

Efectos de la diarrea sobre micronutrientes

Noel W. Solomons, M.D.¹; Manuel Ruz, Ph.D, MSc²

INTRODUCCION

Antes de comenzar una discusión sobre el tema de los efectos de la diarrea sobre micronutrientes esenciales y para permitir una cabal comprensión de los puntos a tratar, es necesario definir una serie de conceptos relativos a aspectos clínicos de la diarrea y nutrición.

Diarrea:

Diarrea puede ser definida como aguda cuando su duración es menor a 14 días, o persistente si el episodio se prolonga por más de 14 días. La diarrea puede ser clasificada también como sanguinolenta (disentérica), o acuosa (secretoria). En términos de su etiología, esta puede ser de origen:

- 1) infeccioso;
- 2) inflamatorio;
- 3) consecuencia de un desorden de la motilidad intestinal;
- 4) de origen funcional.

Para fines de esta presentación, el tipo de diarrea de mayor importancia lo constituye aquella de origen infeccioso.

Micronutrientes:

Se utiliza el término micronutriente para referirse a vitaminas y minerales, en contraste con el término macronutrientes el cual incluye proteínas y compuestos aportadores de energía (grasa, hidratos de carbono, alcohol).

1. Centro de Estudios en Sensoropatías, Senectud e Impedimentos y Alteraciones metabólicas (CeSSIAM), Hospital de Ojos y Oídos. Departamento de Nutrición, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Independencia 1027, Santiago, Chile
2. Departamento de Nutrición, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Independencia 1027, Santiago, Chile

En la actualidad se reconocen 13 sustancias como vitaminas y 14 minerales esenciales para la nutrición humana.

Mecanismos de deficiencia nutricional:

Se distinguen dos mecanismos de origen de deficiencias nutricionales: primaria y secundaria. La deficiencia nutricional resulta de un consumo inadecuado del nutriente de interés en la dieta. En el caso de diarrea, la deficiencia primaria podría ocurrir por:

- 1) pérdida del apetito.
- 2) disminución de la oferta de alimentos, ya sea por causas culturales como iatrogénicas.
- 3) disminución de la entrega de alimentos específicos que son buenas fuentes de determinados nutrientes, por razones similares a las anteriores.

La deficiencia nutricional secundaria (1) también conocida como deficiencia "condicionada" resulta, en el caso de diarrea, como consecuencia de:

- 1) malabsorción
- 2) pérdidas transintestinales
- 3) pérdidas catabólicas

Consecuencias de las deficiencias nutricionales:

Dentro del contexto específico de las consecuencias nutricionales de los cuadros de diarrea, es importante señalar que las secuelas de la depleción de nutrientes varían en un amplio rango que va desde la recuperación espontánea sin mayores efectos negativos, hasta mayor susceptibilidad a infecciones, retardo del crecimiento e incluso muerte.

IMPACTO NUTRICIONAL DE LA ENFERMEDAD DIARREICA: INFERENCIAS A PARTIR DE LAS OBSERVACIONES REPORTADAS

En general, dos tipos de metodologías han sido las de mayor utilidad en cuanto a determinar el impacto nutricional de los cuadros de diarrea. Estas son:

- 1) estudios de balance metabólico.
- 2) evaluación del estado nutricional.

Balance metabólico

En este tipo de estudios, se determina acuciosamente y bajo estrictas condiciones metabólicas, tanto la ingesta neta de un determinado nutriente a partir de la dieta, como también la cantidad que es excretada. Cuando las pérdidas son mayores que los ingresos, se puede inferir que eventualmente podría haber ocurrido un estado de depleción. El hecho de la presencia de un balance negativo, per se, no significa necesariamente que el paciente está en inminente riesgo de depleción nutricional.

La ocurrencia de balances negativos, sin embargo, otorga validez a la suposición de que una determinada deficiencia nutricional puede estar asociada con un cuadro clínico específico.

Estado nutricional

El árbitro más confiable en términos de efectos en el estado nutricional, es la determinación de indicadores confiables (directos o indirectos). Como se observa en la Figura, en el desarrollo de una deficiencia nutricional ocurre una secuencia específica de alteraciones. En primer lugar, se producen cambios funcionales que están relacionados con el rol del nutriente en el metabolismo, o son respuesta del organismo frente a alteraciones en los compartimientos de depósito. Estos procesos pueden ser detectados mediante el empleo de indicadores funcionales del estado de nutrición (2,3). El siguiente estadio es la disminución de la concentración de nutrientes en determinados tejidos. fluidos de transporte, o en los sitios de depósito. En esta etapa resultan útiles los indicadores bioquímicos tales como la determinación de los niveles de los nutrientes en la circulación o en tejidos específicos como cabello, uñas, células sanguíneas, etc.

También son de utilidad los niveles de los nutrientes o sus metabolitos en orina. Es sólo después de un largo período de depleción, que las manifestaciones clínicas propias se harán evidentes.

Michael Golden (4) ha realizado interesantes acercamientos conceptuales en cuanto a la definición y una mejor comprensión de las consecuencias de la desnutrición. Este autor identifica dos distintas clases de deficiencias nutricionales: deficiencia TIPO I y deficiencia TIPO II. En deficiencia TIPO I, la restricción del nutriente aunque permite la continuación del crecimiento, tiene como

consecuencia una desaturación tisular de ese nutriente. En deficiencia TIPO II, en cambio, la restricción del nutriente causa retardo en el crecimiento sin una simultánea desaturación tisular. Como consecuencia, en deficiencias del TIPO II, el uso de medidas bioquímicas es relativamente inútil.

CONSIDERACIONES TEORICAS ACERCA DE LA DEPLECION DE MICRONUTRIENTES EN LA ENFERMEDAD DIARREICA

¿Qué nutrientes serían los con mayores probabilidades de sufrir una depleción, al punto de que efectivamente se provoque un estado de franca deficiencia durante un episodio de diarrea?

El conocimiento de las características de almacenamiento y de la magnitud del contenido corporal de los nutrientes, permite la elaboración de un modelo predictivo par identificar la mayor o menor probabilidad de ser inducida una deficiencia durante episodios de diarrea.

Considerando solamente el mecanismo de deficiencia primaria (reducción de la ingesta), durante un período de 2-1 días (duración promedio de cuadros de diarrea persistente), se podría hacer la siguiente pregunta: Durante un período de 21 días de ingesta reducida de alimentos, cuales nutrientes podrían ser depletados aún cuando originalmente existían depósitos normales? En este grupo se incluirían: sodio, potasio, magnesio, cloro y fósforo.

Otra pregunta particularmente relevante es entonces:

Durante un período de 21 días de ingesta reducida de alimentos, ¿cuales nutrientes podrían ser depletados si originalmente éstos presentaban depósitos marginales? En este grupo se consideraría a: ácido fólico, tiamina, niacina, riboflavina, zinc, y litio como los candidatos con mayor probabilidad.

Adicionalmente se podrían incluir: vitamina C, cobre, manganeso, y vanadio.

Un número importante de nutrientes presentan una baja probabilidad de ser depletados en las condiciones señaladas con anterioridad, incluso si los depósitos presentan sólo niveles marginales. Las razones de esta mayor "protección" son variadas e incluyen: capacidad de síntesis por factores ambientales (vitamina D), fuentes endógenas (vitamina E, biotina), eficiencia en la conservación de los depósitos (vitamina A, vitamina E, vitamina B12), dificultad para que la deficiencia ocurra en humanos (ácidos pantoténico, selenio, cromo, molibdeno).

En diarreas del tipo disintéricas, donde existen pérdidas importantes de sangre, el hierro se convierte en un fuerte candidato de presentar depleción. Este riesgo es bastante más reducido en diarreas secretorias. Finalmente debe señalarse que frente a repetidos y frecuentes episodios de diarrea, cualquier nutriente podría estar a riesgo de depleción.

OBSERVACIONES ACERCA DE DEPLECIÓN DE MICRONUTRIENTES EN ENFERMEDAD DIARREICA.

En relación con las consideraciones teóricas mencionadas anteriormente, existen algunas observaciones de interés específicamente con respecto a electrolitos y minerales traza.

Depleción de electrolitos:

Estos nutrientes son los con mayor probabilidad de sufrir depleción durante cuadros de diarrea. En caso de cólera por ejemplo, se pueden llegar a secretar hasta 400 mL de fluido por hora. En estas secreciones se pierden cantidades apreciables de sodio, potasio, cloro y magnesio (5). Las consecuencias de esta pérdida masiva de electrolitos pueden llegar a ser fatales.

Es de interés notar sin embargo, que en términos de agentes etiológicos de diarrea secretorias en poblaciones Latinoamericanas, son mucho más prevalentes las diarreas provocadas por Rotavirus y E. coli enteropatógena. Si bien estos agentes inducen pérdidas de fluidos y electrolitos menores a lo observado en cólera, su magnitud absoluta es lo suficientemente alta como para provocar depleción de electrolitos, shock e incluso la muerte.

El caso particular de los minerales traza

Contrariamente a la abundante información respecto al efecto de los cuadros de diarrea sobre las pérdidas de electrolitos, la disponibilidad de datos sobre las consecuencias de la enfermedad diarreica sobre los minerales traza es bastante más reducida. Esta ha sido generada fundamentalmente en:

- 1) estudios de evaluación de indicadores de estado nutricional
- 2) mediciones directas en estudios de balance metabólico.

Estudios de evaluación del estado nutricional

Amador y colaboradores (6) reportaron niveles reducidos de zinc en cabello de niños con enfermedad celíaca no tratada. Rodríguez et al (7) estudiaron niños con diarrea persistente. En éstos, los niveles de zinc y cobre, tanto en plasma como en cabello, se encontraron significativamente disminuidos.

Estudios de balance metabólico

En la literatura sólo existen dos estudios en los que se han utilizado, ya sea la técnica clásica de balance o la medición directa de pérdida endógenas de minerales traza en niños con diarrea secretoria.

El estudio de Castillo y cols (8) fue conducido en niños con diarrea mientras eran rehidratados con soluciones i.v., encontrándose que tanto el balance de zinc como de cobre era negativo. Ruz y Solomons (9,10) evaluaron las pérdidas endógenas de zinc, cobre y hierro en niños con diarrea aguda y rehidratados oralmente. Las pérdidas de estos tres

nutrientes resultaron ser muy superiores a lo esperado en condiciones de no enfermedad. Por ejemplo, en el caso de zinc, las pérdidas endógenas observadas (proyectadas a un período de 24 hr) representan 240% de la cantidad total de zinc que necesita ser absorbida por día.

EL DISEÑO EXPERIMENTAL IDEAL PARA EL ESTUDIO DE LAS CONSECUENCIAS NUTRICIONALES DE LA ENFERMEDAD DIARREICA

Diseño Epidemiológico Básico:

El diseño ideal para estudiar las consecuencias nutricionales de la diarrea debería tener algunas de las siguientes características: Debería ser un estudio longitudinal de niños a riesgo de presentar diarrea. Los individuos deberían ser seguidos y controlados desde una edad temprana y durante el destete. Periódicamente y en forma rutinaria deberían realizarse determinaciones de ingesta del nutriente de interés como evaluación antropométrica del estado nutricional.

Las dos variables de mayor interés son:

- 1) estado nutricional en relación al nutriente de interés. Idealmente debería utilizarse al menos uno o más índices funcionales
- 2) balance metabólico respecto al nutriente de interés, es decir, la determinación de ingesta y excreción de ese nutriente. Ambas variables deberían ser medidas tanto cuando el niño está sano como cuando presenta un cuadro de diarrea.

Para permitir comparaciones en forma adecuada es importante contar con alguna experiencia previa en relación con la naturaleza de las variables, esto facilitaría el cálculo apropiado del tamaño de muestra. Es necesario además, determinar el número de repeticiones que serían requeridas.

Finalmente, antes de iniciar la fase experimental del estudio, es crucial conocer el poder estadístico que permite el diseño.

Dentro de las variables que deberían usarse para controlar y ajustar ciertos análisis estadísticos, se encontrarían:

- 1) estado nutricional inicial
- 2) masa corporal y composición corporal
- 3) ingesta habitual del nutriente de interés
- 4) agentes patógenos causales de los cuadros de diarrea observados.

Las comparaciones y contrastes a ser realizados, para permitir la adecuada descripción del impacto nutricional de la diarrea, deberían ser tanto de naturaleza inter como intra individual. Las comparaciones interindividual incluiría el estado nutricional respecto al nutriente de interés entre los sujetos con la más alta incidencia o intensidad de diarrea, comparado con aquellos con bajas incidencia o intensidad,

durante el período de observación. Debería realizarse también, una comparación similar en términos de los resultados de balance metabólico entre los dos extremos (individuos con alta vs aquellos con baja intensidad de diarrea).

Dentro de las comparaciones intraindividuales se cuenta el balance metabólico observado en los sujetos cuando están sanos vs durante períodos de diarrea. Otra variable importante es la evolución del estado nutricional en relación a los episodios de diarrea.

Diseño Epidemiológico para Deficiencias Nutricionales Tipo II

Cuando el nutriente de interés produce deficiencia del Tipo II, como es el caso de zinc y magnesio, es necesario hacer algunas modificaciones al protocolo antes desarrollado.

Seguirían siendo válidas sin embargo, las consideraciones respecto a: naturaleza (prospectiva), inicio del seguimiento a edad temprana, estrategia para la colección de datos antropométricos, dietéticos, morbilidad por diarrea, y utilización de muestras repetidas.

Los aspectos nuevos dentro del diseño incluyen la utilización de una suplementación con el nutriente en forma aleatoria y estratificada, además se considera el seguimiento del crecimiento diferencial como variable dependiente. Así, la primera aproximación para el análisis estadístico sería un método factorial en el cual el crecimiento es evaluado en función de alta o baja incidencia de diarrea, alta o baja prevalencia/intensidad de diarrea por una parte, y tratamiento (suplementado vs no suplementado) por otra. Lo que se esperaría observar sería que frente a determinados grados de incidencia o prevalencia, o intensidad de diarrea, el crecimiento debería estar menos afectado en el grupo recibiendo el nutriente.

Es necesario señalar dos puntos adicionales que son relevantes para el ajuste de los datos en los análisis finales, éstos son el sustitución dietética que suele acompañar intervenciones de esta naturaleza. Otra forma de evaluar la relación nutrición/diarrea, es comparando el grado de crecimiento ajustado por las características de la diarrea y magnitud de la ingesta del nutriente en estudio.

ALTERACIONES EN LA UTILIZACION DE NUTRIENTES EN DIARREA

En determinadas circunstancias puede no existir una depleción real de un determinado nutriente y sin embargo debido a interferencias a nivel de activación o utilización a nivel tisular, se puede producir lo que se denomina deficiencia nutricional aparente. Uno de los mecanismos involucrados en este fenómeno es la reacción de "fase aguda" que se produce frente a procesos infecciosos o inflamatorios. La reacción de fase aguda es más probable

que ocurra en diarreas de tipo masiva o disintérica, como son las provocadas por *Shigella* y *Entamoeba histolítica*. En éstas, la destrucción de tejidos provocará la respuesta inflamatoria con la correspondiente liberación de mediadores endógenos (monokinas) a partir de macrófagos y que inducen la respuesta de fase aguda. Se ha identificado que la interleukina 1 (IL-1), interleukina 6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral (TNF) son responsables por la redistribución de ciertos nutrientes desde la circulación.

Dentro de los micronutrientes afectados durante la respuesta de fase aguda se cuenta hierro, zinc, cobre y retinol (11, 12).

Hasta el momento no se conoce hasta que grado se afectan determinadas funciones metabólicas donde participan los nutrientes que sufren esta redistribución temporal.

JUSTIFICACIONES PARA REALIZAR MODIFICACIONES DIETETICAS EN ALGUNOS MICRONUTRIENTES DURANTE CUADROS DE DIARREA

Frente a la pregunta si se justifica la realización de algunas modificaciones dietéticas en cuadros de diarrea, es necesario considerar la respuesta desde varios ángulos. En teoría, se podría considerar que la reducción o la eliminación transitoria de un nutriente específico — hierro— sería de utilidad en cuanto a la prevención de cuadros diarreicos en niños pequeños. La evidencia presentada en este simposio por el Dr. O. Brunser, otorga cierta base para esta conjetura (13).

En el sentido opuesto, es decir, micronutrientes que podrían ser suplementados en la dieta, con la intención de ayudar a combatir la diarrea, nos encontramos con el hecho paradójico que el hierro también aparece dentro de los candidatos. Estudios recientes sugieren que la deficiencia de hierro es un factor que predispone al incremento de la morbilidad por diarrea en niños. De igual manera, la presencia de hipovitaminosis A se asocia con una susceptibilidad aumentada para la aparición de cuadros de diarrea (14). En casos de sarampión complicado con diarrea, la entrega de dosis altas de vitamina A tiene un efecto notable en términos de reducción de la mortalidad (15, 16). Teóricamente, el zinc, podría ser considerado como un nutriente que al ser suplementado en cuadros de diarrea persistente podría tener una acción positiva. Este mineral tiene un rol como "antiséptico" frente a organismos de la flora bacteriana bucal, por lo tanto podría especularse una acción similar con las bacterias de intestino. Por otra parte, la suplementación con zinc en niños malnutridos y en ancianos ha mostrado ser un factor de "inmunoregulación". Esto podría ser beneficioso en cuadros de diarrea en poblaciones con alto grado de malnutrición.

DIARREA COMO CONSECUENCIA DE DEFICIENCIAS NUTRICIONALES

Finalmente debe recordarse la reciprocidad de la relación micronutrientes:diarrea. En efecto, la deficiencia de ciertos micronutrientes puede provocar diarrea. Como se mencionó anteriormente, la hipovitaminosis A y la deficiencia de hierro incrementan la susceptibilidad a cuadros de diarrea. La deficiencia severa de zinc, ejemplificada por la entidad acrodermatitis enteropática, también produce diarrea, la que es una combinación de alteraciones funcionales además del factor infeccioso (17). La deficiencia extrema de niacina (pelagra) esta asociada con enteritis y colitis inflamatoria. La deficiencia de ácido fólico también produce diarrea por aplanamiento de la vellosidades de la mucosa intestinal.

CONCLUSIONES

El análisis de la información disponible acerca del impacto de la enfermedad diarreica sobre el estado de los micronutrientes esenciales indica que ésta es incompleta. En relación con los efectos de la diarrea sobre los electrolitos, la información es sólida y es sabido que en cuadros severos se produce un depleción importante de estos nutrientes y que puede tener hasta consecuencia fatales. También se conoce el gran impacto que tienen la diarreas disintéricas sobre el estado de hierro. Es en relación con los efectos de la diarrea —especialmente del tipo secretoria— sobre otros micronutrientes donde permanecen áreas que necesitan ser aclaradas. Los diseños experimentales requeridos para responder adecuadamente a las preguntas de interés tienen altas exigencias, existiendo hasta el momento escasos estudios cumpliendo estos estándares para el caso de ácido fólico, hierro, zinc y cobre.

REFERENCIAS

1. Keusch GT & NW Solomons. Microorganisms, malabsorption, diarrhea and desnutrition. En: *Advances in Human Nutrition*, Calabrese EJ & GH Scherr (eds). Park Forest, Illinois, Chem Orbital vol 2, p. 165-210, 1985.
2. Solomons NW & LH Allen. The functional assessment of nutritional status: principles, practices and potential. *Nutr Rev* 41: 33-50, 1983.
3. Chandra RK. Immunocompetence as a functional index of nutritional status. *Br Med Bull* 37: 89-94, 1981.
4. Golden MHN. The diagnosis of zinc deficiency. En: *Zinc in Human Biology*. Mills CF (ed). London, Springer-Verlag, p. 323-333, 1989.
5. Shils ME. Magnesium. En: *Modern nutrition in health and disease*, 7 th ed. Shils ME & VR Young (eds), Philadelphia, Lea and Febiger. p. 159-192, 1985.
6. Amador M, JR Molina, M Hermelo, A Gonzalez & M Valdes. Concentración de zinc en el pelo de niños con enfermedad celiaca no tratada, en recuperación. *Arch Latinoamer Nutr* 27: 49-60, 1977.
7. Rodriguez A, G Soto, S Torres, G Venegas & C Castillo-Duran. Zinc and copper in hair and plasma of children with chronic diarrhea. *Acta Paediatr Scand* 74: 770-774, 1985.
8. Castillo-Duran C, P Vial & R Uauy. Trace mineral balance during acute diarrhea in infants. *J Pediatr* 113: 452-457, 1988.
9. Ruz M & NW Solomons. Fecal excretion of endogenous zinc during oral rehydration therapy for acute diarrhea: nutritional implications. *Euro J Clin Nutr* (aceptado para su publicación).
10. Ruz M & NW Solomons. Mineral excretion during acute, dehydrating diarrhea treated with oral rehydration therapy. *Pediatr Res* 27: 170-175, 1990.
11. Beisel WG. Metabolic response to infection. *Ann Rev Med* 26: 9-20, 1975.
12. Koj A. The role of Interleukin-6 as the hepatocyte stimulant factor in the network of inflammatory cytokines. *Ann NY Acad Sci* 557: 1-8, 1989.
13. Brunser O. Estado nutricional y prácticas dietarias en la alimentación del infante como factores de riesgo en las enfermedades diarreicas. IX Congreso Latinoamericano de Nutrición, San Juan, Puerto Rico, Septiembre 22-26, 1991.
14. Sommer A, J Katz & I Tarwotjo. Increased risk of respiratory disease and diarrhoea in children with preexisting mild vitamin A deficiency. *Am J Clin Nutr* 40: 1090-1095, 1984.
15. Barclay AJG, A Foster & A Sommer. Vitamin A supplements and mortality related to measles: a randomized Clinical trial. *Br Med J* 294: 294-296, 1987.
16. Hussey GD & MA Klein. A randomized controlled trial of vitamin A in children with severe measles. *N Engl J Med* 323: 160-164, 1990.
17. Moynahan EJ. Acrodermatitis enterophatica: A Lethal inherited human zinc deficiency disorder. *Lancet* 2: 399-401, 1974.