarrollo, las infecciones crónicas parasitarias, bacterianas y micobacterianas son las causas más comunes. También son frecuentes en estas zonas los trastornos funcionales digestivos y las enfermedades malabsortivas de diferente etiología (10-12).

Clasificación de la diarrea

Desde el punto de vista fisiopatológico la diarrea se clasifica en tres grandes categorías, osmótica, secretora e inflamatoria (1,2). Sin embargo, esta clasificación no tiene utilidad en la orientación del diagnóstico ya que no toma en cuenta la presentación clínica ni las características de las evacuaciones que son claves fundamentales para direccionar el estudio. Como contraparte a esta clasificación, existe la clasificación clínica, la cual toma los aspectos semiológicos más relevantes y con base en ellos clasifica la enfermedad en tres grupos: diarrea acuosa, esteatorrea (malabsorción) y diarrea inflamatoria. En la mayoría de los casos las enfermedades diarreicas comparten mecanismos fisiopatológicos distintos. La diarrea acuosa, por ejemplo, puede ser debida a una secreción intestinal inadecuada (diarrea secretora) o a la ingestión de solutos no absorbibles (diarrea osmótica). Los síndromes de malabsorción pueden tener un componente de secreción intestinal inapropiado como es el caso de secreción colónica inducida por ácidos grasos, o un componente inflamatorio, como sucede en la enfermedad celiaca. Finalmente, las diarreas inflamatorias comparten trastornos tanto de secreción como de malabsorción en su fisiopatología (1,2). Este artículo propone un esquema de diagnóstico fundamentado en la clasificación clínica.

Evaluación de la enfermedad diarreica crónica

La diarrea crónica puede ser originada por múltiples enfermedades y su estudio diagnóstico representa usualmente un gran reto para el médico debido a la amplia gama de posibilidades etiológicas y al enorme

arsenal de pruebas diagnósticas disponibles, muchas de ellas costosas y con utilidad clínica incierta. El objetivo principal que el médico debe trazarse al iniciar el estudio clínico de un paciente con diarrea crónica es llegar al diagnóstico de la manera más rápida y barata posible. A pesar de la gran complejidad de este síndrome, en la mayoría de los casos es posible alcanzar el diagnóstico a través de la historia clínica, el examen físico, algunas pruebas de laboratorio básicas y exámenes endoscópicos y radiológicos específicos. La elaboración detallada y completa de la historia clínica es el paso más importante de todos. Con un interrogatorio sistemático se pueden delimitar de una manera rápida las numerosas posibilidades diagnósticas a unas cuantas. El interrogatorio debe dirigirse hacia los siguientes aspectos: las características de la diarrea, la forma de inicio (súbito o progresivo), el patrón defecatorio (continuo o intermitente), el aspecto de las heces (grasosas, acuosas, sanguinolentas, etc), la presentación nocturna y la presencia de incontinencia fecal. Los factores epidemiológicos de riesgo como viajes a zonas rurales con malas condiciones de higiene y consumo de agua potencialmente contaminada. El dolor abdominal es un síntoma importante, es frecuente en enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de intestino irritable e isquemia intestinal y es raro en diarrea osmótica o secretora. La pérdida de peso cuando es marcada orienta a pensar en malabsorción generalizada, cáncer o isquemia mesentérica. El consumo de laxantes y otros medicamentos es una causa muy frecuente de diarrea crónica y debe ser considerado e interrogado con insistencia en todos los casos. Los antecedentes de radioterapia o cirugías abdominales son causas iatrogénicas de diarrea crónica que deben ser investigadas en la historia clínica. Finalmente, debe realizarse una revisión por sistemas dirigida hacia la búsqueda de enfermedades crónicas como diabetes, hipotiroidismo, alcoholismo, drogadicción, síndromes paraneoplásicos, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, enfermedades colágeno-vasculares y otros trastornos inmunes. En la Tabla 1 se presentan algunos de aspectos claves de la historia clínica que orientan el diagnóstico (13). En la Figura 1 se presenta una propuesta de acercamiento diagnóstico básico para enfocar el diagnóstico inicial de un paciente con diarrea crónica.

Cerca de 25% de los casos la diarrea crónica son de muy difícil diagnóstico y puede ser necesario hospitalizar al paciente y realizar pruebas más especializadas y extensas (2,13).

Diarrea por malabsorción (Esteatorrea)

Sólo la malabsorción de grasa y carbohidratos tiene importancia en la práctica clínica. La malabsor-

Tabla 1. Aspectos importantes del interrogatorio en la orientación diagnóstica de la diarrea crónica.

Inicio Abrupto: Infecciones, diarrea secretoria idiopática Gradual: Diversas causas
Historia familiar Defectos abortivos congénitos, EII, enfermedad celíaca, neoplasia endocrina múltiple
Historia dietaria Alimentos "libres de azúcar": ingestión de sorbitol, manitol. Consumo de leche cruda: diarrea de Brinerd Exposición a aguas contaminadas: Infección crónica bacteriana (ej Aeromonas), giardiasis, cryptosporidiosis, diarrea de Brinerd
Historia de viajes Diarrea infecciosa, diarrea secretoria crónica idiopática
Pérdida de peso Malabsorción, insuficiencia pancreática exocrina, neoplasia
Intervenciones terapéuticas Efectos secundarios de medicamentos; enteritis post radioterapia; estados postquirúrgicos; colitis pseudomembranosa inducida por antibióticos
Pacientes que buscan ganancia secundaria Consumo subrepticio de laxantes
Síntomas de enfermedad sistémica Hipotiroidismo, diabetes, vasculitis, tumores, enfermedad de Whipple, EII, tuberculosis, mastocitosis
Abuso de drogas IV, promiscuidad sexual Enfermedades relacionadas con HIV-SIDA
Marcadores clínicos de defectos inmunes HIV-SIDA, deficiencias de inmunoglobulinas
Dolor abdominal Insuficiencia vascular mesentérica, obstrucción, SII
Flatos excesivos Malabsorción de carbohidratos
Características de las heces Sanguinolentas: cáncer, EII Grasosas, lientéricas: malabsorción, maldigestión Color pálido: enfermedad celíaca, ausencia de bilis Diarrea nocturna: etiología orgánica, aleja la posibilidad de diarrea funcional.

ción generalizada se manifiesta como esteatorrea y se denomina síndrome de malabsorción. Este síndrome tiene un espectro clínico muy amplio, en grados leves puede ser totalmente asintomático y en formas avanzadas se manifiesta con múltiples síntomas y signos que varían de acuerdo con la severidad y duración del trastorno y a la deficiencia de nutrientes específicos. Clásicamente, la malabsorción se caracteriza por pérdida de peso, distensión abdominal, meteorismo, heces grasosas y fétidas y manifestaciones propias de déficit de vitaminas y nutrientes esenciales (14). En Tabla 2 se describen los principales síntomas signos típicos de la malabsorción y su correlación con el trastorno fisiopatológico que los origina (14).

El defecto en la absorción puede localizarse en tres niveles: en la luz intestinal (mal digestión), en la mucosa, o por fuera del intestino (postmucoso). En otros casos el defecto es mixto, debido a una combinación de los tres anteriores (1,2,13).

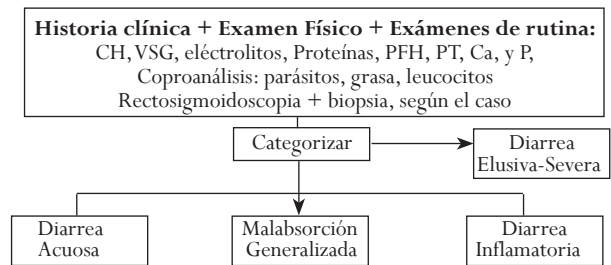


Figura 1. Acercamiento diagnóstico en diarrea crónica.

Tabla 2. Malabsorción, correlación entre las alteraciones fisiopatológicas y las manifestaciones clínicas.

Malabsorción de grasas, carbohidratos y proteínas Secreción luminal anorexia. Inflam. Mucosa	→	Diarrea y pérdida de peso
Fermentación bacteriana de carbohidratos y proteínas Malabsorción grasa	→	Flatulencia distensión abdominal heces fétidas heces aceitosas.
Pancreatitis crónica Distensión e inflamación intestinal	→	Dolor abdominal
Deficiencia de hierro, pirodoxina, vitaminas K y B12	→	Anemia Diátesis hemorrágica
Malabsorción: calcio, vitamina D, proteínas y magnesio	→	Dolor óseo Osteopenia
Desnutrición proteico-calórica Deficiencia de vitamina D y calcio	→	Amenorrea Infertilidad Hiperparat, secundario
Deficiencia de Fe, B12, folato Vitamina K Vitamina A	→	Queilosos, glositis Púrpura Hiperquerat. Folicular
Zinc, AG esenciales Niacina Proteínas	→	Acrodermatitis Dermatitis pigmentada Edema/ascitis
Deficiencia de vitamina A Deficiencia de vitamina B y tiamina	→	Xeroftalmia Neuropatía periférica

La malabsorción de causa luminal puede ser originada por disminución de la carga de ácidos biliares en la luz intestinal, como sucede en la cirrosis hepática y la insuficiencia pancreática exocrina. De hecho, 25 a 100% de los cirróticos tiene esteatorrea moderada, sin embargo ésta no tiene repercusión clínica en la mayoría de ellos (15,16). La insuficiencia pancreática exocrina, a diferencia de la anterior, es una causa muy frecuente de malabsorción de origen luminal o maldigestión. Para que la insuficiencia pancreática produzca un síndrome de malabsorción es necesario que exista una pérdida de 90% o más en la función de esta glándula (17).

La malabsorción por enfermedad mucosa tiene diversas causas. Es originada por múltiples enfermedades que comprometen directa o indirectamente la mucosa intestinal afectando su función o disminuyendo la extensión de la superficie de absorción. Se describen a continuación las causas más importantes de malabsorción de origen mucoso:

- Drogas: colchicina, colestiramina y AINES que inducen daño epitelial.
- Infecciones intestinales: protozoarios (*Giardia Lamblia*, *criprosporidium* e *Isospora*) y helmintos (*Strongyloides*)
- Enteropatías autoinmunes: yeyunitis idiopática no granulomatosa
- Enfermedades del sistema inmune: mastocitosis sistémica, gastroenteritis eosinofílica
- Sprue celíaco: enfermedad clásica que describe el síndrome de malabsorción
- Dermatitis herpetiforme
- Enfermedad de Whipple
- Abetalipoproteiniemia

La malabsorción de causa postmucosa la constituye esencialmente la linfangiectasia intestinal, en la cual existe una obstrucción linfática que impide el transporte de nutrientes, específicamente grasas y aminoácidos, que son transportados por esta vía. Esta enfermedad puede ser congénita o adquirida, debido a trauma o tumores que lesionan el drenaje linfático intestinal (18,19).

Dentro de las causas mixtas de esteatorrea tenemos el sobrecrecimiento bacteriano (SCB), en donde una población anormalmente alta de colonias bacterianas intraluminales producen desconjugación de las sales biliares con pobre formación de miscelios, malabsorción de grasas, inflamación epitelial, trastorno secretorio y alteración de la motilidad (20,21). Otras causas de esteatorrea mixta son el síndrome de intestino corto en donde hay una disminución de la superficie absorptiva (22,23), y algunas enfermedades metabólicas como la tirotoxicosis, la insuficiencia adrenal y la desnutrición proteico-calórica (24-26).

Una clave clínica importante es que cuando la malabsorción es de causa mucosa, el paciente presenta más síntomas de compromiso general como anorexia, letargia y malestar, las heces flotan en el agua debido a la presencia de gas y grasa, las proteínas séricas son bajas debido a pérdida de las mismas desde la pared intestinal (enteropatía perdedora de proteínas) y suele haber anemia por deficiencia de folato y hierro (27). Cuando la malabsorción es de origen luminal, como sucede en la enfermedad pancreática crónica, se presentan crisis de dolor abdominal por pancreatitis, hay una mayor cantidad de grasa observada en las heces y los pacientes no presentan síntomas de gas debido a que la amilasa salival y gástrica

compensan parcialmente la digestión y posterior absorción de los carbohidratos (28).

Exámenes de diagnóstico para diarrea malabsortiva

Exámenes básicos

Estudios en sangre y materia fecal. Mediante la obtención de unos pocos exámenes básicos se pueden tamizar de manera rápida los pacientes con esteatorrea (1,2,13). Estos exámenes son: cuadro hemático con volúmenes eritrocitarios y velocidad de sedimentación globular, PT, proteínas diferenciadas, fosfatasa alcalina, calcio, fósforo, caroteno y colesterol. Estas pruebas se encuentran alteradas cuando hay malabsorción de hierro, ácido fólico, vitamina B12, vitamina K y presencia de osteomalacia, una condición muy frecuente en pacientes con esteatorrea. Siempre debe realizarse examen de materia fecal para estudio de parásitos y grasa cualitativa. El estudio cualitativo de grasa fecal mediante tinción de Sudan en una sola muestra, realizado adecuadamente, tiene una sensibilidad y especificidad de 90% (29-31). Cuando la esteatorrea es leve o hay baja ingesta de grasa durante el estudio, la prueba pierde sensibilidad. El examen debe realizarse en óptimas condiciones de estandarización algo que no es usual en la mayoría de las instituciones de nuestros países.

Exámenes radiológicos

La radiografía simple de abdomen puede detectar calcificaciones pancreáticas en algunos pacientes con pancreatitis crónica. El estudio radiológico del intestino delgado con bario permite evaluar anomalías de la superficie mucosa y de la luz intestinal las cuales están presentes en diversas enfermedades como son la enfermedad de Whipple, el linfoma intestinal, la enfermedad celíaca y en general cualquier trastorno de malabsorción intestinal (32). Ningún hallazgo radiológico del intestino delgado suele ser patognomónico de alguna enfermedad. Un hallazgo frecuente en malabsorción, pero inespecífico, es la segmentación intraluminal del bario por precipitación del mismo dentro del líquido intestinal. Otras anomalías como estenosis, asas ciegas y fístulas que son causa frecuente de sobrecrecimiento bacteriano, pueden detectarse mediante este examen (33,34).

Exámenes específicos

Estudio cuantitativo de grasa en materia fecal. Constituye la "prueba de oro" para el diagnóstico de malabsorción. Sin embargo, pocos laboratorios la realizan de manera adecuada y pocos pacientes aceptan someterse a ella. Se requiere de una colección de materia fecal en un periodo de 48 a 72 horas (preferiblemente 72 h), con una ingesta de 100 g de grasa durante este tiempo. La materia fecal debe mantenerse bajo refri-

geración en todo momento durante la recolección (35). La presencia de una cantidad de grasa igual o mayor de 7 gr en 24 horas establece el diagnóstico de esteatorrea (1,35). La grasa puede aparecer en alta cantidad en MF en diarreas secretorias de alto volumen (>800 g/24h), por “arrastre”, sin que tengan síndrome de malabsorción, alcanzando valores hasta de 14 g (1,2). El porcentaje de grasa excretada en MF en 24 horas orienta también sobre la causa de la esteatorrea, una excreción < 9,5% sugiere enfermedad mucosa y > 9,5%, enfermedad pancreática (1,36).

Biopsia de intestino delgado. Una vez que la esteatorrea ha sido documentada claramente, la biopsia duodenal permite aclarar si la malabsorción se debe a enfermedad mucosa o a maldigestión luminal. La histología duodenal en la mayoría de los casos es representativa de la enfermedad mucosa del resto del intestino delgado y por ello las biopsias intestinales distales con la técnica de cápsula guiada por radiología rara vez son necesarias en adultos (37). En algunas pocas enfermedades la biopsia duodenal permite establecer con certeza el diagnóstico, como sucede en la enfermedad de Whipple y la infección por *Mycobacterium Avium Intracelulare* (MAIC), entre otras. En la mayoría de los casos, sin embargo, la biopsia detecta anomalías histológicas inespecíficas como atrofia vellocitaria, hiperplasia críptica e infiltrado inflamatorio crónico de la lámina propia. En la Tabla 3 se describen las diferentes entidades clínicas en donde tiene aplicación la biopsia duodenal.

Pruebas serológicas para enfermedad celíaca. Existen varios ensayos serológicos que evalúan la presencia de anticuerpos contra el gluten, la proteína de la harina de trigo. Los anticuerpos anti gliadina IgG e IgA tienen una sensibilidad y especificidad de 50% y 90% respectivamente (38). Debido a la gran canti-

dad de falsos positivos por su baja sensibilidad, estas pruebas han entrado en desuso y han sido reemplazadas por otras con mayor rendimiento desarrolladas recientemente, los anticuerpos anti-transglutaminasa y anti-endomisium. Estas últimas alcanzan una sensibilidad y especificidad de 90% y 100% respectivamente en estudios bien conducidos (39,40). Cuando la biopsia duodenal reporta cambios inflamatorios inespecíficos con o sin atrofia vellocitaria y una de estas pruebas es positiva, se impone el diagnóstico de sprue celíaco. Especialmente si el paciente presenta diarrea malabsortiva y otros síntomas como anemia microcítica, esteatorrea, ataxia, y osteopenia (41). La introducción de estas pruebas altamente específicas para enfermedad celíaca ha revolucionado el concepto de que el sprue celíaco es una enfermedad rara, mientras estudios anteriores informaban una prevalencia de 1:10.000 varios estudios recientes de tamizaje indican que la prevalencia puede ser hasta de 1:200 cuando se utilizan estas pruebas.

D-xylosa. Es una prueba de absorción mucosa en la cual se suministra xylosa, una pentosa que se absorbe en su totalidad en el intestino delgado por mecanismos pasivos. La molécula es metabolizada en el hígado y excretada por la orina en donde debe recuperarse 25% de la dosis en individuos normales (1,2). La prueba tiene poca utilidad en la actualidad debido a su baja sensibilidad en enfermedad mucosa leve, en pacientes ancianos, en disfunción renal y en ascitis. Por otro lado, la biopsia dudodenal ha superado ampliamente la utilidad diagnóstica de esta prueba en población adulta (13).

Pruebas de función pancreática. Existen diferentes pruebas de función pancreática, la gran mayoría de ellas no tienen un uso amplio en la práctica diaria debido a que su rendimiento diagnóstico y su disponibilidad son limitados. Las pruebas mas conocidas son la bentiromida, las pruebas de estimulación pancreática y el test de Schilling. La bentiromida es un péptido unido al ácido para-aminobenzico (PABA) el cual al ser administrado por vía oral en una dosis de 500 a 1000 mg es hidrolizado por las enzimas pancreáticas presentes en el duodeno. Posteriormente, el PABA es absorbido y excretado en la orina. Una recolección de PABA urinario inferior a 85 mg al cabo de 6 horas se considera un resultado positivo que indica insuficiencia pancreática. La sensibilidad y especificidad publicadas de este examen son 80 y 95% respectivamente (42). Esta prueba tiene varias limitaciones, solo sirve en enfermedad pancreática severa y puede dar falsos positivos en enfermedad mucosa, hepática o renal (13). Las pruebas de estimulación pancreática usan una sonda duodenal, guiada por fluoroscopia, para medir la secreción de bicarbonato y enzi-

Tabla 3. Utilidad diagnóstica de la biopsia duodenal.

Diagnóstico histológico

- Enfermedad de Wipple
- MAIC
- Abetalipoproteinemia
- Agamaglobulinemia

Histología anormal pero no hace el diagnóstico

- Sprue tropical
- Sprue celíaco
- Sobrecrecimiento bacteriano
- Deficiencia severa y prolongada de ácido fólico y B12

La histología puede ser normal en duodeno

- Linfoma
- Linfagiectasia
- GE eosinofílica
- Mastocitosis sistémica
- Amiloidosis
- Enfermedad de Crohn
- Parásitos

mas pancreáticas, previa estimulación del páncreas con secretina / colecistoquinina IV o comida ingerida. Estas pruebas son invasivas, tienen mucha variabilidad y fuentes de error y su estandarización es difícil (43). Por estas razones, las pruebas de estimulación pancreáticas no han sido acogidas de manera amplia para la investigación rutinaria de diarrea crónica y solo se recomienda usarlas en protocolos de investigación (2).

El test de Schilling para función pancreática se fundamenta en el hecho de que las enzimas pancreáticas son necesarias para degradar la proteína R, una molécula producida por la saliva y el estómago que se requiere para la unión y posterior absorción del complejo cobalamina (marcada con un isótopo de carbono)-factor intrínseco. De esta forma la excreción renal del radioisótopo será proporcional a la actividad enzimática del páncreas. La prueba no es específica de disfunción pancreática y su sensibilidad se ve alterada cuando hay sobrecrecimiento bacteriano, anemia perniciosa y enfermedad o resección ileal. Como en las dos anteriores, el test de Schilling, tampoco tiene aplicación clínica práctica.

Se han diseñado otras pruebas para evaluar la función pancreática que tampoco han logrado un lugar dentro del estudio rutinario de la diarrea crónica. La medición de la concentración fecal de enzimas pancreáticas ha reportado según algunos estudios, una sensibilidad y especificidad de 80 y 95% respectivamente, pero tiene limitaciones para preservar de la actividad enzimática y sus resultados no son reproducibles (44). La prueba de aliento con 14C-trioleína, una molécula marcada con radioisótopos que es degradada por la actividad enzimática del páncreas, evalúa la función pancreática a través de la medición en el aire exhalado de dióxido de carbono marcado (45).

Pruebas para sobrecrecimiento bacteriano. La prueba de oro para este diagnóstico es el cultivo del aspirado del líquido luminal. Un resultado de más de 106

microorganismos/ml en condiciones de crecimiento aeróbico y anaeróbico adecuadas se considera criterio de cultivo positivo. La importancia clínica de un cultivo positivo es difícil de conocer debido a que muchos pacientes sanos tienen valores de colonias > 106. La técnica de recolección de la muestra no ha sido estandarizada adecuadamente y la contaminación bacteriana con flora orofaríngea es muy difícil de excluir (1,2,13).

Existen diferentes pruebas de aliento para diagnosticar SCB, la más común es el test de hidrógeno. En esta prueba se mide el hidrógeno exhalado a intervalos de 15 a 30 minutos durante 2 a 4 horas después de administrar una carga de 50-100 g de glucosa en agua por boca. El hidrógeno del aliento solo es producido por la fermentación bacteriana de los azúcares en su paso por el tracto digestivo. Una elevación de hidrógeno de 12 -20 ppm se considera positivo para SCB. La sensibilidad y especificidad de la prueba varían mucho entre las diferentes publicaciones, de 62% a 93% y de 78% a 100%, respectivamente (46,47). Otras pruebas de aliento para SCB usan sustratos marcados con isótopos radioactivos, 14C-Dxylosa y la Colil-14C-glicina. Estas pruebas no están disponibles ni son aceptadas en la mayoría de los centros de Estados Unidos. Esto se debe a que los resultados alentadores iniciales de sensibilidad y especificidad no lograron ser reproducidos en estudios posteriores (13).

Debido a la poca disponibilidad y confiabilidad de las pruebas de SCB, es razonable realizar un ensayo terapéutico con antibióticos como prueba diagnóstica cuando la historia clínica y los factores de riesgo sugieran este diagnóstico. En la Figura 2 se presenta el esquema general de estudio de la diarrea malabsortiva.

Diarrea acuosa

Un paciente típico con diarrea acuosa presenta numerosas deposiciones diarias, con alto volumen,

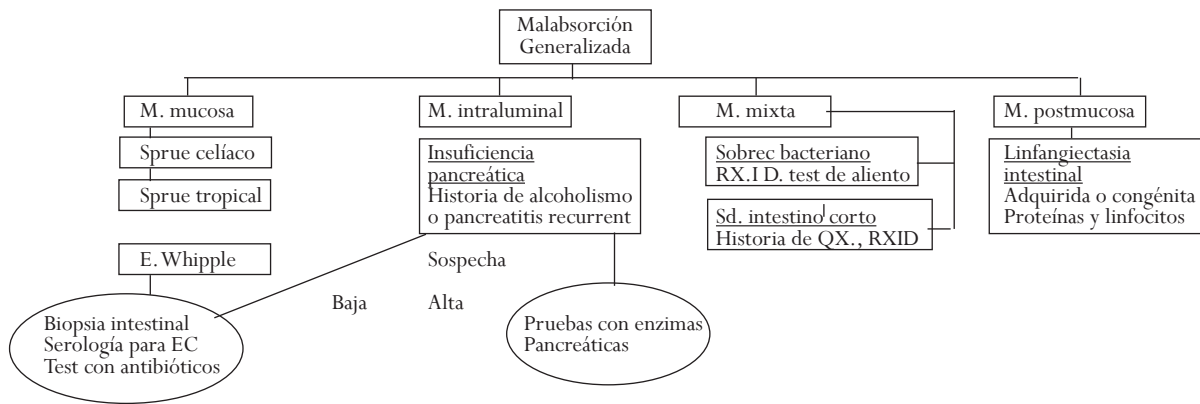


Figura 2. Enfoque diagnóstico de la diarrea malabsortiva.

nocturnas, incontinentes y frecuentemente asociadas a hipokalemia y otros trastornos hidroelectrolíticos (1,2). Sin embargo, la mayoría de los pacientes no presentan todos estos rasgos y ameritan una investigación clínica minuciosa para poder categorizarla como diarrea acuosa. Las principales causas son las siguientes:

- Síndrome de intestino irritable (SII)
- Ingestión de solutos inabsorbibles: antiácidos, suplementos nutricionales, laxantes con fosfato o sulfato de Na.
- Malabsorción de carbohidratos, especialmente lactosa
- Cirugía previa: Resección ileal, gastrectomía, vagotomía, colecistectomía
- Adenoma vellosos
- Diabetes
- Alcoholismo o diarrea inducida por alcohol
- Tumores neuroendocrinos: (Sd. carcinoide, gastrinoma, vipoma, ca medular de tiroides, glucagonoma).
- Mastocitosis sistémica
- Diarrea autoinducida por consumo oculto de laxantes
- Diarrea idiopática crónica o síndrome de pseudocolera pancreático
- Colitis microscópicas: colitis linfocítica/colágena

La historia clínica detallada es fundamental, debe indagarse acerca del consumo de medicamentos, laxantes, carbohidratos o compuestos que contengan otros solutos no absorbibles. La historia de gastrectomía o de diabetes mellitus limitan de una manera rápida y fácil las posibilidades diagnósticas. Cuando las pruebas básicas de estudio excluyen enfermedad orgánica hay que pensar en diarrea funcional o SII, el cual es una causa frecuente de este tipo de diarrea. El diagnóstico de SII se fundamenta en los criterios de Roma y la exclusión de enfermedad orgánica. Estos pacientes generalmente presentan diarreas frecuentes con volúmenes bajos que se mejoran con el ayuno. El alcoholismo puede ser difícil de diagnosticar en el interrogatorio inicial debido a que muchos pacientes niegan este hábito o a que muchos médicos ignoran la importancia del mismo. El consumo frecuente de licor produce diarrea acuosa por varios mecanismos, acelera el tránsito intestinal, lesiona el epitelio, produce deficiencia de disacaridasas, disfunción biliar, insuficiencia pancreática y desnutrición. La abstinencia y la recuperación nutricional mejoran rápidamente la diarrea. La pérdida de peso no es un componente usual en la mayoría de las diarreas acuosas, excepto cuando estas son originadas por tumores neuroendocrinos u otros tipos de cánceres, los cuales afortunadamente no son frecuentes.

De una manera rápida podemos dividir las diarreas acuosas en aquellas de alto volumen que no

responden al ayuno y aquellas que con el ayuno desaparecen o disminuyen (1,2). En el primer caso el diagnóstico se orienta hacia los tumores endocrinos, tumores no endocrinos, abuso oculto de laxantes y los síndromes de diarrea crónica idiopática o pseudocolera pancreático. Las diarreas acuosas que responden al ayuno orientan a pensar en diarreas funcionales, osmóticas (malabsorción de carbohidratos, consumo de laxantes y solutos inabsorbibles), malabsorción de ácidos biliares y cirugías gastrointestinales.

El examen físico puede ser normal, pero en algunos casos los hallazgos físicos indican la dirección que debe seguir el estudio. En los pacientes con cáncer medular de tiroides puede encontrarse bocio; en tumores neuroendocrinos, flushing y en mastocitosis sistémica, dermografismo. De otra parte la historia de diátesis ulcerosa péptica en un paciente con diarrea debe orientar a pensar en gastrinomas o mastocitosis sistémica.

Pruebas diagnósticas para diarrea acuosa

Colonoscopia total

Util en el estudio de diarreas de difícil diagnóstico, permite una evaluación estructural de colon y recto y además mediante la obtención de biopsias, se pueden diagnosticar enfermedades específicas como el adenoma vellosos, la colitis colágena / linfocítica, la colitis eosinofílica, la mastocitosis con compromiso colónico y la melanosis coli por abuso de laxantes.

PH de materia fecal

La malabsorción de carbohidratos es una causa frecuente de diarrea acuosa. Cuando el pH fecal es menor de 5.3 es indicativo de malabsorción de carbohidratos y cuando es mayor de 5.6 indica malabsorción generalizada (48,49).

Test de laxantes

La fenoltaleína es un componente usado en muchos laxantes estimulantes. Cuando está presente en la materia fecal reacciona con NaOH o KOH produciendo un color púrpura rosado que es diagnóstico del consumo de este medicamento (50). Otros compuestos como la antraquinona, el aloe, la cáscara sagrada, el aceite de castor y el bisacodil pueden requerir pruebas más especializadas. En ocasiones, es necesario hacer una búsqueda en los objetos personales del (la) paciente para diagnosticar el consumo oculto de laxantes. Este trastorno es tan frecuente que algunos protocolos proponen iniciar el estudio de laxantes antes de realizar investigaciones más extensas. Debe sospecharse siempre, especialmente en pacientes con síntomas somáticos múltiples y trastornos de personalidad que se asocian a búsqueda de ganancia secundaria. Está descrito sobre todo en mujeres jóvenes, con diarrea acuosa abundante

dante y trastornos alimentarios como anorexia o bulimia (51,52).

Pruebas de aliento

Son pruebas fisiológicas que miden la exhalación de hidrógeno o de carbono marcado con un isótopo radioactivo, consumidos previamente en un substrato determinado. El test de hidrógeno consiste en suministrar un carbohidrato específico, lactosa, lactulosa, fructosa o glucosa, el cual en caso de no ser absorbido en el intestino delgado es metabolizado por las bacterias colónicas. El hidrógeno resultante de este proceso es transportado por el torrente circulatorio y eliminado a través de los pulmones. Un incremento de más de 20 PPM de H₂ en el aire espirado en las 3 a 6 horas siguientes, es conclusivo de malabsorción del carbohidrato que se consumió, generalmente lactosa (53,54). Hay que tener presente que 10% de la población normal tiene flora bacteriana incapaz de producir hidrógeno (55). Otras pruebas utilizadas son la 14C-tiroleína para la malabsorción de grasas y la Colil-14C-glicina para sobrecrecimiento bacteriano que fue mencionada anteriormente. Estas últimas tienen una utilidad limitada ya que pueden ser positivas en pacientes sanos y falsamente negativas en malabsorción leves.

Test de tolerancia a la lactosa

Esta prueba ha sido desplazada por las pruebas de aliento con hidrógeno (Lactosa-H) debido a su baja sensibilidad. Consiste en medir la glucosa plasmática 1 y 2 horas después de suministrar una carga oral de 50 g de lactosa, es positiva si hay una elevación de la glicemia de 20 mg.

Niveles de hormonas en sangre y orina

Se pueden realizar mediciones de péptidos selectivos que son producidos por diferentes tumores neuroendocrinos, los cuales son causa de diarrea secretoria severa, el ácido 5HIAA para el Sd carcinoide, la gastrina para el gastrinoma, el VIP para el vipoma, la calcitonina para el Ca medular de tiroides, el glucagón para el glucagonoma, la somatostatina para el somatostatina y la histidina para la mastocitosis sistémica. Debido a que la diarrea crónica causada por estos tumores es muy rara, el estudio de estos péptidos debe realizarse solo cuando exista una alta probabilidad clínica o los estudios radiológicos sugieran la presencia de alguno de ellos (13). En la Figura 3 se resumen los aspectos generales del estudio diagnóstico de la diarrea acuosa.

Diarrea inflamatoria

La diarrea inflamatoria se caracteriza por presentar manifestaciones propias de inflamación de la mucosa intestinal y pérdida de proteínas. Síntomas

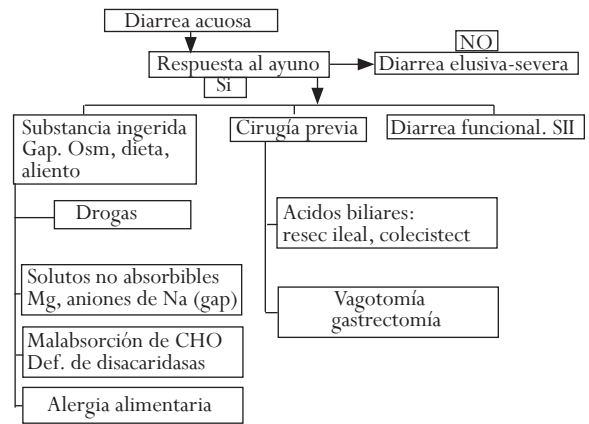


Figura 3. Enfoque diagnóstico de la diarrea crónica.

como fiebre, dolor abdominal, pérdida de peso y malestar general son comunes. La enfermedad que mejor representa a este grupo es la enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn). Frecuentemente, hay pérdida de proteínas debido a la disfunción e inflamación de la mucosa intestinal (enteropatía perdedora de proteínas) y esto lleva a los pacientes a presentar edema periférico ascitis y anasarca. La enfermedad puede ser limitada y escasa como en las proctitis, o muy severa, con hemorragia y dilatación tóxica del colon como sucede en la colitis ulcerativa fulminante. Hay diversos síntomas y signos que varían dependiendo del compromiso de otros órganos y sistemas. En la enfermedad inflamatoria intestinal, por ejemplo, es frecuente encontrar aftas orales, uveítis, artropatía, dermatitis, eritema nodoso, pioderma gangrenoso y púrpura entre otros. Las siguientes son algunas de las causas de diarrea crónica de tipo inflamatorio:

- Enfermedad inflamatoria intestinal (Colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn)
- Gastroenteritis eosinofílica
- Alergias alimentarias (leche y proteína de soya, comida de mar, huevos, nueces)
- Colitis microscópicas (colitis colágena y colitis linfocítica)
- Enterocolitis crónica por radioterapia
- Infecciones crónicas: TBC, histoplasmosis
- Enfermedad vascular mesentérica

Pruebas diagnósticas para el estudio de diarrea inflamatoria

Estudios en sangre

Como en cualquier otra condición inflamatoria, estos pacientes presentan habitualmente leucocitosis, eosinofilia y sedimentación globular elevada. La hipoalbuminemia es un hallazgo frecuente cuando hay enteropatía perdedora de proteínas. Una clave clínica importante es que siempre que encontremos en un

paciente proteínas bajas en sangre, anasarca y ausencia de síndrome nefrótico, hay que pensar en enteropatía perdedora de proteínas (2,13).

Estudio de leucocitos en materia fecal

La presencia de leucocitos y sangre en el estudio coproscópico es indicativo de inflamación intestinal. Los resultados de esta prueba dependen mucho de la experiencia y habilidad del observador. La búsqueda de leucocitos de realizarse con azul de metileno y no con tinción de gram (56). Recientemente se ha desarrollado una prueba de aglutinación con látex para detectar lactoferrina, un constituyente molecular de los neutrófilos. Pero esta prueba ha sido usada en diarrea infecciosa aguda y no ha sido validada aún en pacientes con diarrea crónica (57,58).

Exámenes endoscópicos

La endoscopia superior con biopsia duodenal es de utilidad cuando se sospecha gastroenteritis eosinofílica. La colonoscopia total establece el diagnóstico de diferentes enfermedades inflamatorias del colon e íleon terminal como la colitis ulcerativa, la enfermedad de Crohn, las colitis microscópicas y diversas colitis infecciosas.

Exámenes radiológicos

El tránsito intestinal con bario permite la valoración del intestino delgado en su totalidad, el cual no es evaluable por los métodos endoscópicos convencionales. Algunas enfermedades como la enfermedad de Crohn, el linfoma intestinal y la enfermedad de Whipple pueden producir diarrea inflamatoria y limitar su compromiso al intestino delgado. Si la técnica es adecuada y realizada por un radiólogo y no por personal técnico, puede tener la misma eficiencia diagnóstica suministrando el bario por vía oral que a través de la sonda de enteroclis (59,60).

Cultivos fecales

El coprocultivo no es un estudio rutinario en pacientes inmunocompetentes con diarrea crónica ya que la infección bacteriana no es una causa frecuente de la misma. Sin embargo, al menos un coprocultivo puede ser un estudio razonable en pacientes con diarrea inflamatoria de causa no definida, especialmente para buscar *Aeromonas* o *Pleisiomonas* sp (61,62). La infección por estos gérmenes debe sospecharse si existe el antecedente de consumo de aguas no tratadas o contaminadas (63,64). En pacientes inmunodeficientes y ocasionalmente en inmunocompetentes los gérmenes causantes de diarrea aguda como *Campylobacter* o *Salmonella* pueden producir diarrea crónica (65,66). En esa población de pacientes el coprocultivo debe ser parte inicial del estudio diagnóstico. El estudio de protozoarios como la *Giardia Lambdia*

tiene valores predictivos no establecidos, por eso resulta de mayor utilidad la detección fecal de antígenos específicos de *Giardia* por método de la técnica de ELISA (67).

Pruebas para enteropatía perdedora de proteínas (EPP)

Tal como se mencionó anteriormente, la sospecha de EPP de establecerse siempre que nos encontremos con un paciente que tiene hipoalbuminemia y edemas en ausencia de síndrome nefrótico. Se han diseñado algunas pruebas específicas para evaluar esta pérdida, la mayoría disponible solo en pocos centros. La depuración fecal de alfa1-antitripsina se calcula de una forma similar a la depuración renal de inulina, mide la concentración de esta proteína tanto en plasma como en una muestra de materia fecal (68). También han sido descritos otros métodos para evaluar la EPP, como la excreción fecal de albúmina e IgG marcadas con yodo radioactivo y administradas parenteralmente (69). La aplicación rutinaria de estos métodos no esta disponible. En la Figura 4 se presenta el esquema de estudio de la diarrea inflamatoria.

Evaluación de la diarrea crónica severa de difícil diagnóstico

En alrededor de 25% de los pacientes con diarrea crónica la historia clínica, el examen físico y las pruebas diagnósticas usuales no logran establecer el diagnóstico en una etapa inicial. Esto sucede generalmente con diarreas acuosas de alto volumen, diarreas malabsortivas no diagnosticadas o diarreas inflamatorias de etiología no definida. En estos casos siempre es recomendable volver a revisar cuidadosamente todo el proceso desde el comienzo, reinterrogando al paciente, especialmente sobre factores de riesgo y condiciones epidemiológicas relevantes que no hayan sido evaluadas al comienzo. Puede ser nece-

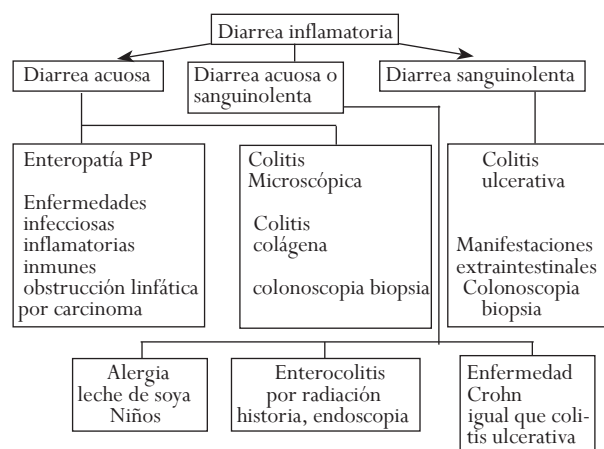


Figura 4. Enfoque diagnóstico de la diarrea inflamatoria.

sario incluso hospitalizar al paciente para estudiarlo de manera más extensa.

En condiciones ideales, el paciente debe recolectar materia fecal de 48 a 72 horas en forma ambulatoria tal como se explicó anteriormente en el estudio de la esteatorrea. En esta muestra se deben medir el peso y volumen de todo el espécimen recolectado y estudiar la grasa excretada, los electrolitos (Na, K, Cl, PO y Mg), la osmolalidad y la presencia de laxantes mediante pruebas específicas. La concentración fecal de electrolitos se mide en el agua fecal después de homogeneizar la totalidad del espécimen y centrifugar una alícuota del mismo (13). Los electrolitos se miden fundamentalmente para calcular el "gap osmótico" del líquido fecal el cual sirve para valorar la contribución que tienen los electrólitos y los "no electrolitos" en la retención de agua en el lumen intestinal. En la diarrea osmótica los "no electrolitos" causan esta retención. El "gap osmótico" se calcula mediante la siguiente fórmula: $290 - 2([\text{Na}] + [\text{K}])$. La suma del sódico y el potasio se multiplica por dos para incluir los aniones correspondientes de cada ión.

Para el cálculo se usa la osmolalidad fecal en el recto distal, la cual corresponde a la osmolalidad plasmática, 290 mOsm/kg, ya que a este nivel (recto distal) los equivalentes osmóticos de los dos compartimentos se equilibran (70). El valor normal del "gap osmótico" es de 50 a 125 Osm/Kg H₂O (71). Sus valores se encuentran aumentados (>125) en la diarrea osmótica pura, en donde los "no electrolitos" son el constituyente principal de la osmolalidad fecal, y disminuidos (<50) en las diarreas secretoras puras (Figuras 5, 6 y Tabla 4).

Una vez realizada esta recolección el paciente se hospitaliza y se mantiene en ayuno durante las siguientes 48 horas. La hospitalización garantiza el ayuno estricto y el no consumo subrepticio de laxantes. Durante este periodo sólo debe recibir soporte con líquidos parenterales y se debe recolectar toda la

Gap Osmolar en Materia Fecal

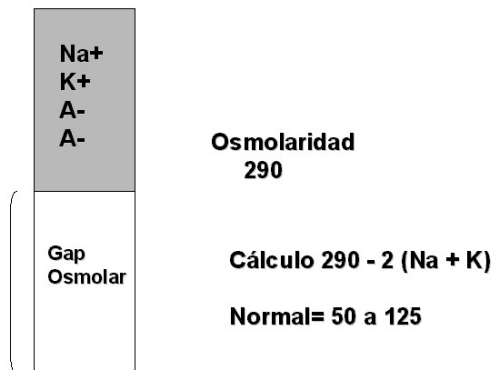


Figura 5. Representación osmolar en materia fecal.

materia fecal. El comportamiento de la diarrea luego del ayuno tiene una importancia fundamental para la clasificación diagnóstica. La mayoría de las diarreas en general tienen alguna variación cuando el paciente es sometido al ayuno. En la estatorrea las defecaciones usualmente no son mayores de 700 g por día y con el ayuno el peso retorna al valor normal (< 200g). En la diarrea inflamatoria el peso diario es menor de 1000 g y la respuesta al ayuno es variable, puede disminuir o no. Las diarreas acuosas de tipo secretor puro, como las inducidas por tumores endocrinos son de volúmenes altos, de 1 a 3 litros en 24 horas y no se reducen con el ayuno (Figura 7).

Conclusión

La diarrea crónica es una enfermedad multicausal, frecuente en la consulta general y especializada. Su aproximación diagnóstica debe realizarse mediante una historia clínica detallada, centrando el interrogatorio en los factores epidemiológicos de riesgo que sean más relevantes de acuerdo con el caso, y en un

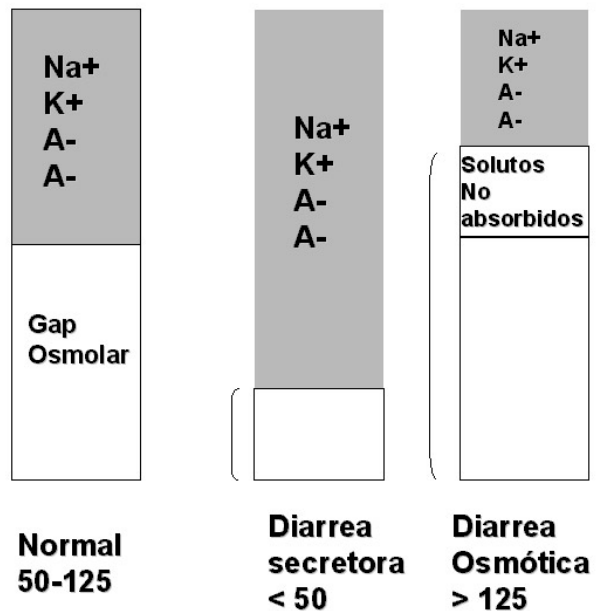


Figura 6. Gap osmolar y diarrea crónica.

Tabla 4. Correlación entre el tipo de diarrea, el ayuno, el sodio fecal y el GAP osmolar.

Tipo de diarrea osmótica	Respuesta al ayuno	Na fecal (mM)	Gap
Secretoria	No reduce el volumen	>90	<50
Osmótica	Desaparece la diarrea	<60	>125
Inflamatorias mixta	Respuesta variable	60-90	50-125

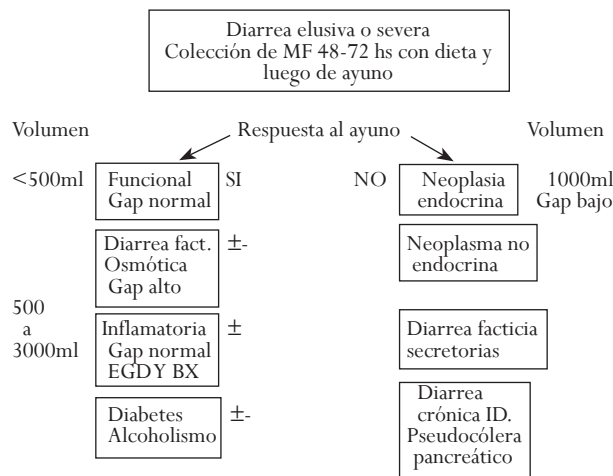


Figura 7. Diarrea elusiva o severa.

examen físico minucioso. Estos dos procedimientos, junto con un grupo de exámenes paraclínicos básicos permiten la clasificación diagnóstica en la gran mayoría de los pacientes. El estudio debe dirigirse desde el comienzo a clasificar la diarrea dentro de uno de los tres síndromes clínicos principales, diarrea malabsortiva, diarrea acuosa o diarrea inflamatoria. Por medio de exámenes diagnósticos más específicos es posible establecer la etiología de la diarrea dentro de estos grupos clínicos. Con estos elementos es posible alcanzar el diagnóstico en la gran mayoría de los pacientes; sin embargo, una proporción importante de pacientes pueden tener un diagnóstico difícil y elusivo y en esta situación es preferible hospitalizar al paciente y realizar estudios diagnósticos más extensos.

La literatura médica publicada sobre esta enfermedad adolece en buena medida de falta de ensayos clínicos y estudios diagnósticos bien diseñados y por ello las recomendaciones impartidas en las diferentes revistas y textos carecen de los niveles de evidencia deseables. Esto solo podrá cambiar cuando se unifiquen los criterios de definición de la enfermedad y cuando se realicen más estudios clínicos con metodología adecuada.

Referencias

1. Powell D.W. Diagnostic approach to chronic Diarrea. AGA postgraduate course volumen 2000;213 - 21.
2. Powel DW. Approach to patient with diarrhea. IN: Tadataka J, Alpers DH, eds. Test Book of Gastroenterology. 3th ed. Philadelphia: Lippincott WW, 1999:859.
3. WHO CDD/DDM/85.1 Diarrhoeal Diseases Control Programme. Persistent diarrhoea in children - research priorities.
4. Fine KD, Meyer RL, Lee EL. The prevalence of chronic diarrhea in patients with celiac sprue treated with a gluten-free diet. *Gastroenterology* 1997;112:1830-1838.
5. Talley NJ, O'Keefe EA, Zinsmeister AR, Melton LJ III. Prevalence of gastrointestinal symptoms in the elderly: a population - based study. *Gastroenterology* 1992;102:895-901.
6. Talley NJ, Weaver AL, Zinsmeister AR, Melton LJ III. Onset and disappearance of gastrointestinal symptoms and functional gastrointestinal

- disorders. *Am J Epidemiol* 1992;136:165-177.
7. Read NW, Krejs GJ, Read MG, Santa Ana CA, Morawski SG, Fordtran JS. Chronic diarrhea of unknown origin. *Gastroenterology* 1980;78:264-271.
8. Bayless TM. Chronic diarrhea: newly appreciated syndromes. *Hosp Pract (OFF Ed)* 1989;24:117-122,124-126,131-132.
9. Bytzer P, Stockholm M, Andersen I, Lund-Hansen B, Schaffalitzky De Muckadell OB. Aetiology, medical history, and fecal weight in adult patients referred for diarrhoea: a prospective study. *Scand J Gastroenterol* 1990;25:572-578.
10. Bertomeu A, Ros E, Barragan V, Sachje L, Navarro S. Chronic diarrhea with normal stool and colonic examinations: organic or functional? *J Clin Gastroenterol* 1991;13:531-536.
11. Schiller LR, Rivera LM, Santangelo W, Little K, Fordtran JS. Diagnostic value of fasting plasma peptide concentrations in patients with chronic diarrhea. *Dig Dis Sci* 1994;39:2216-2222.
12. Afzalpurkar RG, Schiller LR, Little KH, Santangelo WC, Fordtran JS. The self-limited nature of chronic idiopathic diarrhea. *N Engl J Med* 1992;327:1849-1852.
13. Fines KD, Skhiller LR. AGA Technical review on the evaluation and management of chronic diarrhea *Gastroenterology* 1999;116:464-86.
14. Trier JS. Intestinal malabsorption: differentiation of cause. *Hosp Pract* 1988;23:195-201.
15. Losowsky MS, Walker BE. Liver disease and malabsorption. *Gastroenterology* 1969;56:589-594.
16. Salvioli G, Carati L, Lugli R. Steatorrhea in cirrhosis: effect of ursodeoxycholic acid administration. *J Int Med Res* 1990;18:289-294.
17. Layer P, Von Der Ohe MR, Holst JJ, et al. Altered postprandial motility in chronic pancreatitis: role of malabsorption. *Gastroenterology* 1997;112:1624-1629.
18. Hennekam RCM, Geerdink RA, Hamel BCJ, et al. Autosomal recessive intestinal lymphangiectasia and lymphedema, with facial anomalies and mental retardation. *Am J Med Genet* 1989;34:593-598.
19. Gabrielli O, Catassi C, Carlucci A, et al. Intestinal lymphangiectasia, lymphedema, mental retardation, and typical face: confirmation of the Hennekam syndrome. *Am J Med Genet* 1991;40:244-249.
20. Toskes PP. Small intestine bacterial overgrowth, including blind loop syndrome. In: Blaser MJ, Smith PD, Ravdin JI, Greenberg HB, Guerrant RL, eds. Infections of the gastrointestinal tract. New York: Raven Press, 1995:343.
21. Holt PR. Clinical significance of bacterial overgrowth in elderly people. *Age Ageing* 1992;21:1.
22. Vanderhoof JA, Langnas AN. Short-bowel syndrome in children and adults. *Gastroenterology* 1997;113:1767-1772.
23. Wilmore DW, Byrne TA, Persinger RL. Short bowel syndrome: new therapeutic approaches. *Curr Probl Surg* 1997;34:391-396.
24. Wegener M, Wedmann B, Langhoff T, et al. Effect of hyperthyroidism on the transit of a caloric solid-liquid meal through the stomach, the small intestine, and the colon in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:745-750.
25. Oelkers W. Adrenal insufficiency. *N Engl J Med* 1996;335:1206-1211.
26. James WPT. Intestinal absorption in protein-calorie malnutrition. *Lancet* 1968;1:333-338.
27. Bo-Linn GW, Fordtran JS. Fecal fat concentration in patients with steatorrhea. *Gastroenterology* 1984;87:319-324.
28. Levitt MD, Duane WC. Floating stools -flatus versus fat. *N Engl J Med* 1972;286:973-978.
29. Drummey GD, Benson JA Jr, Jones CM. Microscopical examination of the stool for steatorrhea. *N Engl J Med* 1961;264:85-90.
30. Ghosj SK, Littlewood JM, Goddard D, Steel AE. Stool microscopy in screening for steatorrhea. *J Clin Pathol* 1977;30:749-754.
31. Rosenberg IH, Sitrin MD. Screening for fat malabsorption. *Ann Intern Med* 1981;95:776-781.
32. Chatterjee H, Adhikari GN. Clinical and radiological aspects of chronic diarrhoeas. *J Indian Med Assoc* 1984;82:194-196.
33. Ott DJ, Chen YM, Gelfand DW, Van Swearingen F, Munitz HA. Detailed per-oral small bowel examination vs enteroclysis. *Radiology* 1985;155:29-31.
34. Diner WC, Hoskins EOL, Navab F. Radiologic examination of the small intestine: review of 402 cases and discussion of indications and methods. *South Med J* 1984;77:68-74.
35. Ditchburn RK, Smith AH, Hayter CJ. Use of unabsorbed radioactive marker substances in a re-assessment of the radioactive triolein test of fat absorption. *J Clin Pathol* 1971;24:506-511.
36. REPITE 485
37. Persliden J, Pettersson HBL, Fälth- Magnusson K. Small intestinal

- biopsy in children with celiac disease: measurement of radiation dose and analysis of risk. *Acta paediatr* 1993;82:269-274.
38. **Misra S, Ament ME.** Diagnosis of coeliac sprue in 1994. *Pediatr Gastroenterol* 1995;24:133-138.
 39. **Vazquez H, Sugai E, Pedreira S, et al.** Screening for asymptomatic celiac sprue in families. *J Clin Gastroenterol* 1995;21:130-135.
 40. **Volta U, Molinaro N, De Franceschi L, Fratangelo D, Bianchi FB.** IgA anti-endomysial antibodies on human umbilical cord tissue for celiac disease screening: save both money and monkeys *Dig Dis Sci* 1995;40:1902-1908.
 41. **Sategna-Guidetti C, Grosso S, Bruno M, Grosso SB.** Reliability of immunologic markers of celiac sprue in the assessment of mucosal recovery after gluten withdrawal. *J Clin Gastroenterol* 1996;23:101-106.
 42. **Toskes PP.** Bentriomide as a test of exocrine pancreatic function in adult patients with pancreatic exocrine insufficiency: determination of appropriate dose and urinary collection interval. *Gastroenterology* 1983;85:565-569.
 43. **Orlando R.** Secretin test. In: Drossman DA, ed *Manual of gastroenterologic procedures*, 2nd ed. New York: Raven Press, 1987:66-71.
 44. **Amman RW, Tagwercher E, Kashiwagi H, Rosenmund H.** Diagnostic value of fecal chymotrypsin and trypsin assessment for detection of pancreatic disease: a comparative study. *Am J Dig Dis* 1968;13:123-146.
 45. **Stockbrugger RW, Armbrrecht U, Muller E, Heusinger A.** Determination of faecal chymotrypsin concentration and 72-hour faecal chymotrypsin output in the detection of pancreatic steatorrhea. *Scand J Gastroenterol* 1991;26:13-19.
 46. **Kerlin P, Wong L.** Breath hydrogen testing in bacterial overgrowth of the small intestine. *Gastroenterology* 1988;95:982-988.
 47. **Corazza GR, Menozzi MG, Strocchi A, Rasciti L, Vaira D, Lecchini R, Avanzini P, Chezzi C, Gasbarrini G.** The diagnosis of small bowel bacterial overgrowth. Reliability of jejunal culture and inadequacy of breath hydrogen testing. *Gastroenterology* 1990;98:302-309.
 48. **Eherer AJ, Fordtran JS.** Fecal osmotic gap and pH in experimental diarrhea of various causes. *Gastroenterology* 1992;103:545-551.
 49. **Phillips S, Donaldson L, Geisler K, Pera A, Kochar R.** Stool composition in factitial diarrhea: a 6-year experience with stool analysis. *Ann Intern Med* 1995;123:97-100.
 50. **Fine KD, Krejs GJ, Fordtran JS.** Diarrhea. In: Sleisenger MH, Fordtran JS, eds. *Gastrointestinal disease: pathophysiology, diagnosis, management*. 4th ed. Philadelphia: Saunders, 1989:307.
 51. **Ewe K, Karbach U.** Factitious diarrhoea. *Clin Gastroenterol* 1986;15:723.
 52. **Fine KD.** Diarrhea. In: Felmann M, Schar Schmidt BF, Sleisenger MH, eds. *Gastrointestinal and liver disease: pathophysiology, diagnosis, management*, 6th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1998:128.
 53. **Kerlin P, Wong L, Harris B, Capra S.** Rice flour, breath hydrogen, and malabsorption. *Gastroenterology* 1984;87:578.
 54. **Perman JA.** Clinical application of breath hydrogen measurements. *Can J Physiol Pharmacol* 1991;69:111.
 55. **Gilat T, Ben Hur H, Gelman-Malachi E, Tardiman R, Peled J.** Alterations of colonic flora and their effect on the hydrogen breath test. *Gut* 1978;19:602.
 56. **Harris JC, Dupont HL, Hornick RB.** Fecal leukocytes in diarrheal illness. *Ann Intern Med* 1972;76:697.
 57. **Guerrant RL, Araujo V, Soares E, Kotloff K, Lima AAM, Cooper WH, Lee AG.** Measurement of fecal lactoferrin as a marker of fecal leukocytes. *J Clin Microbiol* 1992;30:1238-1242.
 58. **Miller JR, Barrett LJ, Kotloff K, Guerrant RL.** A rapid test for infectious and inflammatory enteritis. *Arch Intern Med* 1994;154:2660-2664.
 59. **Ott DJ, Chen YM, Gelfand DW, Van Swearingen F, Munitz HA.** Detailed per-oral small bowel examination vs enteroclysis. *Radiology* 1985;155:29-31.
 60. **Diner WC, Hoskins EOL, Navab F.** Radiologic examination of the small intestine: review of 402 cases and discussion of indications and methods. *South Med J* 1984;77:68-74.
 61. **Blaser MJ.** Infectious diarrhea: acute, chronic, and iatrogenic. *Ann Intern Med* 1986;105:785-787.
 62. **Horing E, Gopfert D, Schroter G, von Gaisberg U.** Frequency and spectrum of microorganisms isolated from biopsy specimens in chronic colitis. *Endoscopy* 1991;23:325-327.
 63. **George WL, Nakata MW, Thompson J, White ML.** Aeromonas related diarrhea in adults. *Arch Intern Med* 1985;145:2207-2211.
 64. **Holmberg SD, Schell WL, Fanning GR, Wachsmuth IK, Hickmann-Brenner FW, Blake PA, Brenner DJ, Farmer JJ III.** Aeromonas intestinal infections in the United States. *Ann Intern Med* 1986;105:683-689.
 65. **Tabibian N, Clarridge JE, Smith JL, Alpert E, Shaw I, Graham DY.** Clinical impact of stool cultures for Campylobacter in adults with acute or chronic diarrhea. *South Med J* 1987;80:709-711.
 66. **Paulet P, Coffernils M.** Very long term diarrhoea due to campylobacter jejunum (letter). *Postgrad Med J* 1990;66:410-411.
 67. **Rosenblatt JE, Sloan LM, Schneider SK.** Evaluation of an enzyme-linked immunosorbent assay for the detection of Giardia lamblia in stool specimens. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1993;16:337-341.
 68. **Strygler B, Nicar MJ, Santangelo WC, Porter JL, Fordtran JS.** Alpha 1-antitrypsin excretion in stool in normal subjects and in patients with gastrointestinal disorders. *Gastroenterology* 1981;80:776-782.
 69. **Jarnum S, Jensen KB.** Fecal radioiodide excretion following intravenous injection of 131-I-albumin and 125-I-immunoglobulin G in chronic inflammatory bowel disease. An aid to topographic diagnosis. *Gastroenterology* 1975;68:1433-1444.
 70. **Eherer AJ, Fordtran JS.** Fecal osmotic gap and PH in experimental diarrhea of various causes. *Gastroenterology* 1992;103:545-551.
 71. **Duncan A, Robertson C, Russell RI.** The fecal osmotic gap: technical aspects regarding its calculation. *J Lab Clin Med* 1992;119:359-363.