

---

# Diarrea crònica

---

PID\_00246585

Yamile Zabana Abdo

---

Temps mínim de dedicació recomanat: 3 hores

---





# Índex

<b>Introducció</b> .....	5
<b>Objectius</b> .....	6
<b>1. Definició de diarrea crònica</b> .....	7
<b>2. Aproximació general al diagnòstic de la diarrea crònica</b> .....	8
<b>3. Anamnesi i classificació</b> .....	10
<b>4. Diarrea crònica amb característiques orgàniques</b> .....	13
4.1. Diarrea inflamatòria .....	13
4.2. Diarrea per malabsorció o maldigestió .....	16
4.2.1. Diarrea per enteropatia .....	16
4.2.2. Diarrea per sobrecreixement bacterià .....	18
4.2.3. Diarrea per pancreatopatia .....	20
4.3. Diarrea aquosa sense sang de característiques orgàniques .....	23
<b>5. Diarrea crònica aquosa de característiques funcionals</b> .....	27
5.1. Colitis microscòpica .....	28
5.2. Diarrea per àcids biliars .....	29
5.3. Diarrea per malabsorció de sucres .....	30
5.4. Diarrea crònica secundària per trastorns de la motilitat intestinal .....	31
5.5. Diarrea crònica secundària a al·lèrgia alimentària .....	32
5.6. Diarrea crònica induïda per fàrmacs .....	33
5.7. Diarrea crònica induïda per drogues d'ús habitual: l'alcohol i el tabac .....	35
<b>Abreviatures</b> .....	37
<b>Bibliografia</b> .....	38



## Introducció

La diarrea crònica és una manifestació freqüent en les consultes tant de medicina general, de família com de l'especialitat de digestiu. Constitueix un símptoma present a >5% de la població general, per la qual cosa el seu enfocament diagnòstic és una activitat habitual en qualsevol consulta mèdica. Per això és necessari dirigir l'estudi per a evitar la realització d'exploracions innecessàries o catalogar un pacient com a funcional de manera inadequada. S'ha de fer, per tant, un estudi complet però suficient, i sobretot valorar els criteris clínics i analítics d'organicitat.

No hi ha una aproximació estandarditzada totalment acceptada per al diagnòstic diferencial de la diarrea crònica. L'aproximació pràctica més freqüent combina descartar les causes més habituals amb un abordatge diferenciat en funció de les característiques de la diarrea, sempre tenint en compte que aquestes no són en absolut específiques.

Aquest mòdul es basa en el document de posicionament de la Societat Catalana de Digestologia de 2015 (Fernández-Bañares i altres), que es pot consultar aquí: [http://www.scdigestologia.org/index.php?link=docs\\_posicio](http://www.scdigestologia.org/index.php?link=docs_posicio)), i el consens espanyol de diarrea crònica del mateix grup (Fernández-Bañares i altres, 2016) sobre definició, classificació i diagnòstic de la diarrea crònica.

## Objectius

Els objectius que l'estudiant haurà d'assolir amb l'estudi d'aquest material són els següents:

- 1.** Aclarir el concepte de diarrea crònica.
- 2.** Diferenciar entre diarrea crònica amb característiques funcionals de la que presenta característiques orgàniques.
- 3.** Recomanar un enfocament diagnòstic pràctic i realista de la diarrea crònica.
- 4.** Revisar les causes més freqüents de diarrea crònica.
- 5.** Definir quins pacients amb diarrea crònica haurien de ser objecte d'un estudi especialitzat.

## 1. Definició de diarrea crònica

Definim diarrea com una disminució de la consistència de la femta (augment de la fluïdesa), deposicions que causen urgència o malestar abdominal, o un augment en la freqüència d'aquestes.

### Freqüència normal de les deposicions

La freqüència normal de les deposicions varia de tres vegades a la setmana a tres vegades al dia.

Podem definir diarrea pel pes o el volum de la femta mesurat en un període de vint-i-quatre a setanta-dues hores (mitjana de dos a tres dies), tot i que en la pràctica això no es fa sovint. El pes de la femta de vint-i-quatre hores en nens i adults és inferior a 200 grams, de manera que un pes de femta de vint-i-quatre hores >200 grams és una definició objectiva de diarrea. No obstant això, s'escapen d'aquesta definició fins a un 20% de pacients amb diarrea líquida amb un pes de femta inferior.

### Pseudodiarrea

Cal que distingui la diarrea de la pseudodiarrea (també coneguda com a hiperdefecació), en la qual hi ha un augment de la freqüència (més de tres vegades/dia), però amb un pes de la femta normal de menys de 200 grams al dia. La pseudodiarrea està habitualment associada a la urgència rectal i acompanya malalties tan diverses com la síndrome de budell irritable, el hipertiroidisme i fins a malalties anorectals com múltiples causes de proctitis. Els pacients amb obstrucció rectal (per exemple, impactació per fecalomes o obstrucció per un pessari vaginal) tenen pseudodiarrea ja que tan sols la femta líquida pot passar. S'ha de considerar la possibilitat de pseudodiarrea davant d'un pacient que es queixa de diarrea crònica.

### Incontinència

Cal que distingui també la diarrea crònica de la incontinència. És freqüent que el pacient amb incontinència se senti molt incòmode explicant els seus símptomes i els descrigui com a diarrea crònica. Si no preguntem específicament si se li escapa la femta, si li passa sovint i la consistència del que s'escapa podem veure'ns abocats a un infructuós i innecessari estudi de diarrea crònica.

La diarrea aguda persisteix durant menys de dues o tres setmanes o, rares vegades, fins a sis o vuit setmanes.

Per tant, de forma pragmàtica, definim diarrea com la presència de més de tres deposicions líquides o toves al dia i/o un volum de femta superior a 200 g/dia de consistència tova/líquida, i la diarrea crònica és aquella que persisteix quatre setmanes o més.

## 2. Aproximació general al diagnòstic de la diarrea crònica

La llista de causes que poden ocasionar diarrea crònica és extensa (vegeu taula 1) i sovint cal la realització de múltiples proves diagnòstiques abans d'arribar a un diagnòstic definitiu. En aquests casos, una anamnesi i exploració física dirigida és important per a enfocar el diagnòstic.

L'aproximació que farem en la pràctica és doble:

1) En primer lloc descartarem causes molt freqüents i tractables de diarrea crònica de manera rutinària mitjançant un cribratge clínic i analític bàsic. En pacients amb diarrea crònica heu de fer anamnesi i exploració física minuciosa; i una analítica bàsica. Hem de valorar:

- Paràmetres de malnutrició i/o malabsorció (ferropènia, hipoalbuminèmia, colesterol o triglicèrids baixos, calci plasmàtic baix o temps de protrombina allargat...).
- Marcadors sistèmics d'inflamació (velocitat de sedimentació globular o VSG, proteïna C reactiva o PCR, fibrinogen, etc.).
- Determinació de tirotròpina per a descartar hipertiroïdisme
- Un estudi bàsic de celiaquia (anticossos antitransglutaminasa tissular IgA).
- Farem també un coprocultiu, tres determinacions de paràsits en femta, sang oculta en femta i una determinació de calprotectina fecal.

2) En segon lloc, farem una aproximació diferent en funció de si la diarrea té característiques que suggereixen malaltia orgànica, o al contrari suggereixen malaltia funcional (Taula 2).

Taula 1. Classificació de la diarrea crònica

Causes freqüents	
<b>Diarrea crònica aquosa</b> <b>1. Osmòtica</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Laxants osmòtics (Mg+2, PO-3, SO4 -2)</li> <li>· Malabsorció de carbohidrats</li> <li>· Ingestió excessiva de carbohidrats poc absorbibles: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Lactulosa</li> <li>- Sorbitol i manitol (xiclets sense sucre)</li> <li>- Fructosa (fruites, refrescos)</li> </ul> </li> </ul>	<b>Diarrea crònica inflamatòria</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Malaltia inflamatòria intestinal: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Colitis ulcerosa</li> <li>- Malaltia de Crohn</li> <li>- Diverticulitis</li> <li>- Colitis isquèmica</li> <li>- Neoplàsies:</li> <li>- Càncer de còlon</li> <li>- Limfoma</li> </ul> </li> </ul>
<b>2. Secretora</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Diarrea per àcids biliars</li> <li>· Colitis microscòpica</li> <li>· Abús de laxants estimulants</li> <li>· Fàrmacs</li> <li>· Alteracions de la motilitat: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Diarrea posvagotomia</li> <li>- Síndrome d'intestí irritable</li> </ul> </li> </ul>	<b>Diarrea crònica amb esteatorrea</b> <b>Causes entèriques</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Sobrecreixement bacterià</li> <li>· Malaltia celíaca</li> <li>· Infestació per paràsits (<i>Giardia lamblia</i>)</li> </ul> <b>Síndromes de maldigestió</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Insuficiència exocrina del pàncrees: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pancreatitis crònica, càncer de pàncrees</li> </ul> </li> </ul>



Causes rares	
<p><b>Diarrea crònica aquosa</b></p> <p><b>1. Secretora</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Clorhidrorrea congènita</li> <li>· Vasculitis</li> <li>· Enverinament per metalls pesants</li> <li>· Causa endocrinològica:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Malaltia d'Adisson</li> <li>- Hipertiroïdisme</li> <li>- Gastrinoma</li> <li>- Vipoma</li> <li>- Somatostatina</li> </ul> </li> <li>· Síndrome carcinoide</li> <li>· Mastocitosi</li> <li>· Altres tumors:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Adenoma vellós secretor del recte</li> <li>- Diarrea secretora idiopàtica</li> <li>- Amiloïdosi</li> </ul> </li> </ul>	<p><b>Diarrea crònica inflamatòria</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Jejuno-ileïtis ulcerativa</li> <li>· Infeccions:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Amebiasis, estrongiloides</li> <li>- Altres infeccions en pacients immunodeprimits</li> </ul> </li> <li>· Colitis ràdica</li> </ul> <p><b>Diarrea crònica amb esteatorrea</b></p> <p><b>Causes entèriques</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Malalties de la mucosa: malaltia de Whipple, limfoma, enteritis ràdica, limfangiectàsia intestinal, amiloïdosi, gastroenteritis eosinofílica, esprue tropical, esprue col·lagen, isquèmia mesentèrica crònica</li> <li>· Síndrome d'intestí curt</li> </ul>

Taula 2. Diarrea crònica: símptomes, signes i alteracions analítiques suggestives de causa orgànica

- 
- Presència de sang a la femta
  - Aparició de febre
  - Pèrdua recent de pes (>5 kg) (en absència de la síndrome depressiva concomitant)
  - Inici recent dels símptomes o canvi en les característiques prèvies d'aquests
  - Aparició en edats avançades (≥50 anys)
  - Història familiar de càncer o pòlips colorectals
  - Existència de diarrea nocturna
  - Diarrea que persisteix després del dejuni
  - Femtes molt abundants o esteatorreiques
  - Pes de femta de 24 hores >400 g/dia
  - Anomalies a l'exploració física (pal·lidesa cutània, hepatosplenomegàlia, adenopaties, massa abdominal, etc.)
  - Presència d'anèmia, macrocitosi, hipoprotrombinèmia, hipoalbuminèmia, augment de VSG o de PCR
  - Anàlisi de femta amb sang oculta positiva, calprotectina fecal elevada
-

### 3. Anamnesi i classificació

Una acurada història clínica hauria de ser suficient perquè orienteu la naturalesa de la diarrea (orgànica o funcional) o la ubicació del trastorn que la produeix (budell prim o còlon).

En l'anamnesi cal que valoreu, inicialment:

- La presència d'antecedents familiars de celiàquia o malaltia inflamatòria intestinal que poden presentar agregació familiar.
- Els antecedents personals de viatges a zones endèmiques.
- Pràctiques sexuals de risc.
- Altres malalties sistèmiques que poden associar-se a diarrea (per exemple, diabetis mellitus, malalties sistèmiques o neurològiques que produeixen alteracions de la motilitat gastrointestinal).
- Antecedents de cirurgia gastrointestinal prèvia (per exemple, colecistectomia, reseccions intestinals),
- Ingesta de fàrmacs que poden produir diarrea com a efecte secundari o de xiclets/caramels amb contingut elevat de sorbitol (que puguin ser causa de diarrea osmòtica).


En relació amb la pròpia diarrea, l'anamnesi ha de ser rigorosa i sistematitzada, incloent-hi:

- Aspectes com la freqüència de les deposicions en vint-i-quatre hores (actuals i les prèvies habituals).
- Característiques de la femta utilitzant preferentment la classificació de Bristol (figura 1), productes patològics a la femta (moc i sang), forma d'inici (si és sobtat o progressiu), presència de tenesme rectal, urgència defecatòria i episodis d'incontinència fecal, curs de la diarrea (si és continu o intermitent),
- Síntomes associats: vòmits, febre, dolor abdominal, distensió abdominal, flatulència, pèrdua de pes, símptomes articulars —artràlgies/artritis—,

cutanis —exantemes, dermatitis, pioderma, eritema nodós—, oculars —ull vermell dolorós.

- Relació amb la ingesta, el dejuni i les hores de son (presència de diarrea nocturna).

## ESCALA DE FEMTES DE BRISTOL

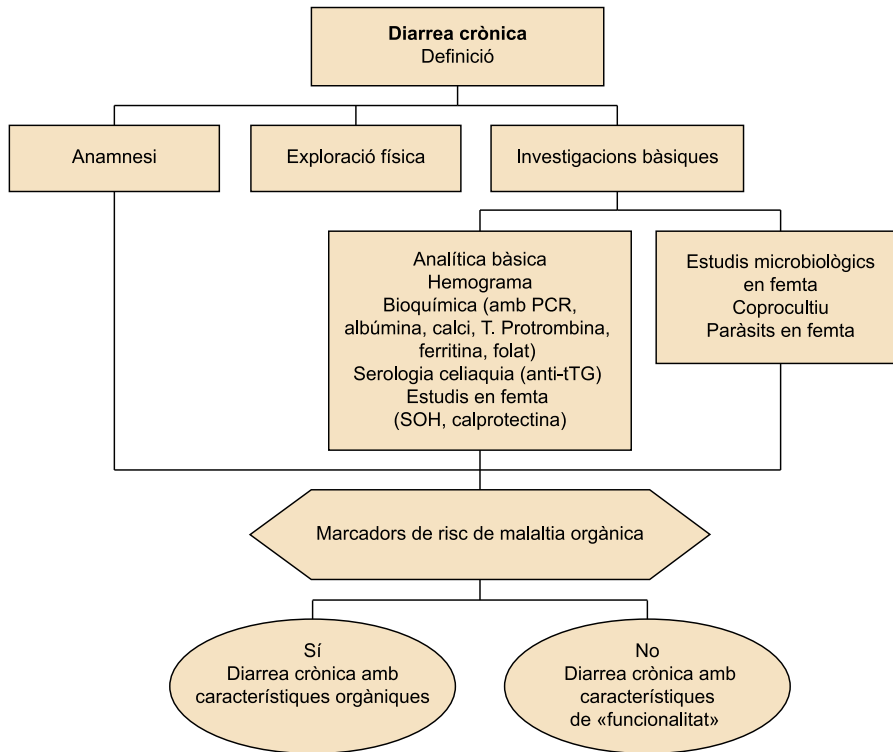
<b>Tipus 1</b>		Trossos durs separats, com nous (difícil d'excretar).
<b>Tipus 2</b>		Amb forma de salsitxa, però plena de bonys.
<b>Tipus 3</b>		Com una salsitxa però amb esquerdes a la superfície.
<b>Tipus 4</b>		Com un escurçó, suau i tova.
<b>Tipus 5</b>		Trossos tous amb vores clares (s'excreten fàcilment).
<b>Tipus 6</b>		Trossos tous amb vores desfetes.
<b>Tipus 7</b>		Aigualit, sense trossos sòlids. <b>Enterament líquid.</b>

Així, la presència de femtes voluminoses, líquides o pastoses, brillants, que s'acompanyen de dolor còlic periumbilical (diarrea amb característiques de malabsorció) ens suggereix que la diarrea té l'origen en el budell prim (o serà d'origen pancreàtic). En canvi, les deposicions semilíquides o líquides, escasses en volum, amb sang, moc o pus, que s'acompanyen d'urgència o tenesme i de dolor hipogàstric o sacre, que no respecten les hores de son, ens orienta més cap a una diarrea d'origen en còlon esquerre i/o recte (diarrea de tipus inflamatori).

Hi ha quatre mecanismes fisiopatològics de diarrea: osmòtica, secretora, exsudativa i per motilitat alterada. De totes maneres, aquesta classificació, adequada des d'un punt de vista acadèmic, resulta poc pràctica en la rutina diària, atès que moltes de les malalties diarreiques es deuen a més d'un d'aquests mecanismes. Com hem dit, el primer pas fonamental en el diagnòstic és avaluar la presència de símptomes, signes i alteracions analítiques que suggereixen

l'existència d'una malaltia orgànica (Taula 2) enfront de la diarrea funcional. Això ens permet classificar els pacients amb diarrea en funció de si presenten característiques que suggereixen «funcionalitat» o «organicitat» (figura 2).

Figura 2. Esquema del diagnòstic inicial d'un pacient amb diarrea crònica: Classificació en diarrea «orgànica» o «funcional»



## 4. Diarrea crònica amb característiques orgàniques

### 4.1. Diarrea inflamatòria

La definició clàssica de la diarrea crònica inflamatòria es basa en la presència de leucòcits a la femta. Aquesta determinació, però, no es realitza de manera habitual.

Per tant, podem definir diarrea crònica inflamatòria com aquella que presenta alguna de les següents característiques: a) emissió de sang o pus en femta; b) s'acompanya de símptomes sistèmics (febre persistent o recurrent, pèrdua de pes), i/o manifestacions inflamatòries extraintestinals (fonamentalment articulars, cutànies o oculars); c) s'acompanya de l'elevació de reactants de fase aguda (PCR, VSG, xifra de plaquetes); o d) de calprotectina fecal >150 mg/kg en dues determinacions separades en el temps i en absència de consum d'AINES.

Trobareu les causes de diarrea crònica inflamatòria a la taula 1.

La colonoscòpia (sempre que es pugui amb ileoscòpia i amb presa de biòpsies de les lesions de còlon o d'íleum terminal), és l'exploració inicial si se sospita una diarrea crònica inflamatòria i, per tant, ens permetrà avaluar la mucosa intestinal i fer l'estudi histològic (figura 3).

Quan la colonoscòpia és incompleta o normal, hauríem de valorar si cal explorar el budell prim amb altres tècniques d'imatge. L'enteroscòpia per ressonància magnètica és l'exploració d'elecció, per la seva precisió diagnòstica (similar a l'enterografia per tomografia computada) i perquè té l'avantatge de no irradiar el pacient.

Com a alternativa està l'ecografia abdominal (amb contrast intravenós o sense) que té una precisió semblant a les altres proves d'imatge però és més barata, no irradia i és accessible en la majoria dels centres. És ideal com a prova inicial, sobretot en la població pediàtrica. La seva major limitació és que és dependent de l'explorador i que requereix personal expert. El trànsit baritat ha passat a desús perquè té menor precisió, no permet l'exploració de complicacions extraluminals i la irradiació que requereix és considerable.

Les troballes de l'exploració radiològica del budell prim dirigirà la realització d'altres tècniques com gastroduodenoscòpia, enteroscòpia, càpsula endoscòpica o gammagrafia marcada amb leucòcits.

La diarrea crònica inflamatòria d'origen infecció és poc freqüent tret del pacient immunosuprès, i les seves causes principals es resumeixen a la taula 3. Els coprocultius, per tant, únicament són indicats en pacients amb malalties que causen immunosupressió o que reben tractament amb immunosupressors i haurien d'incloure l'estudi de *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia* i *Campylobacter*. No són necessàries les mostres seriades. Per al diagnòstic d'infecció per *Clostridium difficile* es disposa de diferents mètodes (detecció de toxina a la femta, cultiu, estudi de citotoxicitat i detecció de glutamat deshidrogenasa), sense que s'hagi demostrat quin és millor. Per a millorar la capacitat del diagnòstic per a augmentar la sensibilitat i especificitat de detecció es recomana fer el diagnòstic mitjançant la realització de dues o tres proves.

S'ha de fer també detecció de paràsits, per la qual cosa és fonamental cursar la femta fresca i recollir tres mostres en dies diferents. Una opció és fer l'estudi en femta fixada i conservada en nevera. La identificació de paràsits (trofozoïts, quists, ous) es fa per visualització directa al microscopi i la sensibilitat depèn de la càrrega parasitària, que la femta sigui fresca o no i que el personal de laboratori tingui experiència o no en la detecció de paràsits.

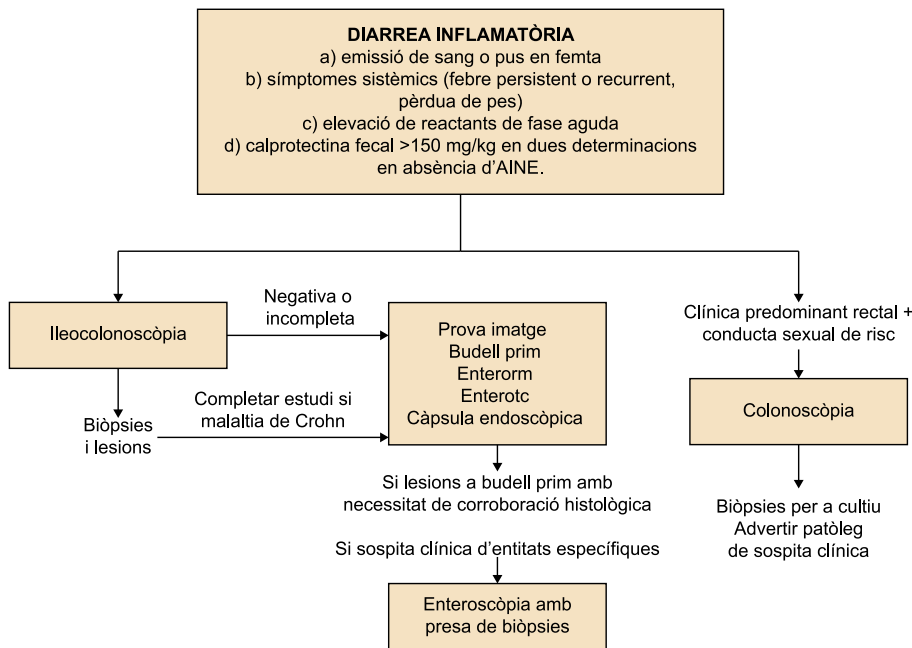
Hi ha també infeccions digestives (proctitis) per transmissió sexual, que es caracteritzen per presentar síndrome rectal (esputs rectals de moc i sang, tenesme i incontinència). Poden simular lesions inflamatòries o neoplàsiques en l'endoscòpia i requereixen mètodes de diagnòstic específics (Taula 4).

### Resum

En resum, els punts clau d'aquest apartat són els següents:

- La determinació de calprotectina fecal és un biomarcador útil de diarrea crònica de causa inflamatòria.
- L'exploració inicial d'un pacient amb sospita de diarrea crònica inflamatòria és la colonoscòpia.
- Si la colonoscòpia és negativa o incompleta (o sense ileoscòpia), l'estudi s'ha d'ampliar per a valorar el budell prim, i l'enterografia per ressonància magnètica és l'exploració d'elecció.
- Els coprocultius a la diarrea crònica estan únicament indicats en els pacients amb immunosupressió.

Figura 3. Enfocament diagnòstic de la diarrea crònica inflamatòria



**Coprocultius**

Els coprocultius només són indicats en pacients immunosupressos o que reben tractament amb immunosupressors.

Taula 3. Agents causants de diarrea crònica infecciosa

Bacteriana (poc freqüent)	Protozous	Virus (immunodeprimits)
<i>Salmonella</i> <i>Shigella</i> <i>Yersinia</i> <i>Campylobacter</i> <i>Aeromonas</i> <i>Escherichia coli</i> (enteroinvasiva) <i>Clostridium difficile</i>	<i>Giardia</i> <i>Cryptosporidium</i> <i>Blastocystis hominis</i> <i>Entamoeba histolytica</i> <i>Diantamoeba</i> <i>Helminths</i> ( <i>Strongyloides</i> )	Noravirus Citomegalovirus

Taula 4. Diagnòstic de proctitis de transmissió sexual

<b>Etiologia</b>	Tècnica d'elecció
<b>Gonorrea</b>	Cultiu de biòpsia
<b>Limfogranuloma venèri</b>	PCR en teixit permet identificar els serotipus, però té disponibilitat limitada Serologia permet el diagnòstic en pacients amb clínica i endoscòpia compatible, però donada l'alta prevalença de <i>Chlamydia</i> en pacients sexualment actius no és específica d'infecció aguda
<b>Sífilis</b>	Visualització de treponemes en microscòpia de «camp fosc» de l'exsudat rectal és poc sensible però molt específica (útil en etapes inicials de la infecció) Tests serològics positius des de la segona-tercera setmana de la primoinfecció
<b>Herpes simple</b>	PCR biòpsies de les úlceres

## 4.2. Diarrea per malabsorció o maldigestió

Quan a l'anamnesi o a l'analítica inicial es detecten signes de malnutrició/malabsorció (història de retràs del creixement o dèficits vitamínics previs, ferropènia, hipoalbuminèmia, colesterol o triglicèrids baixos, calci plasmàtic baix o temps de protrombina allargat) hauríem de sospitar una diarrea per malabsorció o maldigestió.

És la diarrea produïda per la pèrdua de la capacitat absorbentiva de l'enteròcit (enteropatia) o de la capacitat trituradora del budell (reducció d'enzims pancreàtics, reducció del contacte nutrients-enzims, etc.). S'ha de diferenciar entre diarrea per enteropatia, diarrea per sobrecreixement bacterià i diarrea per pancreatopatia.

### 4.2.1. Diarrea per enteropatia

A la taula 5 es resumeixen les principals causes d'enteropatia i els mètodes de diagnòstic. La malaltia celíaca constitueix el paradigma de la diarrea crònica per enteropatia, i és la causa més freqüent d'atròfia vellositària.

La biòpsia duodenal és fonamental per al diagnòstic. S'han d'obtenir sis mostres: dues de bulb duodenal i quatre de duodè distal. En alguns casos, com a l'amiloïdosi o la malaltia de Whipple, la biòpsia duodenal és diagnòstica per les seves característiques histològiques distintives.

En canvi, la lesió intestinal per malaltia celíaca és inespecífica per a qualsevol grau de lesió, des d'enteritis limfocítica fins a atròfia. El diagnòstic de celiaquia s'ha de confirmar amb:

- a) Altres mètodes analítics com la serologia. De fet, la determinació d'anticossos antitransglutaminasa IgA és la prova d'elecció per al cribratge de malaltia celíaca en un pacient amb diarrea crònica. Com que el dèficit d'IgA és freqüent en pacients celíacs, cal dosificar sempre els nivells d'IgA i en cas de dèficit cal determinar la presència d'anticossos IgG.
- b) Altres determinacions complementàries en casos dubtosos: l'estudi genètic HLA-DQ2 i HLA-DQ8, l'estudi de subpoblacions limfocitàries intraepiteliales (augment de limfòcits T que expressen TCR gamma/delta) o l'estudi de dipòsits de transglutaminasa IgA subepiteliales.
- c) Resposta clínica (i histològica en casos amb serologia negativa) a la dieta sense gluten.

#### Causa més freqüent de diarrea per malabsorció

La causa més freqüent de diarrea per malabsorció és la malaltia celíaca. Per tant, en aquests pacients, l'aproximació inicial consistirà en una gastroscòpia amb biòpsia duodenal per a avaluar la presència d'atròfia vellositària.



Cap d'aquests criteris és suficient per al diagnòstic de malaltia celíaca de forma aïllada, pel que s'han proposat estratègies diagnòstiques basades en una puntuació, com la regla «4 de 5» (mínim de quatre factors dels cinc exposats a la taula 6).

Altres tipus d'enteropatia són molt menys freqüents. Malgrat que el context clínic ens pot orientar cap al diagnòstic (antecedents epidemiològics i/o familiars, antecedents de radioteràpia (per l'enteritis per radiació), trasplantament de moll d'ós (per la malaltia de l'empelt envers l'hoste) o la ingesta de fàrmacs (olmesartan), el diagnòstic final està basat en la biòpsia intestinal. A la taula 5 es detallen les principals causes d'enteropatia que poden ocasionar diarrea, i també el procés diagnòstic que cal seguir en situacions especials, com l'esprue tropical, la celiaquia refractària i la malaltia limfoproliferativa intestinal.

Altres malalties menys habituals, com l'a- o hipobetalipoproteïnèmia o la hipogammaglobulinèmia, poden ser causa de diarrea de diagnòstic a l'edat pediàtrica i rarament se sospiten aquestes últimes entitats per l'enteropatia que ocasionen, sinó pel context clínic i els resultats analítics (nivells baixos d'apoproteïna B, triglicèrids i colesterol en el primer cas, i hipogammaglobulinèmia amb absència de limfòcits B en el segon).

### Resum

En resum, els punts clau d'aquest apartat són els següents:

- La determinació d'anticossos antitransglutaminasa IgA és la prova d'elecció per al cribratge de malaltia celíaca en un pacient amb diarrea crònica.
- Si la serologia és negativa, se suggereix valorar la presència d'HLA-DQ2.5, i si fos positiu, fer biòpsies intestinals per a descartar malaltia celíaca.

Taula 5. Principals causes d'enteropatia que poden ocasionar diarrea i els mètodes diagnòstics

Entitat patològica	Troballes patològiques	Tincions especials/ Biologia molecular	Altres mètodes diagnòstics
Malaltia celíaca	Enteritis limfocítica a atròfia / Lesió no específica	Immunotinció CD3	Serologia (S, 85-99%; E, 91-100%) Estudi genètic (S, 93%; E, 77%) Estudi subpoblacions limfocitàries patró citomètric (S, 85%; E, 100%) Regla 4 de 5
Giardiasi	Presència de giardia / Lesió específica · Mucosa normal (53-96%) · Atròfia (3%) · Hiperplàsia nodular limfoide (35%) · Infiltrat eosinòfil (35%)	NO	Detecció del paràsit femta · Concentració amb Formalin-etil acetat (FEAC) · Visió directa d'ous o quists
Esprue tropical	Enteritis limfocítica a atròfia (>freqüència atròfia subtotal) / Lesió no específica	Immunotinció CD3	Resposta terapèutica a antibiòtics, àcid fòlic i vitamina B12, serologia celiaquia negativa, antecedent epidemiològic

Entitat patològica	Troballes patològiques	Tincions especials/ Biologia molecular	Altres mètodes diagnòstics
Enteropatia per fàrmacs Olmesartan	Enteritis limfocítica a atròfia / Lesió no específica	Immunotinció CD3	Serologia celíaca negativa. Estudi genètic. MC positiu 50-60%. Normalització mucosa amb la retirada del fàrmac
Malaltia de Whipple	Detecció macròfags	Immunotinció	Detecció de <i>T. Whipplei</i> en fluids
	Tinció PAS al voltant <i>T. whipplei</i> / Lesió específica	PCR específica <i>T. whipplei</i>	o altres teixits afectats (sinovial, LCR, femta, etc.)

Taula 6. Regla «4 de 5» per al diagnòstic de la malaltia celíaca, considerada com a patró d'or

- 1) Síntomes típics (com diarrea, retard de creixement, anèmia...)
- 2) Positivitat d'autoanticossos de classe A a títols elevats (potser IgG si déficit d'IgA)
- 3) Positivitat dels genotipus HLA-DQ2 i/o HLA-DQ8
- 4) Enteropatia a la biòpsia intestinal (inclou des de Marsh 1 —amb serologia positiva o associada a dipòsits subepitelials d'IgA— a Marsh 3)
- 5) Resposta clínica i serològica a la dieta sense gluten (resposta histològica en pacients seronegatius)

Modificat de Catassi i Fasano (Catassi i Fasano, 2010).

#### 4.2.2. Diarrea per sobrecreixement bacterià

La diarrea per sobrecreixement bacterià (SCB) és deguda a malabsorció de nutrients (greixos i hidrats de carboni).

En determinades condicions d'increment del pH, d'estasi o reducció de la velocitat del trànsit intestinal, el nombre de bacteris al budell prim proximal pot variar en qualitat i quantitat, fet que produeix canvis microambientals molt importants. La flora habitual de lactobacils, enterococs, grampositius i anaerobis facultatius pot ser substituïda per flora de tipus còlic (coliforms i anaerobis: *Bacteroides* i *Clostridium*). Conseqüentment es produeix un increment d'enzims, com colilamidases i proteases. Les primeres desconjuguen els àcids biliars, que són llavors fàcilment reabsorbits per difusió passiva al jejú proximal, fet que dificulta la formació de micelles, per la qual cosa es produeix malabsorció de greixos. Per una altra banda, l'augment de proteases redueix els enzims de la superfície vellositària, com les disacaridases, pel que es presenta malabsorció d'hidrats de carboni.

Cal que sospiteu SCB en qualsevol situació que pugui comportar una motilitat anormal, ja sigui per alteració estructural (estenosi o *by-pass*, fístules gastrojejúnocoliques o adherències) o funcional (pseudoobstrucció, enteropatia diabètica, enteropatia per radiació o fibrosi quística). Increments del pH a duodè

o al jejú proximal (tractament amb inhibidors de la bomba de protons, gastrectomia, gastritis atròfica) augmenten el risc de SCB per manca de la funció bacteriostàtica de l'àcid.

A la taula 7 es resumeixen les proves recomanades per a detectar sobrecreixement bacterià. El recompte quantitatiu de l'aspirat duodenal/jejunal es considera el patró or, però no es pot emprar de forma assistencial per la seva complexitat. El test de l'alè d'hidrogen té una molt pobre sensibilitat i especificitat. La prova de l'alè D-Xilosa C14 mostra una millor precisió diagnòstica, però es fa en pocs laboratoris i l'evidència disponible sobre la seva efectivitat és escassa.

Com que no hi ha cap prova excessivament fiable, en un pacient amb factors de predisposició per a SCP, en el qual s'han descartat de manera raonable altres causes de diarrea, podem fer un tractament de prova empíric amb antibiòtics via oral: amoxicil·lina-clavulànic 875-125 mg/8 h o metronidazol 500 mg/8 h o rifaximina 400 mg/8 h durant 7-10 dies. Si es produeix una resposta tindrem una alta probabilitat de SCB. Clàssicament, l'efecte de l'antibiòtic és transitori i haurem de fer tandes cícliques un cop al mes utilitzant cada vegada un antibiòtic diferent dels esmentats per a mantenir la resposta al tractament.

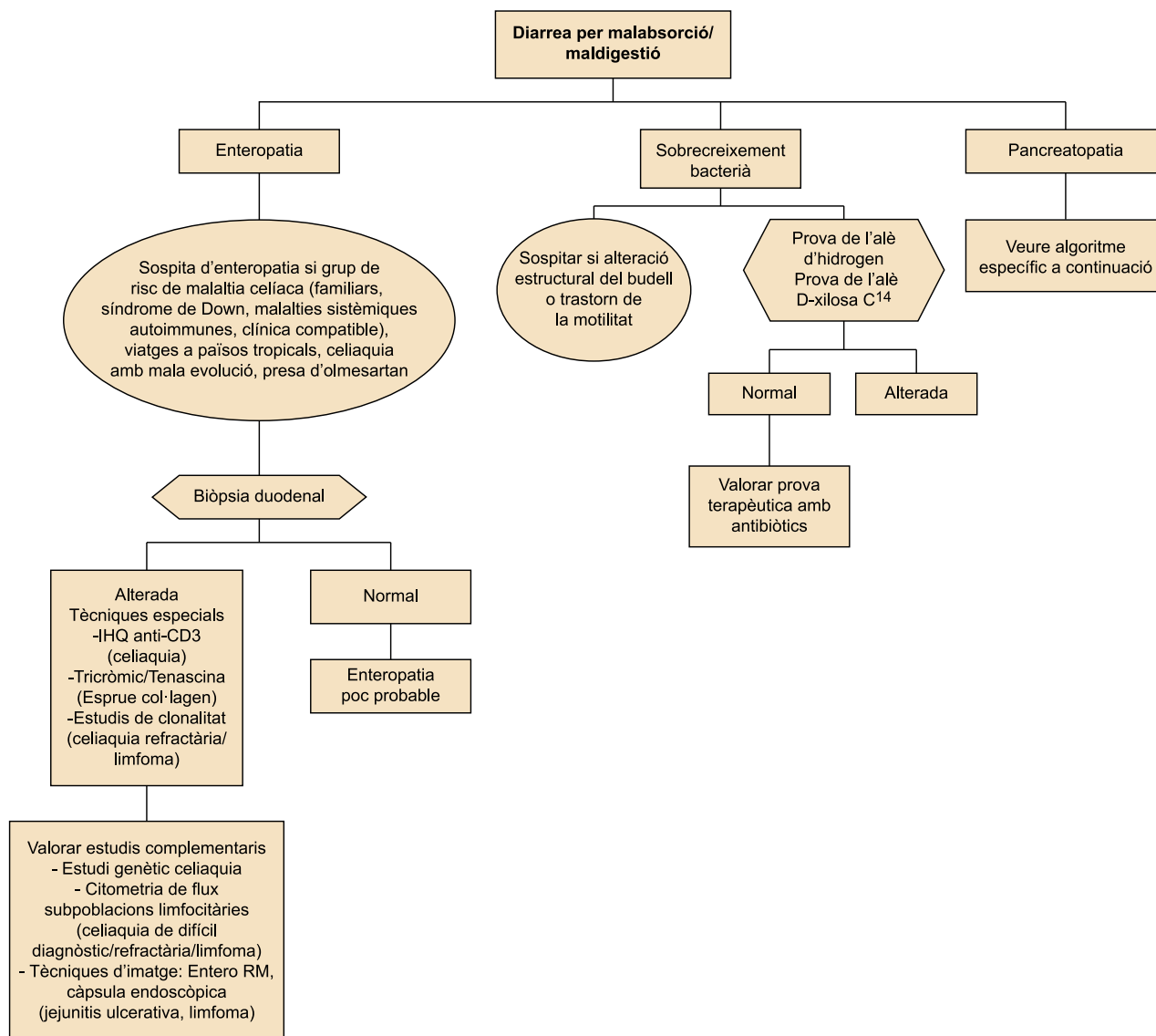
A la figura 4 es resumeix l'enfocament diagnòstic a l'enteropatia i el sobrecreixement bacterià.

Taula 7. Proves recomanades per a detectar el sobrecreixement bacterià

	<b>Tècnica</b>	<b>Precisió diagnòstica</b>
<b>Recompte quantitatiu de l'aspirat jejunal</b>	Tècnica complexa. Recollida de mostra en condicions especials per a anaerobis, evitant contaminació per bacteris de l'orofaringe i sembra ràpida per anaerobis i aerobis Sobrecreixement bacterià >105 UFC*/mL al jejú proximal. Falsos positius: recollida de la mostra a un diverticle. Falsos negatius: recollida mostra proximal a alteració estructural	«Patró or»
<b>Prova de l'alè d'hidrogen</b>	Administració 50 g de glucosa. Sobrecreixement bacterià: >20 ppm en la corba de l'aire espirat durant dues hores postadministració. Falsos negatius: flora no productora d'H <sub>2</sub> . Falsos positius: trànsit orocecal molt ràpid (per exemple, gastrectomia)	Sensibilitat 62,5% Especificitat 77,8%
<b>Prova de l'alè D-xilosa C14</b>	Administració d'1 g de C14 unit a D-xilosa. Sobrecreixement bacterià: de C14 en l'aire espirat. Menys falsos positius perquè la D-xilosa s'absorbeix en budell prim i no arriba al còlon	Sensibilitat Especificitat ~85-90%

\* UFC: Unitat formadora de colònies

Figura 4. Enfocament diagnòstic de la diarrea crònica per enteropatia i sobrecreixement bacterià



#### 4.2.3. Diarrea per pancreatopatia

La deficiència d'enzims pancreàtics resulta en malabsorció dels aliments ingerits (especialment greixos), el que provoca disminució de la consistència de la femta i augment del volum diari.

Es considera esteatorrea una eliminació de greix  $>7$  g/dia quan es fa una dieta que aporta 100 grams de greix al dia (coeficient d'absorció de greix  $<93\%$ ).

L'esteatorrea de causa pancreàtica només es produeix quan la reserva funcional del pàncrees està greument reduïda. Una esteatorrea moderada pot no associar-se a diarrea.

La diarrea secundària a malaltia pancreàtica primària no sol ser voluminosa, gairebé mai és aquosa (pot ser oliosa) i es redueix amb el dejuni. Si no hi ha càncer afegit, característicament els malalts tenen gana.

La insuficiència pancreàtica pot ser primària (deguda a malaltia pancreàtica) o secundària. En aquest últim cas, la falta de nivells òptims d'enzims tan sols és parcialment responsable de la diarrea. Tot i així, l'administració d'enzims pot millorar els símptomes, com en casos de gastrectomia, diabetis mellitus i càncer de pàncrees. La taula 8 detalla les causes d'insuficiència pancreàtica, i la figura 5 l'algoritme diagnòstic. La causa primària més freqüent és la pancreatitis crònica, seguida de la fibrosi quística i del càncer de pàncrees.

A l'estudi de diarrea crònica, la determinació d'elastasa fecal en mostres no aquoses d'excrements és la prova d'elecció per a avaluar insuficiència pancreàtica exocrina. L'estudi amb triglicèrids marcats pot ser una alternativa en centres que tinguin aquesta prova validada.

S'han descrit més de vint proves per a avaluar la insuficiència pancreàtica, però cap és del tot satisfactòria en la pràctica clínica. A més, no serveixen per a diagnosticar pancreatitis crònica, només si hi ha maldigestió. D'entre elles, destaquen com a més freqüents:

1) La determinació de la concentració d'elastasa pancreàtica fecal és la prova més utilitzada. Es determina la concentració d'elastasa pancreàtica humana (no l'activitat enzimàtica) en femta. És una prova senzilla, econòmica i reproducible, però de molt baixa sensibilitat. La seva determinació en femta líquida ocasiona falsos positius. Considerem normals nivells superiors a 200 µg/g de femta, mentre que nivells <100 indiquen insuficiència pancreàtica greu. Valors entre 100 i 200 són indicatius de possible pancreatopatia, però s'han d'avaluar en el context general del pacient.

2) Prova d'alè amb triglicèrids marcats amb C<sup>13</sup>. S'analitza la concentració de C<sup>13</sup> en l'aire exhalat després de la ingesta de triglicèrids marcats isotòpicament. La seva sensibilitat és del 89% i la seva especificitat del 81% per al diagnòstic d'esteatorrea pancreàtica. La presència de sobrecreixement bacterià pot donar falsos negatius, particularment en pacients amb pancreatectomia. Altres factors que falsegen els resultats són una dieta prèvia amb nutrients rics en C<sup>13</sup>, buidament gàstric anormal, l'exercici físic i la producció basal de CO<sub>2</sub>. Els seus inconvenients són la longitud de la prova (de sis a vuit hores), el fet de no poder menjar res ni fer exercici, i la necessitat de personal especialitzat.

3) Greix total en femta i coeficient d'absorció de greix. La quantificació del greix en femta és un bon paràmetre d'insuficiència exocrina quan ja sabem que hi ha lesió parenquimatosa pancreàtica. Es mesura el greix total en femta durant setanta-dues hores, i el malalt fa una dieta de 100 grams de greix/dia

des dels dos dies previs a l'inici de la recollida. Un greix fecal >7 g/dia denota esteatorrea (coeficient d'absorció de greix <93%). Tot i que és la prova de referència per al diagnòstic d'esteatorrea, no és específica de pancreatopatia.

4) La presència d'alteracions morfològiques del pàncrees en proves d'imatge ens pot indicar el diagnòstic de pancreatopatia, i que la causa de la diarrea podria ser una insuficiència pancreàtica exocrina. En aquest cas, el TC pancreàtic és una prova molt poc sensible: la presència d'atròfia del parènquima, calcificacions extenses i dilatació del conducte de Wirsung són altament suggestives de pancreatitis crònica, però només apareixen en malalties molt avançades. L'ecoendoscòpia permet un estudi molt més detallat del parènquima, i la presa de biòpsia per a descartar pancreatitis crònica o malalties més rares com la pancreatitis autoimmune ha de ser la prova d'elecció en un futur propè.

5) En casos de diagnòstic no concloent pot estar indicat fer una prova terapèutica amb enzims pancreàtics. És útil com a element confirmatori. Utilitzarem com a dosi inicial 25.000 UI de lipasa per als petits àpats i 50.000 amb els àpats grans (associats a dosi d'inhibidors de la bomba de protons).

### Resum

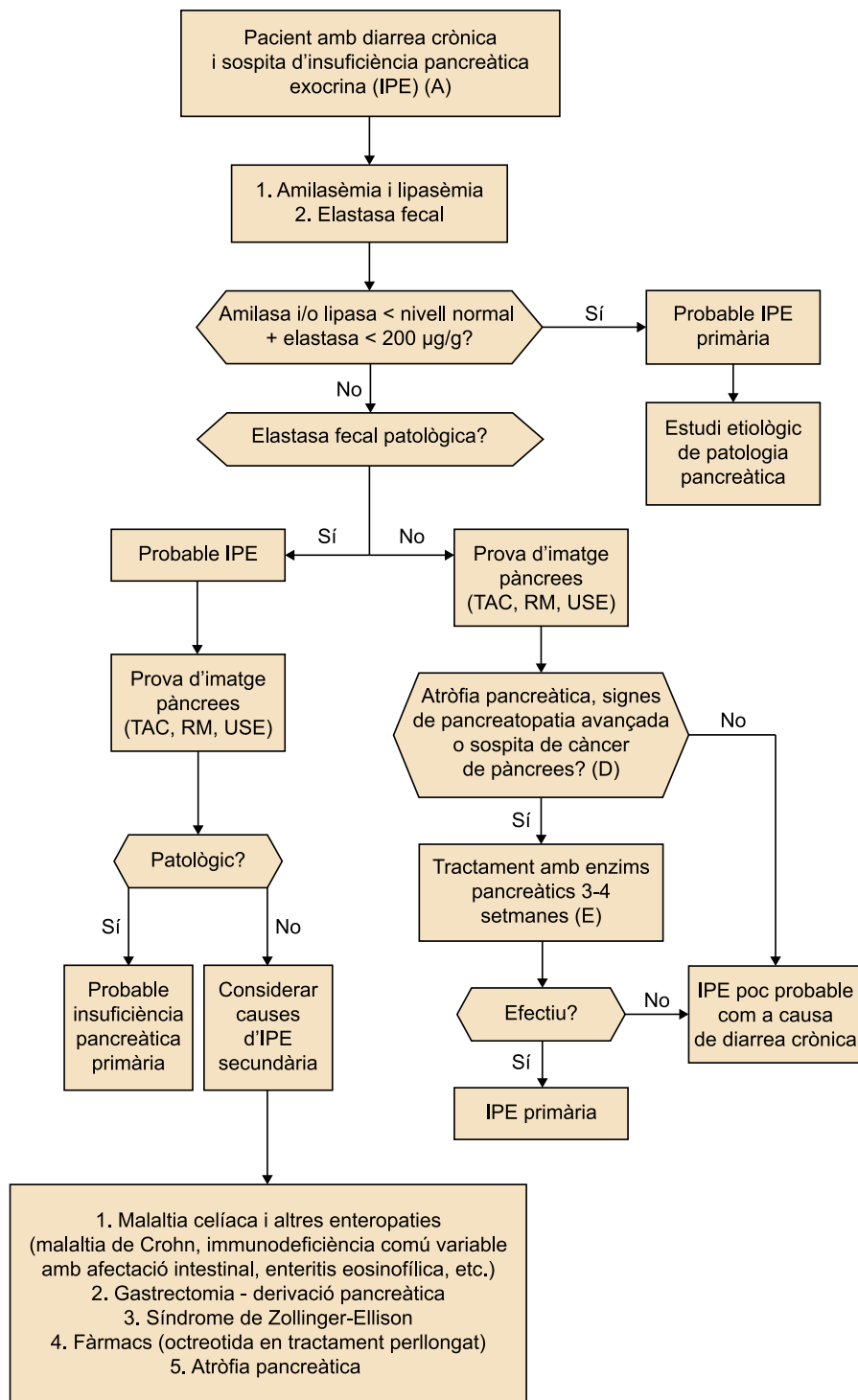
En resum, els punts clau d'aquest apartat són els següents:

- En l'estudi de diarrea crònica la determinació d'elastasa fecal en mostres no aquoses d'excrements hauria de ser la prova d'elecció per a avaluar insuficiència pancreàtica exocrina. L'estudi amb triglicèrids marcats pot ser una alternativa en centres que tinguin aquesta prova validada.
- Si els resultats del primer punt són indeterminats, la presència d'alteracions morfològiques del pàncrees en proves d'imatge ens pot indicar la possibilitat d'insuficiència pancreàtica exocrina.
- En casos de diagnòstic no concloent pot estar indicat fer una prova terapèutica amb enzims pancreàtics.

Taula 8. Causes d'insuficiència pancreàtica exocrina

Causes primàries
<ul style="list-style-type: none"> <li>· Pancreatitis crònica</li> <li>· Fibrosi quística</li> <li>· Càncer de pàncrees</li> <li>· Pancreatitis aguda (generalment de forma temporal)</li> <li>· Obstrucció ductal (inclosos ampul·loma, quists i TPMI)</li> <li>· Pancreatectomia</li> <li>· Atròfia pancreàtica senil, atròfia adquirida (malnutrició severa persistent) o congènita (síndrome de Shwachman-Diamond, Johanson-Blizzar, lipomatosi pancreàtica, agenèsia pàncrees dorsal, diabetis tipus I d'inici tardà)</li> </ul>
Causes secundàries
<ul style="list-style-type: none"> <li>· Malaltia celíaca i altres enteropaties (malaltia de Crohn, immunodeficiència comuna variable amb afectació intestinal, enteritis eosinofílica, etc.)</li> <li>· Gastrectomia, derivació pancreàtica, cirurgia bariàtrica</li> <li>· Síndrome de Zollinger-Ellison</li> <li>· Fàrmacs (octreòtide en tractament perllongat)</li> </ul>

Figura 5. Algorisme diagnòstic de la diarrea crònica per insuficiència pancreàtica exocrina



**A. Sospita marcada:** Pacient amb enlisme i tabaquisme important, antecedents de pancreatitis aguda o recurrent, dolor abdominal crònic de tipus pancreàtic, sospita de mutació de gen de la fibrosi quística (bronquiectàsies, esterilitat masculina, familiars amb fibrosi quística), sospita o diagnòstic de càncer de pàncrees, resecció pancreàtica prèvia. **B. Sospita menor:** Tabaquisme aïllat, diabetis mellitus, gastrectomia, edat avançada, millora de la diarrea amb el dejuni, absència d'anorèxia. L'elastasa fecal s'ha de determinar en una mostra de femta sòlida. Mostres líquides poden donar falsos nivells baixos d'elastasa.

### 4.3. Diarrea aquosa sense sang de característiques orgàniques

Es tracta de pacients amb diarrea crònica aquosa sense sang i que tenen característiques clíniques i analítiques (fonamentalment, diselectrolitèmia, insuficiència renal, acidosi metabòlica) d'organicitat segons la taula 2. Les causes es resumeixen a la figura 6. Són diarrees secretores que es caracteritzen per diar-

rea líquida de gran volum, sovint >1 litre per dia, per persistència de la diarrea després del dejuni, i perquè en l'anàlisi de l'aigua fecal, l'osmolaritat mesurada és idèntica a la calculada a partir dels electròlits presents.

Aquest tipus de diarrea és en la que és indispensable mesurar el volum de femta de vint-i-quatre hores.

Dins dels agents que produeixen secreció i poden causar diarrea crònica, trobem una sèrie d'hormones i substàncies produïdes per tumors neuroendocrins. No obstant això, aquests tumors són causes excepcionalment rares de diarrea crònica aquosa secretora, amb una prevalença entre 1 per 5.000 a 1 per 500.000 pacients amb diarrea crònica, depenent del tipus de tumor. Per això, el valor predictiu positiu de la determinació d'un panell de pèptids sèrics pel cribratge d'un tumor neuroendocrí en pacients amb diarrea crònica aquosa és inferior a l'1%, per la qual cosa no se'n recomana la utilització rutinària. Només quedaria justificada en aquells pacients amb diarrea crònica i símptomes o signes consistents amb una síndrome tumoral (Taula 9) o amb evidència d'un tumor neuroendocrí en una prova d'imatge (TC, RM, USE, Octreoscan).

Alguns pacients presenten diarrea crònica aquosa per abús de laxants, que pot ser de gran volum, o no, depenent de la dosi ingerida, i a vegades «milloren» amb el dejuni. Aquests casos hauríem de sospitar-los en les següents situacions:

- a) Pacients bulímics (en general, dones joves o adolescents preocupades pel pes corporal o amb trastorns d'alimentació reconeguts).
- b) pacients que busquen un benefici secundari (econòmic, manipulació familiar).
- c) Síndrome de Münchhausen (pacients amb necessitat psicològica de ser un repte diagnòstic).
- d) Síndrome de Polle (síndrome de Münchhausen per poders: nens o adults dependents als quals un cuidador administra laxants per aconseguir un benefici propi).

En cas de diarrea crònica secretora associada a hipopotassèmia i alcalosi metabòlica hauríem de sospitar la possibilitat d'adenomes vellosos de grans dimensions.

La troballa de melanosi *coli* a la colonoscòpia suggereix la presa habitual de laxants antraquinònics com senna i closca sagrada. La troballa de pseudomel·lanosi *coli* en l'estudi histològic de les biòpsies d'un còlon macroscòpicament normal és inespecífica i no s'ha de considerar com un marcador d'abús de laxants, ja que s'ha descrit associada també al consum d'altres fàrmacs. L'abús de laxants a base de sals de magnesi o de fosfats i sulfats la podem detectar per l'anàlisi d'electròlits i del gap osmòtic en aigua fecal. El gap



osmòtic normal en la femta, que és la diferència entre l'osmolaritat de la femta (290 mOsm) i dues vegades les concentracions de  $\text{Na}^{++}$  i  $\text{K}^{+}$  a l'aigua fecal, és de 50 a 125. A les diarrees secretores el gap osmòtic és menor de 50, mentre que en les diarrees osmòtiques és  $>125$ . Els pacients amb diarrea induïda per  $\text{Mg}_2^{++}$  presenten un gap osmòtic elevat i nivells de  $\text{Mg}_2^{++}$  fecal  $>50$  mmol/l. Les diarrees induïdes per anions sòdics ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{Na}_2\text{PO}_4$ ) imiten una diarrea secretora que pot diagnosticar determinant la concentració de  $\text{Cl}^{-}$  en l'aigua fecal, que es troba disminuïda (en general,  $<20$  mmol/l).

La diarrea factícia també es pot fingir afegint aigua o orina a les mostres de femta, el que pot detectar-se mesurant l'osmolalitat fecal, que estarà disminuïda ( $<250$  mOsm) si hi ha contaminació amb orina hipotònica o aigua, o augmentada ( $>375$  mOsm) si hi ha contaminació amb orina concentrada. En casos altament sospitosos poden ser necessaris mètodes espectrofotomètrics o cromatogràfics per a determinar la presència de laxants en mostres de femta o orina.

### Resum

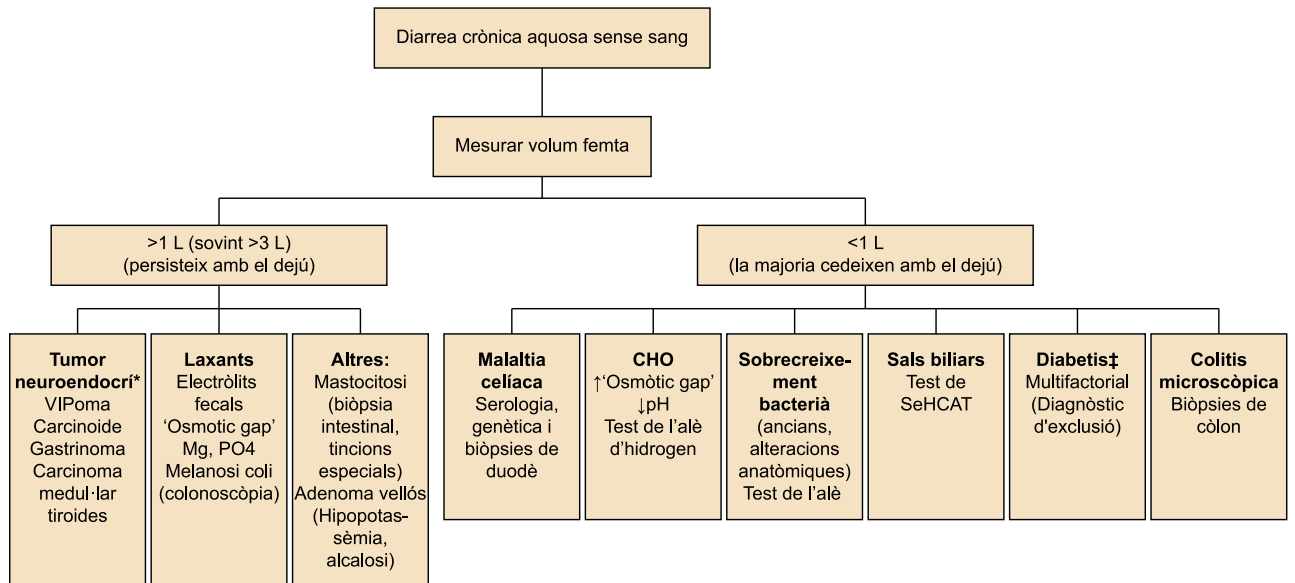
En resum, els punts clau d'aquest apartat són els següents:

- Davant d'un pacient amb diarrea crònica aquosa de gran volum, cal pensar en la possibilitat d'abús de laxants.
- La troballa de pseudomel·lanosi *coli* en l'estudi histològic de les biòpsies d'un còlon macroscòpicament normal és inespecífica i no s'ha de considerar com un marcador d'abús de laxants, ja que s'ha descrit associada també al consum d'altres fàrmacs.
- Calcular el gap osmòtic fecal pot ser d'ajuda en el diagnòstic de les diarrees cròniques aquoses de gran volum.

Taula 9. Tumors neuroendocrins productors de diarrea crònica i els seus marcadors

Tumor	Síntomes típics	Marcador tumoral
Gastrinoma	Síndrome de Zollinger-Ellison: úlcera pèptica, diarrea, esteatorrea	Gastrina
VIPoma	Síndrome de Verner-Morrison: diarrea ( $>3$ l/dia)	VIP
Carcinoma medul·lar de tiroïdes	Massa tiroïdal	Calcitonina, prostaglandines
Carcinoide	<i>Flushing</i> , broncospasme, valvulopatia dreta	Serotonina, cinines
Somatostinoma	Diabetis mellitus, litiasi biliar, esteatorrea	Somatostatina
Glucagonoma	Erupció cutània (eritema migratori necrosant), diabetis	Glucagó
Mastocitosi	<i>Flushing</i> , urticària pigmentosa, dolor abdominal, vòmits	Histamina

Figura 6. Enfocament diagnòstic de la diarrea crònica aquosa sense sang



## 5. Diarrea crònica aquosa de característiques funcionals

Es defineix la diarrea crònica funcional com la presència de deposicions toves o líquides de forma contínua o recurrent, que es presenten des de fa més de quatre setmanes sense una causa orgànica aparent. Si a més els símptomes es presenten des de fa almenys sis mesos i en més del 75% de les deposicions en els últims tres mesos, es pot establir el diagnòstic de diarrea funcional atenent els criteris diagnòstics dels trastorns funcionals digestius de Roma IV (Lacy i altres, *Gastroenterol*, 2016). Segons aquests mateixos criteris, si la diarrea s'acompanya de dolor abdominal, que millora o s'associa amb les femtes diarreiques, es pot establir el diagnòstic de la síndrome de l'intestí irritable.

La diarrea funcional pot afectar aproximadament el 5% de la població general, i el seu diagnòstic diferencial ha d'establir-se amb múltiples patologies que poden provocar diarrea crònica (Taula 10). En pacients joves, sense símptomes o signes d'alarma, amb exploració física normal i amb diarrea lleu, sense símptomes nocturns i amb escàs impacte en les activitats quotidianes dels pacients, seria suficient realitzar una analítica general que inclogui serologia per malaltia celíaca i una determinació de paràsits en femta. En aquest pacient es pot iniciar un tractament empíric amb antidiarreics (loperamida o racecadotril). Si els símptomes són persistents malgrat el tractament empíric, incapacitants o alteren significativament la qualitat de vida dels pacients, és necessari realitzar altres exploracions per a descartar causes orgàniques que poden simular una diarrea funcional (Taula 11).

Taula 10. Diagnòstic diferencial de la diarrea funcional

---

Diarrea induïda per fàrmacs  
 Malabsorció de sucres  
 - Lactosa  
 - Fructosa-sorbitol  
 Malabsorció d'àcids biliars  
 Colitis microscòpica  
 Malaltia celíaca  
 Giardiasi  
 Sobrecreixement bacterià  
 Insuficiència pancreàtica exocrina  
 Malaltia inflamatòria intestinal

---

Taula 11. Exploracions recomanades en el maneig del pacient amb sospita de diarrea funcional

Situació clínica	Exploracions
Tot pacient amb diarrea crònica	Analítica de sang bàsica amb serologia de malaltia celíaca Paràsits a la femta
Diarrea amb meteorisme i flatulència	Prova de l'alè d'hidrogen o metà amb lactosa Prova de l'alè d'hidrogen o metà amb fructosa-sorbitol Prova de l'alè d'hidrogen o metà amb glucosa

Situació clínica	Exploracions
Diarrea amb símptomes nocturns	Calprotectina fecal
Diarrea en pacient de més de cinquanta anys	Colonoscòpia total (amb biòpsies múltiples)
Diarrea en pacient amb antecedents familiars de càncer de còlon	Aplicar el protocol de prevenció de càncer de còlon, prenent múltiples biòpsies al còlon (si és macroscòpicament normal)
Diarrea en pacient amb antecedents familiars de malaltia inflamatòria intestinal	Calprotectina fecal
Diarrea en pacient amb antecedents familiars de malaltia celíaca	Estudi genètic de malaltia celíaca; si positiu: gastroscòpia amb biòpsies duodenals
Diarrea persistent que no respon al tractament empíric	Estudi genètic de malaltia celíaca Gastroscòpia amb biòpsies esglaonades Colonoscòpia total amb biòpsies múltiples Test de SeHCAT Elastasa fecal

### 5.1. Colitis microscòpica

Colitis microscòpica (CM) és un terme genèric que inclou dues entitats principals: colitis col·làgena (CC) i colitis limfocítica (CL). Descriu una forma de malaltia inflamatòria intestinal amb curs crònic i recidivant caracteritzada per la tríada: a) diarrea aquosa sense sang, crònica o intermitent; b) mucosa colònica en la colonoscòpia macroscòpicament normal o gairebé normal, i c) troballes histopatològiques característiques (Taula 12). En aquestes entitats la clínica és, en general, superposable a una diarrea funcional o una síndrome d'intestí irritable, i l'anàlítica general sol ser normal. Tant la CC com la CL s'han considerat malalties poc freqüents, i molts clínics i patòlegs estan poc familiaritzats amb aquest diagnòstic. En un estudi epidemiològic realitzat a Espanya, es va observar una incidència mitjana anual de CM de  $4,8/10^5$  habitants/any. Encara que poden presentar-se en persones joves, el pic d'incidència l'observem en dones de seixanta anys o més, en les quals la incidència és superior a la de la malaltia de Crohn i la colitis ulcerosa. En aquestes franges d'edat, la CM és un diagnòstic freqüent i hauria de ser considerada com una de les primeres opcions en el diagnòstic diferencial d'una diarrea crònica aquosa sense sang.

La presa de biòpsies esglaonades d'un còlon macroscòpicament normal en tot pacient amb diarrea crònica aquosa sense sang és l'estàndard d'or per al diagnòstic de CC i CL. Es recomana prendre biòpsies d'almenys còlon dret, còlon transvers i còlon esquerre (dues mostres de cada segment) en pots separats. Aquesta pràctica rutinària permet diagnosticar CM entre un 8 i 16% dels pacients amb diarrea crònica aquosa sense sang remesos per a la pràctica d'una colonoscòpia, xifra que arriba al 17% en dones de cinquanta anys o més i el 23% en homes de setanta anys o més.

## Resum

En resum, els punts clau d'aquest apartat són els següents:

- La presa de biòpsies esglaonades d'un còlon macroscòpicament normal en tot pacient amb diarrea crònica aquosa sense sang és el patró d'or per al diagnòstic de CC i CL.
- Es recomana prendre biòpsies d'almenys còlon dret, còlon transvers i còlon esquerre (dues mostres de cada segment) en pots separats.

Taula 12. Criteris histopatològics diagnòstics de colitis microscòpica

### Colitis col·làgena

- Banda col·làgena subepitelial > 10 micres
- Nombre de limfòcits intraepitelials > 7 per 100 cèl·lules epitelials
- Lesió epitelial (despreniment, aplanament)
- Infiltrat inflamatori crònic de làmina pròpia

### Colitis limfocítica

- Nombre de limfòcits intraepitelials >20 per 100 cèl·lules epitelials
- Lesió epitelial (despreniment, aplanament)
- Infiltrat inflamatori crònic de làmina pròpia
- Banda col·làgena subepitelial <10 micres

## 5.2. Diarrea per àcids biliars

Els àcids biliars són sintetitzats al fetge, secretats per la bilis i alliberats a nivell duodenal, on faciliten l'absorció de les vitamines liposolubles i contribueixen a la digestió dels greixos. Posteriorment són reabsorbits en l'ili terminal i tornen al fetge mitjançant la circulació enterohepàtica. Menys del 5% arriben al còlon. Una elevada concentració d'àcids biliars en el còlon dona lloc a un augment del moviment d'aigua i electròlits a la llum intestinal i de la motilitat colònica, i es provoca la diarrea.

La clínica que trobarem serà una diarrea crònica aquosa i secretora que pot associar-se a dolor abdominal, distensió, urgència, incontinença, defecació nocturna i, poques vegades, esteatorrea.

La malabsorció d'àcids biliars (MAB) és una causa comuna i poc reconeguda de diarrea crònica. Entre el 20 i el 50% dels pacients amb diarrea crònica de característiques funcionals (diarrea funcional, síndrome de l'intestí irritable amb predomini de diarrea o alternant) presenten MAB.

Aquesta MAB en presència d'un ili estructuralment normal s'ha anomenat clàssicament tipus 2, primària o idiopàtica. En contraposició, la MAB associada a malaltia o resecció ileal es coneix com a tipus 1 o secundària. És molt prevalent en pacients amb malaltia de Crohn (30%) o enteritis ràdica (>50%), i gairebé constant després d'una resecció ileal (90%). La MAB també s'associa amb freqüència a la colitis microscòpica (10-60%), i és la principal causa de diarrea crònica postcolecistectomia. Finalment, s'ha descrit l'associació de MAB a una miscel·lània de trastorns com la cirurgia de l'ulcus pèptic, malaltia celíaca, pancreatitis crònica, diabetis mellitus, fibrosi quística i l'ús d'alguns fàrmacs (per exemple, AINE, colquicina o olsalacina). Quan es presenta al costat d'aquests trastorns, s'ha denominat MAB tipus 3 o secundària a trastorns gas-

trointestinals. S'ha observat també que la MAB és una causa comuna, i sovint subestimada, de símptomes gastrointestinals associats a tractaments oncològics.

El mètode diagnòstic més utilitzat a Europa (no disponible als Estats Units) és el test de <sup>75</sup>Se-homotaurocolat (SeHCAT). Aquest test valora, mitjançant gammagrafia, la retenció abdominal d'un àcid biliar marcat amb seleni (<sup>75</sup>Se-homotaurocolat) administrat per via oral. La seva precisió diagnòstica és elevada, i un valor alterat prediu una bona resposta als quelants d'àcids biliars. Els inconvenients són l'exposició a radiacions (equivalent a una radiografia de tòrax) i la necessitat d'utilitatge especialitzat.

La prova terapèutica amb quelants d'àcids biliars (colestiramina), encara que freqüentment utilitzada, es veu limitada per l'absència d'estudis que hagin valorat la seva precisió diagnòstica i la necessitat d'establir un diagnòstic definitiu en un trastorn que sovint requerirà un tractament a llarg termini. En cas de realitzar-la, seria recomanable que iniciu el tractament amb quelants d'àcids biliars a dosis baixes i progressives i monitoritzar la resposta.

### Resum

En resum, els punts clau d'aquest apartat són els següents:

- Es recomana avaluar la presència de MAB a pacients amb diarrea crònica de característiques funcionals (diarrea funcional, síndrome de l'intestí irritable amb predomini de diarrea), en malalties intestinals de localització ileal (malaltia de Crohn i enteritis ràdica) i en la colitis microscòpica.
- La presència de MAB és pràcticament universal en la diarrea crònica postcolecistectomia o després d'una resecció ileal, per la qual cosa en aquestes circumstàncies es pot recomanar el tractament empíric.
- La prova diagnòstica recomanable és el test de SeHCAT.
- Se suggereix utilitzar la prova diagnòstica amb colestiramina si no està disponible el test de SeHCAT.

### 5.3. Diarrea per malabsorció de sucres

La mala absorció d'hidrats de carboni pot ocasionar símptomes d'intolerància digestiva de tipus diarrea, dolor abdominal, nàusees i meteorisme. Sovint la diarrea no és el símptoma predominant i rarament es tracta d'una diarrea greu.

Els sucres més freqüentment implicats són la lactosa, la fructosa i el sorbitol. En una petita proporció de casos es tracta de malalties congènites rares que afecten les disacaridases (lactasa, sacarasa-isomaltasa, trehalasa, aldolasa B) o el transportador intestinal (per exemple, la malabsorció congènita de glucosa-galactosa per mutació en el gen SLC5A1). Els sucres no absorbits a l'intestí prim causen símptomes per un efecte osmòtic i per la seva fermentació per part de la microbiota colònica, que generen àcids grassos de cadena curta i gasos (hidrogen, metà, diòxid de carboni).

Atès que el pas dels hidrats de carboni pel tracte gastrointestinal és ràpid, els símptomes comencen poc després de la ingesta i poden persistir durant sis/nou hores. Típicament, el malalt no presenta molèsties si no ingereix l'hidrat de carboni responsable. La simptomatologia és molt inespecífica, i cal fer el diagnòstic diferencial amb altres patologies digestives.

La tècnica diagnòstica més utilitzada per a valorar la malabsorció de sucres és el test de l'alè d'H<sub>2</sub>. Aquesta prova es basa en l'increment d'H<sub>2</sub> en l'aire exhalat (>20 ppm) després de la ingesta del sucre investigat (per exemple, 50 grams de lactosa). Possibles falsos positius inclouen el sobrecreixement bacterià i el trànsit intestinal ràpid. El test pot desencadenar símptomes digestius però donar un resultat falsament negatiu en individus amb flora bacteriana no productora d'H<sub>2</sub> (15-20% de la població) o per un efecte nocebo (44% dels individus amb test de l'alè negatiu). En cas que aquesta prova no estigui disponible, es recomana provar l'exclusió dietètica del sucre sospitós (per exemple, durant tres o quatre setmanes).

### Resum

En resum, els punts clau d'aquest apartat són els següents:

- Hi ha una pobra correlació entre les manifestacions subjectives d'intolerància a la lactosa i l'existència de malabsorció de lactosa. Per tant, davant la sospita de diarrea secundària a un dèficit primari de lactasa recomanem confirmar el diagnòstic abans de restringir de per vida la ingesta de lactosa.
- La tècnica diagnòstica recomanada per a confirmar l'existència de malabsorció de sucres (lactosa, fructosa i/o sorbitol) és el test de l'alè amb H<sub>2</sub> després de sobrecàrrega oral del sucre sospitós.

## 5.4. Diarrea crònica secundària per trastorns de la motilitat intestinal

Les malalties neuromusculars de l'intestí (pseudoobstrucció crònica intestinal i dismotilitat entèrica) són entitats rares i són causes relativament poc freqüents de diarrea crònica, pel que el seu diagnòstic s'ha de plantejar quan s'han descartat altres causes més freqüents de diarrea crònica.

Les alteracions de la motilitat poden ser un factor etiopatogènic comú a diferents trastorns digestius en què el símptoma principal és la diarrea crònica. En aquests trastorns les alteracions de la motilitat són un factor coadjuvant més que el mecanisme fonamental de la producció de diarrea. Es pot produir per malaltia neuromuscular de l'intestí, que pot produir diarrea crònica per l'alteració motora pròpiament dita (per exemple, diabetis mellitus), o secundàriament a l'existència de sobrecreixement bacterià (per exemple, esclerodèrmia).

La malaltia neuromuscular de l'intestí es divideix en:

1) Malaltia neuromuscular primària. Es caracteritza per presentar:

- Síntomes crònics i recurrents de crisis suboclusives o distensió abdominal.
- Diarrea contínua o intermitent i associada a restrenyiment, que pot ser diürna i nocturna, amb pèrdua de pes i paràmetres analítics de malnutrició/malabsorció. Sol ser freqüent l'existència de sobrecreixement bacterià, i la diarrea pot millorar o desaparèixer quan el sobrecreixement està controlat.
- Haver descartat malalties estructurals mitjançant tècniques endoscòpiques i radiològiques (TC, trànsit, enterografia per RM). Aquestes exploracions solen ser normals o mostrar dilatació de nanses d'intestí prim.
- Pot haver-hi símptomes extraintestinals per afectació d'altres òrgans o sistemes (urològic, cardiovascular i sistema nerviós autònom més freqüentment).

2) Secundària a una malaltia general amb afectació intestinal:

- Malalties del col·lagen: esclerodèrmia, dermatomiositis, lupus eritematós sistèmic.
- Alteracions endocrinometabòliques: diabetis mellitus, hipertiroidisme.
- Malalties neurològiques: neuropaties disautonòmiques, malaltia de MNGIE, malaltia de Parkinson.
- Malalties musculars: distròfies musculars, malaltia de Steinert.
- Malalties infiltratives: amiloïdosi.
- Postcirurgia gàstrica amb vagotomia.

La manometria intestinal pot ser útil per a diagnosticar un trastorn neuromuscular en un pacient amb episodis recurrents de diarrea i un context clínic adequat.

## 5.5. Diarrea crònica secundària a al·lèrgia alimentària

Les reaccions adverses a aliments inclouen dos grans subgrups:



a) Les al·lèrgies alimentàries, que són un subgrup de reaccions d'hipersensibilitat generades per mecanismes immunològics, dependents d'activació mastocitària IgE dependent o intervinguda per altres mecanismes immunològics, generalment hipersensibilitat tardana tipus IV.

b) Les intoleràncies alimentàries, que inclouen un variat grup de reaccions intervingudes per mecanismes no immunològics i dependents de defectes enzimàtics, de transport o de les propietats farmacològiques de certs components alimentaris. Les intoleràncies a sucres i la sensibilitat al gluten (malaltia celíaca) ja s'han esmentat en un apartat previ.

La prevalença d'al·lèrgia alimentària és més gran en la infància i disminueix amb l'edat; s'estima que quan s'apliquen els mètodes de confirmació diagnòstica acceptats, varia entre el 3,5% per la llet de vaca i fins al 0,5-1,3% per a la resta d'aliments comunament implicats (ou, fruits secs, cereals, fruites, peix i marisc).

El primer pas i més important en el diagnòstic de l'al·lèrgia alimentària i la seva diferenciació de les intoleràncies alimentàries és una història clínica i dietètica completa, tot fent èmfasi en els aliments ingerits pel pacient en les dues hores anteriors a l'inici de les manifestacions clíniques. Cal que tinguem en compte la tolerància prèvia i posterior de l'aliment implicat, atès que una bona tolerància posterior de l'aliment exclou un mecanisme IgE intervingut, excepte en els casos d'al·lèrgia a aliments potenciada/amplificada per cofactors (exercici, AINE, estrès o alcohol). Un cop confirmada la sospita clínica, s'hauria d'establir si la simptomatologia associada a l'aliment es deu a una reacció d'hipersensibilitat mediada per IgE.

### Resum

En resum, els punts clau d'aquest apartat són els següents:

- Es recomana realitzar una història clínica exhaustiva que ens permeti orientar si el procés diarreic s'associa a una reacció immunològica o es tracta d'altres mecanismes més propis de les intoleràncies alimentàries.
- Davant la sospita clínica d'al·lèrgia alimentària, es recomana consultar amb un al·lèrgic per a determinar IgE específiques i realitzar *skin-prick tests*, que són proves sensibles però poc específiques.
- La prova de provocació oral controlada amb placebo a doble cec es considera el patró d'or de les proves de diagnòstic. No obstant això, és poc pràctica, ja que consumeix molt de temps i recursos i pot induir anafilaxi.

## 5.6. Diarrea crònica induïda per fàrmacs

Múltiples medicacions poden ocasionar diarrea, i aquest símptoma és l'efecte secundari descrit amb més freqüència.

Els fàrmacs que més sovint s'associen amb diarrea crònica són, evidentment, els laxants consumits en excés.

Els mecanismes de la diarrea crònica induïda per fàrmacs són: diarrea osmòtica (com la lactulosa), diarrea secretora (com la colquicina), diarrea per augment de la motilitat (com la cisaprida o l'eritromicina), diarrea inflamatòria (com els AINEs) o l'esteatorrea (com l'ús perllongat de neomicina) (Philip i altres, *J Clin Gastroenterol*, 2017).

Les classes de medicaments que amb major freqüència poden precipitar diarrea són: antiàcids (sulfat de magnesi), antiarítmics, antibiòtics, antineoplàstics, antihipertensius, colquicina, colinèrgics, lactulosa, suplementes de magnesi i prostaglandines. La taula 13 enumera els fàrmacs que potencialment poden ocasionar diarrea crònica. Tot i que la diarrea sol presentar-se ràpidament després de l'inici (o en augmentar la dosi) de la medicació responsable, a vegades es produeix el símptoma després d'un tractament crònic amb un fàrmac amb dosis estables prèviament. Cal que tingueu en compte aquesta possibilitat diagnòstica per tal d'evitar la repetició de proves diagnòstiques innecessàries, com pot ser una colonoscòpia repetida múltiples vegades en l'estudi de la diarrea crònica.

En aquests pacients s'ha de recomanar sempre que sigui possible el canvi de medicació amb una alternativa que no causi diarrea.

### Resum

En resum, els punts clau d'aquest apartat són els següents:

- És important tenir en compte la possibilitat de la diarrea crònica induïda per fàrmacs, per tal d'evitar la realització de proves repetides en pacients que ja han estat estudiats prèviament.
- Heu de tenir en compte que la diarrea induïda per medicaments pot simular altres causes de diarrea i per diferents mecanismes patogènics.

Taula 13. Fàrmacs que potencialment poden ocasionar diarrea crònica

Antibiòtics i antivirals	Antiàcids i antisecretors - Magnesi - Anti-H <sub>2</sub> - Inhibidors de la bomba de protons	Prostaglandines i anàlegs - Misoprostol
Antineoplàstics - 5-fluoracilo - Irinotecan - Alemtuzumab - Capecitabina - Cisplatinum - Doxorubicina - Imatinib	Antiparkinsonians i altres fàrmacs neurològics. - Entacapone - Acetat de glatiramer - Riluzole - Tolcapone	Laxants osmòtics - Lactulosa - Lactitol - Sorbitol - Polietilenglicol - Fosfat de magnesi - Fosfat sòdic

### Diarrea per olmesartan

Cal conèixer la diarrea per olmesartan. Aquest fàrmac pot produir un quadre de diarrea aquosa greu, sovint amb deshidratació, que característicament cursa amb atrofia vellositària (pot ser la causa de tot l'espectre d'alteracions d'epiteli duodenal, indistingible de la cèliaquia) i que desapareix en suspendre el fàrmac.

Agents antiinflamatoris i antiartrítics - Antiinflamatoris no esteroïdals - Sals d'or - 5-aminosalicilats - Colquicina - Leflunomida - D-penicil·lamina	Antiplaquetaris - Dipiridamol - Ticlodipina - Clopidogrel	Laxants estimulants - Fenoltaleïna - Bisacodil - Oli de ricí - Antraquinones (àloe, clocaca, sen)
Antiadrenèrgics d'acció perifèrica - Fentolamina - Fenoxibenzamina - Metirosina - Tolazolina	Antiretrovirals	Quelants del fòsfor - Sevelàmer
Antiarrítmics - Quinidina - Digital	Bifosfonats - Alendronat - Etidronat	Progestàgens - Megestrol
Antiasmàtics - Aminofil·lina - Esteroides inhalats	Agents biològics - Interferó - Eritropoietina - Vacunes	Broncodilatadors - Teofil·lina
Antidepressius - ISRS	Diürètics - Amiloride	Pilocarpina
Antidiabètics - Acarbosa - Metformina - Repaglinida - Rosigilitazona - Sulfonilurees - Meglitinides	Hipolipemians - Colestiramina - Gemfibrozil - Estatines (Inhibidors de la HMG-CoA reductasa)	Talidomida
Extractes tiroïdes	Tretinoïna oral (ATRA)	Metalls pesants
Antiepilèptics - Lamotrigina - Tiagabina - Àcid valproïc	Inhibidors Acetilcolinesterasa - Donezepil - Galantamina - Tacrina	ñññ
Antiestrògens - Tamoxifè	Inhibidors de la fosfodiesterasa - Sildenafil	Vitamines i suplementes minerals
Antihipertensius - I-ECA - ARA-II - Betabloquejants - Hidralacina - Reserpina	Immunosupressors - Ciclosporina A - Micofenolatmofetil - Sirolimús - Tacrolimús	Productes d'herboristeria

### 5.7. Diarrea crònica induïda per drogues d'ús habitual: l'alcohol i el tabac

Davant d'un consum abusiu d'alcohol, cal que considereu si pot ser la causa de la diarrea crònica. La ingesta crònica de grans quantitats d'alcohol s'associa amb freqüència a la diarrea crònica per múltiples mecanismes, que no necessàriament impliquen l'existència d'hepatopatia o pancreatopatia associada, incloent-hi el trànsit intestinal ràpid, la malabsorció d'hidrats de carboni, lípids, proteïnes i vitamines en el duodè i jejú proximal, la inhibició de

l'absorció d'aigua i sodi en l'intestí proximal, les alteracions de la funció motora de l'intestí prim i còlon, les alteracions de la funció immune de la mucosa intestinal i el sobrecreixement bacterià.

Finalment, cal destacar que en grans consumidors de tabac ens podem trobar amb diarrea (o pseudodiarrea) per l'efecte estimulants del tabac sobre la motilitat intestinal.

## Abreviatures

**AINE** Antiinflamatoris no esteroidals.

**CC** Colitis col·làgena.

**CL** Colitis limfocítica.

**CM** Colitis microscòpica.

**CMV** Citomegalovirus.

**GLUT-5** Transportador facultatiu de glucosa 5.

**FODMAP** Oligosacàrids fermentables, disacàrids, monosacàrids i poliols.

**IBP** Inhibidors de la bomba de protons.

**Ig** Immunoglobulina.

**MAB** Malabsorció d'àcids biliars.

**MC** Malaltia celíaca.

**PCR** Proteïna C reactiva.

**RM** Ressonància magnètica.

**SCB** Sobrecreixement bacterià.

**SeHCAT** <sup>75</sup>Se-homotaurocolat.

**TC** Tomografia axial computada.

**TPMI** Tumor papil·lar mucós intraductal.

**USE** Ultrasonografia endoscòpica.

**VIP** Pèptid intestinal vasoactiu.

**VSG** Velocitat de sedimentació globular.

## Bibliografia

**Catassi, C.; Fassano, A.** (2010). «Celiac disease diagnosis: Simple rules are better than complicated algorithms». *Am J Med* (núm. 123, pàg. 691-693).

**Fernández-Bañares, F.; Esteve, M.; Salas, A. et al.** (2007). «Systematic evaluation of the causes of chronic watery diarrhea with functional characteristics». *Am J Gastroenterol* (núm. 102, pàg. 2520-2528).

**Fernández-Bañares, F.; Accarino, A.; Balboa, A. et al.** (2016). «Diarrea crònica: definició, classificació y diagnòstic». *Gastroenterol Hepatol* (núm. 39, pàg. 535-59).

**Lacy, B.; Mearin, F.; Chang, L.** (2016). «Boweldisorders». (Roma IV) *Gastroenterol* (núm. 150, pàg. 1393-1407).

**Philip, A.; Ahmed, N.; Pitchumoni** (2017). «Spectrum of Drug-induced chronic diarrhea». *J Clin Gastroenterol* (núm. 51, pàg. 111-117).

**Sandhu, D. K.; Surawicz, C.** (2012). «Update on chronic diarrhea: A run-through for the clinician». *Curr Gastroenterol Rep* (núm. 14, pàg. 421-427).

**Schiller, L. R.; Pardi, D. S.; Spiller, R. et al.** (2014). «Chronic diarrhea: Definition, classification, diagnosis». *J Gastroenterol Hepatol* (núm. 29, pàg. 6-25).

**Thomas, P. D.; Forbes, A.; Green, J. et al.** (2003). «Guidelines for the investigation of chronic diarrhea, 2nd Edition». *Gut* (núm. 52, supl. 5, vol. 1-15).