



UNIVERSIDAD DE COSTA RICA

SISTEMA DE ESTUDIO DE POSGRADO

PROGRAMA DE POSGRADO EN ESPECIALIDADES MÉDICAS

Diarrea crónica en adultos mayores: causas más prevalentes, abordaje diagnóstico y generalidades terapéuticas.

Propuesta de algoritmo para el abordaje diagnóstico de la diarrea crónica en el adulto mayor.

Trabajo Final de Graduación sometido a la consideración del Comité de la Especialidad en Geriátrica y Gerontología para optar por el grado y título de Especialista en Geriátrica y Gerontología

Sustentante: Leonardo Granados Delgado

Tutora: Dra. María Victoria Arguedas Astúa

Lectores: Dr. José Cordero Cordero y Dra. Susana Estrada Montero

Hospital Nacional de Geriatria y Gerontología, Dr. Raul Blanco Cervantes

San José, Costa Rica, 2025

DEDICATORIA

A mi apoyo incondicional: mi madre, mis tías Lilita y Elena, mi abuelos y Yanina.

AGRADECIMIENTOS

A mi familia, por ser el pilar que ha sostenido cada paso de mi camino.

A mi madre, por su amor incondicional, su ejemplo de esfuerzo y su fe constante en mis capacidades.

A quienes me acompañaron en los momentos de cansancio y duda, recordándome siempre el valor de la perseverancia y la humildad.

A mis pacientes, verdaderos maestros de vida. Cada historia, cada mirada y cada gesto de confianza me han recordado el sentido profundo de esta profesión: servir con compasión, respeto y humanidad. Ellos han sido mi mayor fuente de aprendizaje y mi inspiración diaria para seguir creciendo como médico y como ser humano.

A mis docentes, por compartir con generosidad su conocimiento, su experiencia y su pasión por la medicina. Gracias por su guía, su paciencia y por sembrar en mí el rigor científico y la curiosidad que alimentan toda investigación.

A todos quienes, de manera directa o indirecta, contribuyeron a la realización de este trabajo, mi más sincero agradecimiento. Este logro no me pertenece solo a mí, sino también a quienes han creído en este camino y me han acompañado en él.

CARTA DE APROBACIÓN DEL COMITÉ ASESOR

Anexo 1

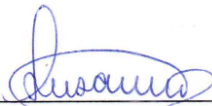
“Esta Tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Geriátría y Gerontología de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en el Programa de Posgrado de Geriátría y Gerontología



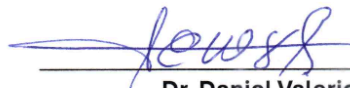
Dra. María Victoria Arguedas Astúa
Tutor



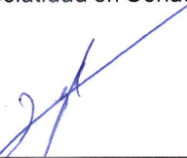
Dr. José Miguel Cordero Cordero
Lector 1



Dra. Susana Estrada Montero
Lector 2



Dr. Daniel Valerio Aguilar
Director
Programa de Posgrado en la Especialidad en Geriátría y Gerontología



Dr. Leonardo Granados Delgado
Sustentante

San José, 1 de noviembre, 2025

Comité de la Especialidad en Geriatria y Gerontología

Programa de Posgrado en Especialidades Médicas

Sistema de Estudios de Posgrado

Universidad de Costa Rica

Leí y corregí el Trabajo Final de Graduación: "Diarrea crónica en adultos mayores: causas más prevalentes, abordaje diagnóstico generalidades terapéuticas. Propuesta de algoritmo para el abordaje diagnóstico de la diarrea crónica en el adulto mayor", elaborado por el estudiante Dr. Leonardo Granados Delgado, carné C09585 para optar por el grado académico de Especialista en Geriatria y Gerontología.

Corregí el trabajo en aspectos como: construcción de párrafos, vicios del lenguaje que se trasladan a lo escrito, ortografía, puntuación y otros relacionados con el campo filológico, y desde ese punto de vista considero que está listo para ser presentado como Trabajo Final de Graduación, por cuanto cumple con los requisitos establecidos por la Universidad de Costa Rica.



M. Sc. Edgar Rojas González

Carné 2443

Teléfono 88822158

Correo: edgarrojasg27@gmail.com

Índice

Tabla de contenido

AGRADECIMIENTOS	3
CARTA DE APROBACIÓN DEL COMITÉ ASESOR	4
CARTA DE CERTIFICACIÓN DE LA REVISIÓN FILOLÓGICA	¡Error! Marcador no definido.
Índice	6
RESUMEN	11
Metodología	12
Abstract	13
ABREVIATURAS	15
Objetivo general	18
Objetivos específicos:	18
Justificación	19
1.Generalidades de diarrea crónica	20
1.1 Definición	20
1.2 Impacto del envejecimiento en la función gastrointestinal	20
1.3Epidemiología	21
1.4 Abordaje	21
1.5 Estudios diagnósticos iniciales	24
1.5.1 Marcadores fecales.....	24
1.5.2 Marcadores serológicos	25
1.5.3 Marcadores de malabsorción.....	26
1.5.4 Estudios radiológicos.....	26
1.5.5 Estudios endoscópicos	27
1.6 Consecuencias	29
1.7 Manejo general	30
2.Etiología infecciosa	31
2.1 Viral	31

2.1.1 Citomegalovirus	31
2.2 Protozoarios	34
2.2.1 Amebiasis	34
2.2.2 Giardiasis	36
2.3.3 Criptosporidiosis	38
2.3 Helminto	40
2.3.1 Strongyloides stercoralis	40
2.4 Bacterianas	43
2.4.1 Tuberculosis intestinal	43
2.4.2 Clostridioides difficile	46
2.5 Conclusión	50
3. Diarrea asociada a fármacos	52
3.1 Introducción	52
3.2 Antibióticos	52
3.2 Laxantes	55
3.3 Inhibidores de la bomba de protones	56
3.4 Quimioterapia	57
3.5 Metformina	58
3.6 Antiinflamatorios no esteroideos	59
3.7 Olmesartan	61
4. Síndrome de intestino irritable	63
4.1 Introducción	63
4.2 Epidemiología	63
4.3 Fisiopatología	64
4.3.1 Eje intestino-cerebro	65
4.3.2 La microbiota	65
4.3.3 Malabsorción de ácidos biliares	66
4.3.4 Alteraciones en funciones cerebrales	66
4.4 Diagnóstico	67
4.5 Tratamiento	69
4.5.1 No farmacológico	69
4.5.2 Farmacológico	73

5.Sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado.....	81
5.1 Introducción.....	81
5.2 Epidemiología.....	82
5.3 Fisiopatología.....	83
5.4 Clínica.....	85
5.4 Diagnostico.....	86
5.4.1 El cultivo de aspirado del intestino delgado.....	86
5.4.2 Pruebas de aliento.....	87
5.4.3 Incertidumbre diagnóstica en SIBO.....	89
5.5 Tratamiento.....	90
5.5.1 Antibióticos sistémicos.....	91
5.5.2 Rifaximina.....	92
5.5.3 Probióticos.....	93
5.5.4 Intervenciones dietéticas.....	95
5.6 Recurrencia.....	96
6. Diarrea por ácido biliares.....	98
6.1 Introducción.....	98
6.2 Epidemiología.....	98
6.3 Manifestaciones clínicas.....	99
6.4 Fisiopatología.....	100
6.5 Clasificación.....	101
6.6 Diagnóstico de la malabsorción de ácidos biliares.....	102
6.6.1 Estudio nuclear: prueba con ⁷⁵ SeHCAT.....	102
6.6.2 Marcadores séricos: C4 y FGF19.....	103
6.6.3 Cuantificación de ácidos biliares en heces.....	104
6.6.4 Ensayo terapéutico con sequestrantes de ácidos biliares.....	105
6.7 Manejo.....	106
6.7.1 Secuestrantes de ácidos biliares.....	106
6.7.2 Fármacos agonistas del receptor farnesoide X.....	108
6.7.3 Intervenciones dietéticas.....	109
6.7.4 Los agonistas del receptor de GLP-1.....	110
7.Insuficiencia pancreática exocrina.....	112
7.1Introducción.....	112

7.2 Epidemiología	112
7.3 Clínica	113
7.4 Etiología	114
7.4.1 Etiología pancreática.....	115
7.4.2 Etiología no pancreática	117
7.5 Diagnóstico	120
7.5.1 Elastasa fecal.....	121
7.5.2 Pruebas de aliento	123
7.5.3 Coeficiente de absorción de grasas	123
7.5.4 Pruebas directas de función pancreática.....	125
7.6 Tratamiento	125
7.6.1 Terapia de reemplazo enzimático pancreático	126
7.6.2 Terapia nutricional.....	127
8. Enfermedad celiaca	129
8.1 Introducción	129
8.2 Epidemiología	129
8.3 Fisiopatología	130
8.4 Clínica	132
8.5 Diagnóstico	133
8.5.1 Diagnóstico serológico	134
8.5.2 Pruebas genéticas.....	135
8.5.3 Biopsia duodenal	137
8.6 Complicaciones	138
8.7 Manejo	140
8.8 Seguimiento	141
9. Enfermedad inflamatoria intestinal	144
9.1 Introducción	144
9.2 Epidemiología	144
9.3 Fisiopatología	145
9.4 Generalidades de los subtipos de EII	146
9.5 Diagnóstico	148
9.5.1 Endoscopias.....	149

9.5.2 Capsula endoscópica	150
9.5.3 Histopatología	150
9.5.4 Laboratorios	151
9.5.4.1 Calprotectina	152
9.5.5 Imagen	157
9.6 Tratamiento	158
9.6.1 Farmacológico	158
9.6.2 No farmacológico	162
9.7 Riesgo de cáncer colorrectal	163
10. Colitis microscópica	164
10.1 Introducción	164
10.2 Epidemiología	164
10.3 Factores de riesgo	165
10.4 Fisiopatología	165
10.4.1 Reclasificación como enfermedad inflamatoria intestinal	165
10.4.2 Componente genético	166
10.4.3 Rol inmunológico	166
10.4.4. Rol de la microbiota y disbiosis.....	166
10.4.5 Disfunción epitelial y alteraciones de la barrera intestinal.....	166
10.4.6 Mecanismos de la diarrea acuosa.....	167
10.5 Clínica	167
10.6 Diagnostico	168
10.7 Manejo	169
Tratamiento farmacológico	169
10.8 Pronóstico	170
11. Algoritmo diagnóstico propuesto para la evaluación de la diarrea crónica en geriatría.....	172
Conclusión	184
Bibliografía.....	186

RESUMEN

La diarrea crónica, definida como la disminución sostenida de la consistencia de las deposiciones por un período superior a cuatro semanas, representa un síndrome clínico de etiología multifactorial que adquiere particular relevancia en la población geriátrica. En el adulto mayor, su abordaje diagnóstico y terapéutico se ve condicionado por factores intrínsecos del envejecimiento, tales como la polifarmacia, la presencia de múltiples comorbilidades, los cambios fisiológicos del tracto gastrointestinal y las alteraciones inmunológicas derivadas de la inmunosenescencia. Estas características no solo dificultan la identificación de la causa subyacente, sino que también incrementan el riesgo de deshidratación, desnutrición, deterioro funcional, delirium y mortalidad, con repercusiones significativas en la calidad de vida y en los desenlaces clínicos globales. En cuanto a su prevalencia, la diarrea crónica afecta a un porcentaje considerable de adultos mayores, tanto en la comunidad como en instituciones de larga estancia. Su verdadera magnitud probablemente se encuentre subestimada debido al subregistro de síntomas gastrointestinales, la frecuente confusión con la incontinencia fecal y el uso extendido de laxantes o fármacos con efecto diarreico en esta población. Entre las etiologías más comunes destacan las farmacológicas, las infecciosas oportunistas, las inflamatorias y las malabsortivas. Desde el punto de vista fisiopatológico, el envejecimiento intestinal se asocia con disminución de la motilidad, alteración de la permeabilidad epitelial, reducción de la secreción enzimática y disbiosis intestinal, factores que en conjunto aumentan la vulnerabilidad del sistema digestivo del adulto mayor.

El diagnóstico de la diarrea crónica en el adulto mayor requiere un enfoque sistemático, escalonado e individualizado, que contemple tanto la etiología como el contexto funcional, farmacológico y social del paciente. La evaluación debe iniciar con una anamnesis exhaustiva, orientada a caracterizar el patrón evacuatorio, la duración del cuadro, la presencia de síntomas asociados (dolor abdominal, pérdida de peso, fiebre, sangrado), la exposición a fármacos potencialmente causales y los antecedentes de enfermedades gastrointestinales, endocrinas o metabólicas. La revisión minuciosa del tratamiento farmacológico es esencial, ya que numerosos medicamentos utilizados en geriatría pueden inducir diarrea mediante mecanismos osmóticos, secretorios, inflamatorios o disbióticos.

La valoración física y funcional debe incluir la evaluación del estado de hidratación, el peso corporal, los parámetros nutricionales, la masa muscular y el grado de fragilidad, integrando la VGI. Los estudios complementarios deben seleccionarse de forma dirigida y racional, en función de la sospecha clínica y del contexto individual del paciente.

La interpretación de los hallazgos debe siempre contextualizarse en el marco geriátrico, reconociendo que los cambios propios del envejecimiento intestinal pueden imitar o enmascarar alteraciones patológicas leves, y que las comorbilidades pueden modificar la expresión clínica o bioquímica de las enfermedades. En consecuencia, el diagnóstico preciso requiere una integración clínica multidimensional y la colaboración interdisciplinaria entre gastroenterología, geriatría, nutrición y laboratorio clínico.

El tratamiento debe adaptarse a la etiología identificada, al estado funcional y a los objetivos de cuidado del paciente.

Esta revisión bibliográfica narrativa y analítica integra la evidencia científica actual sobre el abordaje diagnóstico y terapéutico de la diarrea crónica en adultos mayores, destacando su relevancia clínica, las causas predominantes y los avances recientes en su manejo. Comprender este síndrome desde la perspectiva geriátrica resulta esencial

para optimizar la calidad de vida, el estado funcional y prevenir complicaciones potencialmente graves en una población en constante crecimiento.

Metodología

La búsqueda bibliográfica se llevó a cabo en bases de datos biomédicas internacionales, incluyendo PubMed/MEDLINE, Scopus, Embase y Cochrane Library, abarcando el período comprendido entre 2010 y 2025, y priorizando la inclusión de artículos en inglés y español. Se consideraron revisiones sistemáticas, metaanálisis, ensayos clínicos, estudios observacionales, guías de práctica clínica y artículos de revisión de tema relevantes para el análisis del fenómeno. La información recopilada fue analizada de forma crítica e integradora, enfatizando los aspectos etiológicos, fisiopatológicos, diagnósticos y terapéuticos de la diarrea crónica en el adulto mayor. Asimismo, se adoptó un enfoque clínico y funcional, alineado con los principios de la medicina geriátrica integral, con el propósito de fortalecer la práctica médica basada en evidencia y adaptada a las particularidades del envejecimiento.

Abstract

Chronic diarrhea, defined as a sustained decrease in stool consistency lasting longer than four weeks, represents a clinical syndrome of multifactorial etiology that acquires relevance in the geriatric population. In older adults, its diagnostic and therapeutic approach is influenced by intrinsic aging factors such as polypharmacy, the presence of multiple comorbidities, physiological changes in the gastrointestinal tract, and immunological alterations derived from immunosenescence. These features not only hinder the identification of the underlying cause but also increase the risk of dehydration, malnutrition, functional decline, delirium, and mortality, with significant repercussions on quality of life and overall clinical outcomes.

Regarding its prevalence, chronic diarrhea affects a considerable proportion of older adults, both in the community and in long-term care institutions. Its true magnitude is likely underestimated due to the underreporting of gastrointestinal symptoms, the frequent confusion with fecal incontinence, and the widespread use of laxatives or medications with diarrheal effects in this population. Among the most common etiologies are drug-induced, opportunistic infections, inflammatory, and malabsorptive causes. From a pathophysiological perspective, intestinal aging is associated with reduced motility, altered epithelial permeability, decreased enzymatic secretion, and gut dysbiosis, factors that together increase the vulnerability of the elderly digestive system.

The diagnostic approach to chronic diarrhea in older adults requires a systematic, stepwise, and individualized evaluation that considers both the underlying etiology and the functional, pharmacological, and social context of the patient. Assessment should begin with a comprehensive clinical history aimed at characterizing bowel patterns, duration, associated symptoms (abdominal pain, weight loss, fever, bleeding), exposure to potentially causative drugs, and past gastrointestinal, endocrine, or metabolic diseases. A thorough review of the pharmacological regimen is essential, as numerous medications commonly used in geriatrics may induce diarrhea through osmotic, secretory, inflammatory, or dysbiotic mechanisms.

Physical and functional assessment should include the evaluation of hydration status, body weight, nutritional parameters, muscle mass, and degree of frailty, incorporating the comprehensive geriatric assessment. Complementary tests should be selected in a targeted and rational manner, based on clinical suspicion and the individual context of each patient. The interpretation of findings must always be contextualized within the geriatric framework, acknowledging that physiological changes related to intestinal aging may mimic or mask mild pathological alterations, and that comorbidities may modify the clinical or biochemical expression of disease. Consequently, accurate diagnosis requires multidimensional clinical integration and interdisciplinary collaboration among gastroenterology, geriatrics, nutrition, and clinical laboratory teams.

Treatment should be adapted to the identified etiology, functional status, and care goals of the patient.

This narrative and analytical literature review integrates the current scientific evidence on the diagnostic and therapeutic management of chronic diarrhea in older adults, highlighting its clinical relevance, predominant causes, and recent advances in care. Understanding this syndrome from a geriatric perspective is essential to optimize quality of life, preserve functional status, and prevent serious complications in a growing aging population.

The literature search was conducted across major international biomedical databases, including PubMed/MEDLINE, Scopus, Embase, and Cochrane Library, covering the period between 2015 and 2025, and prioritizing articles in English

and Spanish. The review included systematic reviews, meta-analyses, clinical trials, observational studies, clinical practice guidelines, and narrative topic reviews relevant to the analysis of the phenomenon. The information gathered was analyzed critically and integratively, emphasizing the etiological, pathophysiological, diagnostic, and therapeutic aspects of chronic diarrhea in the elderly. A clinical and functional approach consistent with the principles of comprehensive geriatric medicine was adopted to strengthen evidence-based medical practice adapted to the specific characteristics of aging.

ABREVIATURAS

5-ASA: 5-aminosalicilatos

5-FU: 5-fluorouracilo

5-HT₃: antagonistas del receptor serotoninérgico tipo 3

⁷⁵SeHCAT: ácido homotaurocolico marcado con selenio-75

¹³C-MTG-BT: *¹³C-mixed triglyceride breath test*

AADS: diarrea asociada a antibióticos

ACG: *American College of Gastroenterology* / Colegio Americano de Gastroenterología

ADN: ácido desoxirribonucleico

AGA: *American Gastroenterological Association*

AGCC / SCFA: ácidos grasos de cadena corta (*short-chain fatty acids*)

AINES: antiinflamatorios no esteroideos

AMPc: adenosín monofosfato cíclico

anti-TNF: antagonistas del factor de necrosis tumoral

BAM: malabsorción de ácidos biliares

BAD: diarrea por ácidos biliares

BAST: *Bile Acid Sequestrant Therapy* (terapia secuestrante de ácidos biliares)

BAs: ácidos biliares

BSFS: *Bristol Stool Form Scale* (Escala de heces de Bristol)

BSG: *British Society of Gastroenterology*

BT: *breath tests* (pruebas de aliento)

C4: 7 α -hidroxi-4-colesten-3-ona

CAG: cáncer colorrectal (CCR)

CBA: colesterol 7 α -hidroxilasa (CYP7A1)

CC: colitis colagenosa

CFA: coeficiente de absorción de grasas

CDC: *Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades*

CD: enfermedad celiaca

CD4: *Cluster of Differentiation 4* (marcador de linfocitos T helper)

CD8: *Cluster of Differentiation 8* (marcador de linfocitos T citotóxicos)

CDI: *Clostridioides difficile*

CF: calprotectina fecal

CID: diarrea inducida por quimioterapia

CL: colitis linfocítica

CM: colitis microscópica

CMV: citomegalovirus

CMV-GI: citomegalovirus gastrointestinal

COX: ciclooxigenasa

CPRE: colangiopancreatografía retrógrada endoscópica

CPT-11: irinotecán
CTE: entero-grafía por tomografía computarizada
CU: colitis ulcerosa
CYP7A1: colesterol 7 α -hidroxilasa

DGP: péptidos de gliadina deamidada
DLG: dieta libre de gluten
DM: diabetes mellitus
DM2: diabetes mellitus tipo 2
DPD: dihidropirimidina deshidrogenasa

EATL: linfoma T asociado a enteropatía
EC: enfermedad de Crohn
ECR: enfermedad celíaca refractaria
EIA / ELISA: ensayo inmunoenzimático (*enzyme-linked immunosorbent assay*)
EMA-IgA: anticuerpos anti-endomisio tipo IgA
ESGE: *European Society of Gastrointestinal Endoscopy*

EBV: virus de Epstein–Barr
FDA: *Food and Drug Administration*
FE-1: elastasa fecal-1
FGF19: factor de crecimiento de fibroblastos 19
FIT: test inmunoquímico fecal
FODMAP: *fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols*
FXR: receptor farnesoide X

GLP-1: agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1

H&E: hematoxilina y eosina
H₂: hidrógeno
H₂S: sulfuro de hidrógeno
HHV: *Human Herpesvirus*
HLA: *Human Leukocyte Antigen*
HTLV-1: *Human T-cell Lymphotropic Virus type 1*

IBP: inhibidores de la bomba de protones
IHC: inmunohistoquímica
IPE: insuficiencia pancreática exocrina
IRSN: inhibidores duales de la recaptura de serotonina y noradrenalina
ISRS: inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina
IUS: ecografía intestinal

MAB: malabsorción de ácidos biliares
MRE: entero-grafía por resonancia magnética

NATs: amplificación de ácidos nucleicos

NNT: número necesario a tratar

OCA: ácido obeticólico

OCT1: *Organic Cation Transporter 1*

OMS: *Organización Mundial de la Salud*

PA: pancreatitis aguda

PC: pancreatitis crónica

PCR: proteína C reactiva

PCR (biología molecular): reacción en cadena de la polimerasa (*Polymerase Chain Reaction*)

PERT: terapia de reemplazo enzimático pancreático

rCDI: recurrencia de la infección por *Clostridioides difficile*

RM: resonancia magnética

SIBO: sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado

SII-C: síndrome del intestino irritable con predominio de estreñimiento

SII-D: síndrome del intestino irritable con predominio de diarrea

SII-M: síndrome del intestino irritable mixto

SII-NC: síndrome del intestino irritable no clasificable

TB: tuberculosis

TBA: tuberculosis abdominal

TBI: tuberculosis intestinal

TCA: antidepresivos tricíclicos

TCC: terapia cognitivo-conductual

TC: tomografía computarizada

TG2: transglutaminasa tisular tipo 2

TLR4: receptores Toll-like tipo 4

TNF α : factor de necrosis tumoral alfa

TSH: hormona estimulante de la tiroides

UCI: unidad de cuidados intensivos

VCE: vídeo-cápsula endoscópica

VES: velocidad de eritrosedimentación

VGI: valoración geriátrica integral

VIH/SIDA: virus de la inmunodeficiencia humana / síndrome de inmunodeficiencia adquirida

VZV: virus varicela-zóster

Objetivo general

Analizar las causas más prevalentes de diarrea crónica en adultos mayores, así como revisar los enfoques diagnósticos y las generalidades terapéuticas disponibles en la literatura científica actual.

Objetivos específicos:

- Describir las etiologías más comunes de la diarrea crónica en adultos mayores, con énfasis en colitis microscópica, malabsorción de ácidos biliares, enfermedad inflamatoria intestinal y otras causas relevantes.
- Explorar los algoritmos diagnósticos propuestos para el abordaje de la diarrea crónica en personas adultas mayores, incluyendo pruebas de laboratorio, estudios endoscópicos e imágenes.
- Revisar las opciones terapéuticas disponibles para cada etiología principal, con énfasis en su aplicabilidad y eficacia en población geriátrica.

Justificación

La diarrea crónica representa una causa frecuente de consulta médica en adultos mayores y puede tener consecuencias significativas sobre su estado nutricional, funcional y calidad de vida.

A diferencia de la diarrea aguda, su abordaje implica una evaluación más extensa y un análisis cuidadoso de múltiples etiologías, muchas de ellas subdiagnosticadas en esta población. Las causas más prevalentes incluyen colitis microscópica, malabsorción de ácidos biliares, enfermedad inflamatoria intestinal de inicio tardío, secundaria a fármacos, entre otras.

El proceso diagnóstico se ve complejizado por las comorbilidades, polifarmacia, y limitaciones funcionales típicas de esta población, lo que subraya la importancia de un enfoque racional y dirigido. Asimismo, las opciones terapéuticas deben adaptarse a las características propias del paciente geriátrico, considerando eficacia, efectos adversos y calidad de vida.

Esta revisión pretende ofrecer una síntesis crítica de la literatura actual para orientar el abordaje clínico de la diarrea crónica en adultos mayores desde la perspectiva del especialista en geriatría.

1.Generalidades de diarrea crónica

1.1 Definición

La diarrea crónica en adultos mayores representa un desafío diagnóstico y clínico de gran relevancia, no solo por la falta de consenso entre pacientes y profesionales sobre lo que constituye “diarrea”, sino también por la enorme heterogeneidad y multifactorialidad de sus causas. Mientras los pacientes tienden a describirla en función de la consistencia blanda de las heces, la urgencia, la incontinencia o el aumento en la frecuencia evacuatoria, los médicos suelen basarse en parámetros más objetivos, como la frecuencia de las deposiciones o el peso fecal. Para unificar criterios, la BSG, en sus guías actualizadas por Arasaradnam y colaboradores, define la diarrea crónica como una alteración persistente del hábito intestinal, caracterizada por heces tipo 5 a 7 en la escala de Bristol y duración mayor a cuatro semanas (1),(2)(3).

En la población geriátrica, la aplicación de estos criterios adquiere especial importancia, ya que la diarrea crónica no solo representa un síntoma, sino un marcador potencial de fragilidad y deterioro funcional. Su presencia afecta de manera significativa la calidad de vida, la autonomía y la interacción social, comprometiendo el bienestar global del paciente mayor. Además de su impacto clínico directo como deshidratación, malabsorción, pérdida de peso, sarcopenia y alteraciones electrolíticas, se asocia con consecuencias psicosociales relevantes, incluyendo aislamiento, depresión y pérdida de independencia. A pesar de ello, continúa siendo subestimada tanto en la práctica clínica como en la investigación, lo que ha contribuido a un vacío de conocimiento en el abordaje diagnóstico y terapéutico en esta población vulnerable (2).

El reto diagnóstico radica en la amplia gama de causas posibles, que abarcan desde efectos adversos a medicamentos particularmente relevantes en geriatría, donde la polifarmacia es frecuente, alteraciones estructurales intestinales o colónicas, secuelas de cirugías gastrointestinales previas y enfermedades pancreato-biliares inflamatorias o neoplásicas, hasta trastornos funcionales como la diarrea funcional y el SII-D. Por ello, el abordaje en el adulto mayor debe ser integral y centrado en la persona, combinando la búsqueda etiológica sistemática con una valoración geriátrica exhaustiva que incluya el estado nutricional, la presencia de fragilidad, el impacto funcional y la revisión de la farmacoterapia. Solo a través de esta mirada multidimensional es posible distinguir las causas tratables, prevenir complicaciones y orientar un manejo individualizado que preserve la funcionalidad y la calidad de vida en esta población.(4)

1.2 Impacto del envejecimiento en la función gastrointestinal

El envejecimiento conlleva una serie de cambios biológicos, funcionales y sociales que modifican la fisiología gastrointestinal y aumentan la vulnerabilidad del adulto mayor frente a la diarrea crónica. A nivel anatómico y funcional, fenómenos acumulativos como la diverticulosis colónica, el daño del piso pélvico o las secuelas de cirugías digestivas pueden manifestarse con alteraciones del tránsito intestinal(5). La polifarmacia constituye un determinante clave, ya que diversos medicamentos de uso habitual (antibióticos, antiácidos, antihipertensivos, antidepresivos y laxantes, entre otros) pueden inducir o agravar la diarrea, haciendo imprescindible una revisión farmacológica sistemática en todo abordaje diagnóstico(6).

La inmunosenescencia representa otro factor fundamental en la fisiopatología digestiva del envejecimiento. La disminución progresiva de la inmunidad celular y humoral reduce la capacidad de eliminar infecciones y prolonga su duración, lo que contribuye a una mayor incidencia y recurrencia de cuadros infecciosos gastrointestinales, particularmente de colitis por *Clostridioides difficile*. Este riesgo se ve amplificado en contextos de

institucionalización, donde las deficiencias en el saneamiento, la transmisión persona a persona y la exposición a esporas ambientales favorecen la reinfección (5), (6) . Además, la inmunosenescencia mucosa se asocia con una alteración en la composición del microbiota intestinal, caracterizada por una reducción de bifidobacterias y un incremento de bacteroides, lo cual compromete la homeostasis intestinal y predispone a procesos inflamatorios e infecciosos (6).

A nivel neurofisiológico, el sistema nervioso entérico y el sistema nervioso autónomo sufren una pérdida progresiva de fibras, estimada entre un 40 y 60% a lo largo de la vida, con especial afectación de la innervación colinérgica. Esta degeneración contribuye a la dismotilidad intestinal observada en el adulto mayor, manifestándose como tránsito entretenido o descoordinado, lo que puede alternar con episodios de diarrea paradójica. En contraste, el epitelio intestinal conserva en gran medida su capacidad regenerativa, ya que las células madre de las criptas mantienen una renovación rápida y eficiente de los enterocitos, preservando la función absortiva incluso en edades avanzadas. De hecho, pruebas directas de absorción, como el test de D-xilosa, permanecen normales hasta los 80 años, lo que indica que la mucosa mantiene su integridad funcional pese al envejecimiento (6).

Las comorbilidades crónicas propias del envejecimiento como la diabetes mellitus, la insuficiencia cardíaca o la enfermedad renal crónica también modulan la función gastrointestinal. En el caso de la diabetes, la neuropatía autonómica y el uso de hipoglucemiantes con efecto gastrointestinal contribuyen a la diarrea, mientras que antecedentes de radioterapia abdominal o resecciones intestinales predisponen a síndromes de intestino corto o enteropatías por radiación. Por otra parte, la malnutrición, frecuente en personas mayores frágiles, agrava la vulnerabilidad intestinal al comprometer la regeneración mucosa y alterar la respuesta inmunitaria(6).

En conjunto, el envejecimiento intestinal normal se caracteriza por la preservación de la función mucosa absortiva frente a un deterioro progresivo de los mecanismos neurológicos e inmunológicos, acompañado de modificaciones del microbiota intestinal y una mayor exposición a factores ambientales y farmacológicos. Estas alteraciones, combinadas con las determinantes sociales del envejecimiento como la institucionalización y la pérdida de autonomía alimentaria, explican la mayor frecuencia, persistencia y complejidad de la diarrea crónica en el adulto mayor, y refuerzan la necesidad de un abordaje geriátrico integral que contemple simultáneamente los aspectos biológicos, clínicos, farmacológicos y sociales de esta condición (5),(6).

1.3 Epidemiología

Los estudios epidemiológicos sobre diarrea crónica en adultos mayores muestran resultados heterogéneos, en parte por diferencias metodológicas y definiciones utilizadas, pero en conjunto destacan la importancia de este síntoma en la práctica clínica geriátrica. Respecto a la diarrea crónica, estudios clásicos reportaron prevalencias cercanas al 14% en población mayor de 65 años, mientras que análisis más recientes, como la encuesta NHANES 2009–2010 en EE. UU., estimaron una prevalencia del 9–10% en sujetos de 60 años o más, en contraste con un 6.6% en la población general. En el desglose por grupos etarios, la prevalencia fue de 9.7% (IC 95%: 6.2–13.2) en sujetos de 60–69 años y de 9.6% (IC 95%: 6.3–12.9) en sujetos de ≥ 70 años (5). Estos datos permiten afirmar que aproximadamente 1 de cada 10 adultos mayores presenta diarrea crónica, lo que representa un desafío clínico frecuente en la consulta geriátrica.

1.4 Abordaje

La evaluación de la diarrea crónica en el adulto mayor comparte los principios generales aplicados en otras edades, pero la probabilidad pretest y la distribución etiológica difieren significativamente con el envejecimiento. En geriatría, patologías como la colitis microscópica especialmente frecuente en mujeres mayores de 60 años adquieren mayor

relevancia, mientras que los diagnósticos funcionales, como el síndrome de intestino irritable o la diarrea funcional, son menos probables, aumenta el riesgo de infradiagnosticar causas orgánicas como enfermedad inflamatoria intestinal, malabsorción de ácidos biliares, neoplasias o efectos de la polifarmacia. Por ello, el abordaje debe ser más exhaustivo y estructurado, priorizando etiologías estructurales y adquiridas, e integrando la evaluación de fragilidad, multimorbilidad y carga farmacológica, factores que modifican tanto la presentación clínica como la respuesta terapéutica (5). La anamnesis en geriatría requiere especial minuciosidad: es esencial indagar la duración y patrón de la diarrea (presencia nocturna o persistencia en ayuno), las características de las heces (volumen, olor, presencia de moco o sangre), la urgencia y el tenesmo, los posibles desencadenantes (alimentarios, infecciosos o farmacológicos), así como los hábitos dietéticos y el consumo de edulcorantes osmóticos. El recuento detallado de la medicación incluyendo fármacos de prescripción, productos de venta libre, suplementos y fitoterapia es crítico, ya que múltiples agentes usados en geriatría (inhibidores de bomba de protones, AINEs, ISRS, metformina, antibióticos, laxantes, antihipertensivos como el olmesartán o terapias oncológicas) se asocian a diarrea crónica. Además, deben documentarse antecedentes quirúrgicos como colecistectomía, resecciones intestinales o radioterapia pélvica, que predisponen a malabsorción o diarrea por ácidos biliares (4),(7). La evaluación inicial combina exploración física y estudios de laboratorio ampliados, que incluyen biometría hemática, perfil metabólico y electrolitos, función renal y hepática, PCR, hemoglobina glicada, TSH, calprotectina, frotis de heces, vitaminas (D y B12), sangre oculta en heces, perfil tiroideo y serología para enfermedad celíaca (anticuerpos anti-transglutaminasa IgA con cuantificación de IgA total) (5) (7). En presencia de signos de alarma como anemia, pérdida de peso o rectorragia se recomienda realizar colonoscopia con ileoscopia y biopsias múltiples, incluso en mucosa endoscópicamente normal, dada la alta prevalencia de colitis microscópica en este grupo, complementando con estudios de imagen avanzados (TC o RM entero-gráfica) según la sospecha clínica (7). Cuando la evaluación inicial no permite establecer la causa, la caracterización fisiopatológica de las heces orienta el diagnóstico diferencial en cuatro mecanismos principales: la diarrea secretora, osmótica, inflamatoria y por malabsorción.

La diarrea secretora constituye el mecanismo más frecuente de diarrea y se caracteriza por una reducción en la absorción neta de líquidos y electrolitos a nivel intestinal más que por un incremento de la secreción activa, se caracteriza clínicamente por ser acuosa, de gran volumen (frecuentemente superior a 1 litro al día) y persistente incluso durante el ayuno nocturno, lo que permite diferenciarla de la diarrea osmótica. Este proceso puede originarse en una amplia gama de causas infecciosas, metabólicas o farmacológicas y se presenta en todas las edades, aunque su prevalencia y gravedad aumentan en la población geriátrica debido a comorbilidades, polifarmacia y mayor vulnerabilidad epitelial intestinal. En este grupo, deben considerarse causas frecuentes como la colitis microscópica, la malabsorción de ácidos biliares, el sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado y algunas endocrinopatías (hipertiroidismo, insuficiencia suprarrenal, tumores secretores). El diagnóstico requiere una integración clínica cuidadosa y, en casos seleccionados, puede plantearse una prueba terapéutica empírica con secuestrantes de ácidos biliares o antibióticos (6).

Por su parte, la diarrea osmótica se origina por la acumulación de solutos no absorbidos en la luz intestinal, que generan un gradiente osmótico capaz de retener agua y aumentar el volumen fecal, se caracteriza por heces acuosas o semilíquidas, de volumen moderado, que disminuyen o se resuelven con el ayuno y reaparecen al reiniciar la ingesta. Este fenómeno es especialmente relevante en el adulto mayor, donde la disminución de la actividad enzimática digestiva luego de los 80 años, la disbiosis intestinal y el uso frecuente de laxantes osmóticos (como lactulosa o polietilenglicol) amplifican su expresión clínica (6). La intolerancia a la lactosa representa el paradigma clásico de este mecanismo, explicada por la disminución progresiva de la actividad de lactasa con la edad. Sin

embargo, también debe considerarse el papel de los carbohidratos fermentables conocidos como FODMAPs que inducen fermentación colónica, producción de gases y retención de agua, contribuyendo a la diarrea, distensión y flatulencia, especialmente en adultos mayores con dismotilidad intestinal o alteración del microbioma (6). La lactulosa ejemplifica el carácter dual de este mecanismo, pues puede ser terapéutica o iatrogénica dependiendo de la dosis y del contexto clínico. En el examen fecal, un pH ácido (<6) y un gap osmótico fecal elevado (>100 mOsm/kg) orientan hacia diarrea osmótica, en contraste con la secretora, donde el gap es bajo y las concentraciones de sodio y potasio fecales son altas. En geriatría, la evaluación debe incluir historia dietética detallada y un diario de síntomas que relacione la ingesta con los episodios diarreicos, considerando que la polifarmacia y las alteraciones del gusto o apetito pueden modificar la dieta y exacerbar el cuadro. (6)

La diarrea inflamatoria se distingue clínicamente por la presencia de sangre o pus en las heces, dolor abdominal, urgencia que son el reflejo de inflamación activa y ulceración de la mucosa intestinal. A diferencia de las formas secretoras u osmóticas, este mecanismo se basa en el daño estructural de la barrera epitelial, con pérdida de integridad mucosa, aumento de permeabilidad y exudación de células inflamatorias. En el adulto mayor, la fragilidad mucosa, las alteraciones microvasculares y la inmunosenescencia aumentan la susceptibilidad a procesos inflamatorios, infecciosos e isquémicos. En este grupo, el diagnóstico diferencial debe extenderse más allá de la enfermedad inflamatoria intestinal clásica e incluir causas altamente prevalentes como la colitis por *Clostridioides difficile*, la colitis inducida por AINEs, la colitis isquémica y la colitis segmentaria asociada a diverticulosis, además de causas secundarias como la colitis actínica (postradiación), la colitis por derivación intestinal, el cáncer colorrectal y el síndrome de úlcera rectal solitaria (6). La evaluación debe integrar historia clínica detallada, revisión farmacológica, estudios endoscópicos con biopsias y, en casos específicos, pruebas microbiológicas, con el objetivo de distinguir entre etiologías infecciosas, inflamatorias, isquémicas o farmacológicas y así evitar tratamientos inmunosupresores innecesarios.

Finalmente, la diarrea por malabsorción se caracteriza clínicamente por la esteatorrea, presencia de heces voluminosas, pastosas, malolientes y de aspecto oleoso o brillante, que tienden a flotar en el agua del inodoro debido a su alto contenido de grasa no absorbida y datos de malabsorción de nutrientes. En el adulto mayor, su etiología suele ser multifactorial, combinando enfermedades crónicas, polifarmacia y cambios fisiológicos del envejecimiento digestivo. Entre los mecanismos más relevantes destacan la deficiencia de ácidos biliares por colestasis intrahepática u obstrucción biliar extrahepática, el sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado que desconjuga los ácidos biliares y la insuficiencia pancreática exocrina frecuente en ancianos con pancreatitis crónica o atrofia pancreática relacionada con la edad que reduce la digestión lipídica y ocasiona esteatorrea, pérdida de peso y déficit de vitaminas liposolubles. Asimismo, enfermedades mucosas como la enfermedad celíaca, la enfermedad de Whipple o la enteropatía por olmesartán, junto con condiciones estructurales como el síndrome de intestino corto o la isquemia mesentérica crónica, agravan la malabsorción grasa. En geriatría, su identificación temprana es crucial, ya que la malabsorción lipídica no solo produce diarrea, sino que favorece la desnutrición, la deficiencia vitamínica y la fragilidad, comprometiendo la funcionalidad y la calidad de vida del paciente (6),(8).

En conjunto, el abordaje de la diarrea crónica en el adulto mayor debe ser flexible, sistemático y personalizado, integrando una anamnesis exhaustiva, estudios de laboratorio dirigidos, categorización fisiopatológica precisa y un uso prudente de pruebas invasivas o terapéuticas empíricas. Este enfoque permite equilibrar la exhaustividad diagnóstica con la seguridad clínica, evitando tanto el infra diagnóstico de enfermedades tratables como la exposición innecesaria a procedimientos o fármacos, preservando así la autonomía y el bienestar del paciente geriátrico (4) (6),(7),(8).

1.5 Estudios diagnósticos iniciales

1.5.1 Marcadores fecales

Los marcadores fecales constituyen una herramienta diagnóstica esencial y no invasiva en el abordaje de la diarrea crónica, especialmente en el paciente geriátrico, en quien la evaluación debe equilibrar precisión diagnóstica, tolerancia al procedimiento y seguridad clínica. Estas pruebas permiten identificar mecanismos fisiopatológicos, inflamatorios, infecciosos, osmóticos o secretorios, orientar el diagnóstico diferencial y reducir la necesidad de exploraciones invasivas en personas mayores con fragilidad o comorbilidades múltiples (3),(4). Dentro del estudio etiológico infeccioso el examen microscópico de tres muestras fecales frescas continúa siendo la herramienta de referencia, con sensibilidad del 60–90%(3). Entre los avances más relevantes se encuentra el FilmArray GI Panel® (BioFire Diagnostics), una plataforma basada en PCR múltiple capaz de detectar simultáneamente material genético bacteriano, viral y parasitario en muestras de heces. Aunque su mayor utilidad se ha demostrado en diarrea aguda o subaguda, su rendimiento en la diarrea crónica es más limitado, con una sensibilidad cercana al 54,8% y una elevada tasa de falsos positivos, especialmente en la detección de *Escherichia coli* enteropatógeno o enterotoxigénica. No obstante, puede resultar útil en adultos mayores con inmunosupresión o comorbilidades crónicas, al permitir identificar patógenos con potencial de infección persistente como *Giardia lamblia* o *Clostridioides difficile*(4).

La calprotectina fecal se ha consolidado como uno de los biomarcadores más valiosos para distinguir entre trastornos inflamatorios y funcionales del intestino(3),(4). Valores inferiores a 50 µg/g hacen improbable una inflamación orgánica significativa, mientras que concentraciones superiores se asocian con EII, aunque también pueden elevarse en cáncer colorrectal, gastroenteritis infecciosa o uso de antiinflamatorios no esteroideos. (3). En el adulto mayor, donde la EII de inicio tardío, el cáncer colorrectal o la colitis microscópica son diagnósticos diferenciales frecuentes, la calprotectina ofrece un método seguro y accesible para orientar la necesidad de estudios endoscópicos.

El test inmunoquímico fecal(FIT) tradicionalmente empleado en el cribado de cáncer colorrectal, ha mostrado utilidad complementaria en el contexto de diarrea crónica. La FIT supera al test guayaco en sensibilidad y especificidad, con un valor predictivo negativo del 99% para neoplasia colorrectal utilizando puntos de corte entre 7 y 10 µg/g (3). Además, combinaciones de FIT con calprotectina fecal pueden excluir enfermedad progresiva (EII, cáncer colorrectal o adenomas) con alta precisión, especialmente en atención primaria, evitando procedimientos invasivos innecesarios en adultos mayores frágiles (3).

De manera complementaria, el análisis químico fecal aporta información fisiopatológica relevante. El anión gap fecal calculado como $290 - [2 \times (Na^+ + K^+)]$ permite diferenciar entre diarreas osmóticas (AG >125 mmol/L) y secretoras (AG <50 mmol/L), mientras que el pH fecal inferior a 6 sugiere fermentación colónica por malabsorción de carbohidratos y producción de ácidos grasos de cadena corta (3).

En síntesis, la evaluación fecal en el adulto mayor constituye un pilar diagnóstico de gran valor, al combinar herramientas tradicionales y moleculares que permiten identificar causas infecciosas, inflamatorias o metabólicas de diarrea crónica sin recurrir a procedimientos invasivos. Su interpretación, integrada al contexto clínico y funcional del paciente, contribuye no solo al diagnóstico etiológico, sino también a la toma de decisiones terapéuticas seguras y adaptadas a la complejidad del paciente geriátrico (3),(4).

1.5.2 Marcadores serológicos

Los marcadores serológicos constituyen un pilar complementario en la evaluación integral de la diarrea crónica, especialmente en el adulto mayor, donde la diferenciación entre causas funcionales y orgánicas adquiere particular relevancia clínica. Su objetivo es identificar procesos inflamatorios, autoinmunes, inmunomediados o sistémicos que puedan explicar el cuadro clínico, así como valorar el impacto metabólico y nutricional del trastorno (3),(4),(8).

En la evaluación inicial, el abordaje debe incluir un panel bioquímico amplio destinado tanto a evaluar el estado general del paciente como a orientar el diagnóstico etiológico. Este comprende: hemograma completo, VES, PCR, electrolitos séricos (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , P), pruebas de función renal y hepática, proteínas totales, albúmina, colesterol, tiempo de protrombina, proteinograma electroforético y pruebas tiroideas (3),(8). Estos parámetros permiten identificar complicaciones y detectar signos indirectos de enfermedad orgánica. En geriatría, su interpretación requiere considerar que tanto la VES como la PCR tienden a elevarse con la edad y en presencia de comorbilidades crónicas, lo que puede reducir su especificidad diagnóstica (3),(4).

Entre los marcadores inespecíficos de inflamación, la VES y la PCR son los más utilizados. La VES se ve influenciada por la edad, anemia o hipoalbuminemia, y aunque es sensible, carece de valor discriminativo entre EII y SII. La PCR, en cambio, posee mejor rendimiento: con un punto de corte de 5–6 mg/L, alcanza una sensibilidad aproximada del 73% y una especificidad del 78% para EII; la PCR ultrasensible (<6 mg/L) puede superar el 90% de sensibilidad, aunque no localiza el sitio de inflamación (4). En el adulto mayor, una PCR persistentemente elevada debe motivar la búsqueda de EII de inicio tardío, neoplasias o infecciones crónicas, evitando atribuirle de forma prematura a comorbilidades o envejecimiento fisiológico.

La presencia de anemia, hipoalbuminemia o VES elevada tiene alta especificidad para enfermedad orgánica subyacente. En particular, la anemia ferropénica constituye un marcador sensible, aunque no específico de enteropatía del intestino delgado, siendo la enfermedad celíaca una causa frecuente y subdiagnosticada en la vejez. La coexistencia de anemia, hipocolesterolemia e hipoalbuminemia sugiere malabsorción o enteropatía perdedora de proteínas, mientras que la eosinofilia puede orientar hacia parasitosis, alergias o gastroenteritis eosinofílica. En adultos mayores, la hipoalbuminemia adquiere particular importancia, pues además de reflejar pérdida proteica intestinal, predice fragilidad, peor pronóstico y mayor riesgo de institucionalización(3)En el diagnóstico de enfermedad celíaca, los marcadores serológicos específicos representan la piedra angular del cribado diagnóstico (4).

Asimismo, deben incluirse pruebas de función tiroidea, ya que un nivel suprimido de TSH es un predictor de hipertiroidismo, causa reversible de diarrea persistente en la población geriátrica (3). En pacientes con factores de riesgo o sintomatología compatible, la serología para VIH también debe formar parte del protocolo diagnóstico, dada su asociación con diarrea crónica e inmunodeficiencia secundaria (3),(8).

En el contexto geriátrico, la integración de estos parámetros permite no solo identificar la causa subyacente, sino también estimar el impacto sistémico de la diarrea sobre el estado nutricional, inmunológico y funcional del paciente.

En síntesis, los marcadores serológicos son herramientas indispensables en la evaluación multidimensional de la diarrea crónica en el adulto mayor, al permitir distinguir entre etiologías funcionales y orgánicas, identificar estados carenciales o inflamatorios, y guiar decisiones diagnósticas y terapéuticas dentro de un enfoque clínico geriátrico integral (3),(4),(8).

1.5.3 Marcadores de malabsorción

Los marcadores de malabsorción constituyen herramientas diagnósticas esenciales en la evaluación de la diarrea crónica, particularmente en el adulto mayor, donde los síndromes de malabsorción son frecuentes y pueden coexistir con múltiples comorbilidades o estados de fragilidad. Su utilidad radica en detectar alteraciones en los procesos de digestión y absorción intestinal, diferenciando entre malabsorción primaria (por daño mucoso o enzimático) y malnutrición secundaria a ingesta insuficiente o enfermedades sistémicas (4).

Entre los marcadores indirectos, los beta-carotenos séricos reflejan la capacidad absorptiva intestinal y constituyen un indicador práctico en el adulto mayor, especialmente cuando existe sospecha de malabsorción crónica o desnutrición asociada a enfermedad gastrointestinal. Valores séricos por debajo de 100 mcg/dl sugieren malabsorción, mientras que niveles aún más bajos (<60 mcg/dl en mujeres y <50 mcg/dl en hombres) son altamente sugestivos de un defecto absorptivo significativo. Su sensibilidad es cercana al 78% y la especificidad del 82%, y la prueba de sobrecarga de caroteno permite diferenciar entre malabsorción verdadera y malnutrición por baja ingesta, un escenario común en geriatría debido a anorexia, depresión o limitaciones funcionales (4).

La determinación de grasas fecales continúa siendo un pilar diagnóstico para confirmar esteatorrea. Puede realizarse de forma cualitativa (tinción con Sudan III) o cuantitativa (medición en 24 horas). Una excreción superior a 7 g/día se considera patológica, mientras que valores mayores de 1000 g/día orientan a causas severas como insuficiencia pancreática exocrina o trastornos biliares y neuroendocrinos. Su alta especificidad (95–99%) la convierte en una herramienta clave en la evaluación de diarrea grasa. En el adulto mayor, su interpretación debe considerar factores como la pérdida dentaria, la ingesta reducida de grasas y la utilización de laxantes, que pueden modificar los resultados y llevar a subestimaciones o falsos positivos (4).

La prueba de D-xilosa evalúa la función absorptiva de la mucosa intestinal, y es especialmente útil para distinguir entre malabsorción por alteración de la pared intestinal (como en enfermedad celíaca o enteropatías medicamentosas) y causas extra lumbinales (pancreáticas o biliares). Una excreción urinaria menor de 4 g en 5 horas o niveles séricos por debajo de 20 mg/dl tras la administración de 25 g de D-xilosa indican una alteración absorptiva. En el adulto mayor, la interpretación requiere cautela, ya que condiciones frecuentes como insuficiencia renal, ascitis o bajo volumen urinario pueden generar falsos positivos, reduciendo su especificidad (4).

En síntesis, los marcadores de malabsorción proporcionan información esencial para distinguir entre causas mucosas, pancreáticas o biliares de diarrea crónica en el adulto mayor. Su selección e interpretación deben considerar los cambios fisiológicos del envejecimiento, la función renal y hepática, el estado nutricional y la coexistencia de polifarmacia, a fin de evitar errores diagnósticos y orientar intervenciones terapéuticas personalizadas que preserven el equilibrio metabólico y la funcionalidad del paciente geriátrico (4).

1.5.4 Estudios radiológicos

Los estudios radiológicos constituyen una herramienta fundamental y complementaria en el abordaje diagnóstico de la diarrea crónica, particularmente en el adulto mayor, donde la complejidad etiológica y la coexistencia de comorbilidades requieren una evaluación estructural y funcional minuciosa. Aunque no suelen ser las pruebas iniciales de elección, su valor radica en la capacidad para identificar alteraciones anatómicas, procesos inflamatorios, neoplasias ocultas y complicaciones relacionadas con enfermedades crónicas o iatrogénicas frecuentes en la población geriátrica (3),(4).

Entre las técnicas más básicas, la radiografía abdominal simple conserva utilidad en la detección de calcificaciones pancreáticas, hallazgo característico de pancreatitis crónica una causa relevante de insuficiencia pancreática exocrina y malabsorción grasa en adultos mayores. Por su parte, el tránsito intestinal con contraste oral permite valorar el tiempo de tránsito y la integridad de la válvula ileocecal, además de identificar patrones de floculación o defectos de llenado sugestivos de malabsorción; sin embargo, su rendimiento diagnóstico en diarrea crónica es limitado (20%), lo que ha reducido su uso rutinario (4).

Las técnicas de imagen avanzadas, como la tomografía computarizada abdominal y la resonancia magnética, aportan información más precisa en la evaluación del intestino delgado y órganos adyacentes. Ambas son particularmente útiles para descartar masas abdominales, neoplasias ocultas o tumores secretores en especial los tumores neuroendocrinos, causas frecuentes pero clínicamente relevantes en el adulto mayor. Las modalidades especializadas, como la enterografía por TC y la enterografía por RM, permiten una visualización detallada del intestino delgado, identificando engrosamientos de pared, estenosis, úlceras o signos de inflamación compatibles con enfermedad de Crohn u otras enteropatías. Aunque la rentabilidad de la CTE es baja cuando la diarrea es el único síntoma (23%), aumenta significativamente si se asocia con dolor abdominal, lo que subraya la importancia de una adecuada selección de pacientes (4).

En el contexto geriátrico, los estudios radiológicos presentan ventajas adicionales, ya que facilitan la detección de complicaciones frecuentes del envejecimiento intestinal, como diverticulosis colónica, estenosis, fístulas, neoplasias o trastornos de motilidad con tránsito acelerado. Estas condiciones pueden pasar inadvertidas en la evaluación clínica o endoscópica inicial, especialmente en pacientes con síntomas inespecíficos o limitaciones para procedimientos invasivos. No obstante, la exposición a radiación y el uso de contraste yodado en TC o CTE requieren especial precaución en adultos mayores con insuficiencia renal o fragilidad cardiovascular, haciendo necesaria una cuidadosa valoración del riesgo-beneficio antes de su indicación (4).

La ultrasonografía abdominal representa una alternativa accesible, no invasiva y segura, con buena sensibilidad para detectar patología inflamatoria o estructural en el íleon terminal. Sin embargo, su rendimiento disminuye en lesiones proximales y depende de la experiencia del operador (3). En contraste, la enterografía por RM se ha consolidado como la modalidad de imagen preferida en el estudio del intestino delgado, tanto por su alta resolución y correlación con los hallazgos quirúrgicos como por la ausencia de radiación ionizante. Las secuencias ponderadas por difusión han incrementado aún más su capacidad diagnóstica para evaluar la actividad inflamatoria y la extensión de la enfermedad (3).

En síntesis, la evidencia actual respalda el uso de TC o RM enterografía según la disponibilidad y las condiciones del paciente como pruebas de elección en la evaluación estructural del intestino delgado en casos de diarrea crónica. En el adulto mayor, la resonancia magnética se perfila como la técnica preferida por su seguridad, sensibilidad superior y ausencia de radiación, lo que la convierte en una herramienta clave dentro de un enfoque diagnóstico integral, capaz de equilibrar precisión, seguridad y respeto por la vulnerabilidad fisiológica propia de la vejez (3),(4).

1.5.5 Estudios endoscópicos

Los estudios endoscópicos representan pilares fundamentales en el abordaje diagnóstico de la diarrea crónica, especialmente en el adulto mayor, donde la amplia gama de etiologías y la coexistencia de comorbilidades exigen una evaluación estructurada y precisa. En este grupo etario, la endoscopia no solo permite identificar lesiones macroscópicas, sino también obtener biopsias que posibilitan un diagnóstico histológico definitivo, esencial en cuadros de presentación atípica o multifactorial (3),(4),(9).

La colonoscopia con ileoscopia constituye la herramienta inicial de eleccion por su capacidad para detectar alteraciones sugestivas de EII, neoplasias, colitis microscopica o isquemica, y por permitir la toma de biopsias incluso en mucosa aparentemente normal. Su rendimiento diagnostico global en diarrea cronica oscila entre el 15–31%, siendo menor en las formas acuosas (2–15%). La colonoscopia completa supera en utilidad a la sigmoidoscopia flexible, ya que la mitad de las lesiones neoplasicas y una proporcion importante de colitis microscopicas se localizan proximalmente a la flexura esplénica. En estudios latinoamericanos, la colonoscopia con biopsia ha mostrado un rendimiento diagnostico de 28–36%, y las biopsias del ileon terminal, aunque solo positivas en un 10%, son de gran valor cuando existen sospechas clinicas o hallazgos radiologicos de enfermedad inflamatoria o infecciosa (4).

En la poblacion geriátrica, esta técnica adquiere un valor particular, ya que muchas etiologias como colitis inducida por fármacos, colitis isquemica o colitis microscopica pueden presentarse con sintomas inespecificos o enmascarados por la polifarmacia y la fragilidad intestinal. Por ello, las guias recomiendan obtener muestras histologicas del colon derecho e izquierdo, aun en ausencia de lesiones visibles, para aumentar la sensibilidad diagnostica (3). Además, aunque la deteccion de neoplasias colonicas en pacientes con diarrea aislada es baja (7%), el riesgo relativo aumenta con la edad y la localizacion proximal de las lesiones, lo que justifica la realizacion de una colonoscopia completa en el adulto mayor(9)

La endoscopia digestiva alta tiene un papel complementario, pero decisivo en contextos especificos, particularmente cuando se sospechan sindromes de malabsorcion o enfermedad celíaca. En este ultimo caso, la obtencion de biopsias duodenales permite confirmar el diagnostico histologico en pacientes con serologia positiva o sospecha clinica persistente pese a resultados negativos. Aunque la evidencia sobre su rendimiento diagnostico es limitada, su indicacion en el adulto mayor debe valorarse individualmente, considerando que la enfermedad celíaca puede debutar de novo en edades avanzadas o manifestarse de forma atipica con anemia o diarrea cronica leve (3).

La capsula endoscopica ha revolucionado la evaluacion del intestino delgado, una region historicamente inaccesible por medios convencionales. En adultos mayores con diarrea cronica y estudios radiologicos negativos, su caracter mínimamente invasivo y su alta tolerancia la convierten en una opcion diagnostica segura y eficaz. Su rendimiento diagnostico varia entre 42–77%, dependiendo de la presencia de lesiones como erosiones, úlceras aftosas, estenosis o edema, y puede modificar el diagnostico en hasta un tercio de los pacientes (3)(4). En el contexto de enfermedad celíaca, la capsula endoscopica presenta una sensibilidad del 87,5% y una especificidad del 90,9% frente a la histologia, al identificar patrones como mucosa plana, aspecto en mosaico o nodular(4).

Finalmente, la enteroscopia del intestino delgado, en sus variantes de empuje, balón unico, doble balón o espiral, constituye una herramienta de segunda linea, indicada en casos donde la capsula endoscopica o las imagenes radiologicas revelan alteraciones, o cuando la sospecha clinica persiste pese a estudios negativos. Su principal ventaja radica en la posibilidad de obtener biopsias yeyunales o ileales dirigidas y realizar intervenciones terapeuticas especificas. En diarrea cronica, la enteroscopia permite confirmar histologicamente hasta el 86% de las enteropatias y el 78% de los casos de enfermedad de Crohn del intestino delgado, aunque su rendimiento disminuye a alrededor del 55% cuando no hay lesiones macroscopicas aparentes (3),(4).

En el contexto geriátrico, la indicacion de estudios endoscopicos debe individualizarse, valorando riesgos anestésicos, comorbilidades y expectativas terapeuticas, pero sin subestimar su potencial diagnostico. La endoscopia en el adulto mayor no solo permite esclarecer la etiologia de la diarrea cronica frecuentemente multifactorial, sino que también orienta intervenciones dirigidas que pueden prevenir complicaciones mayores, mejorar el estado nutricional y preservar la funcionalidad y calidad de vida (3),(4),(9).

1.6 Consecuencias

Las consecuencias de la diarrea crónica en adultos mayores son de particular gravedad y trascienden ampliamente el ámbito gastrointestinal. La pérdida sostenida de líquidos y nutrientes conduce a malnutrición, con déficits de proteínas, calcio, folato, vitamina B12 y vitamina D, agravados por la tendencia de los pacientes a evitar alimentos que perciben como desencadenantes (2). En geriatría, la malnutrición constituye un factor de riesgo independiente para hospitalizaciones prolongadas, mayor mortalidad, caídas, fracturas y pérdida de independencia funcional. Además, complicaciones derivadas de causas no diagnosticadas, como la enfermedad celíaca, pueden manifestarse con anemia u osteoporosis, aumentando la vulnerabilidad ósea y el riesgo de fracturas en personas frágiles. Incluso el incremento en la frecuencia deposicional puede deteriorar la integridad cutánea en pacientes encamados, predisponiendo al desarrollo de úlceras por presión y mayor morbilidad (2).

El impacto de la diarrea crónica sobre la calidad de vida es igualmente significativo: el temor a los síntomas condiciona la movilidad social, limita la participación en actividades y promueve el aislamiento, la ansiedad y la depresión (2). Este efecto se amplifica en el adulto mayor debido a la interacción entre el eje intestino-cerebro, la vulnerabilidad emocional y el riesgo de pérdida de autonomía, donde un episodio recurrente de diarrea puede precipitar la transición desde la independencia hacia la dependencia funcional. La coexistencia de fragilidad, comorbilidades y cambios fisiológicos del envejecimiento como la debilidad del esfínter anal o la disminución de la movilidad facilita la aparición de incontinencia fecal secundaria, complicación que deteriora aún más la calidad de vida e incrementa la necesidad de cuidados y la probabilidad de institucionalización (5).

En el contexto fisiológico del envejecimiento, la reserva homeostática disminuida del adulto mayor magnifica las consecuencias sistémicas de la diarrea: la deshidratación se agrava por la disfunción renal relacionada con la edad, mientras que la malnutrición se perpetúa por anorexia o reducción de la ingesta durante los episodios diarreicos(5). En este escenario, el manejo dietético puede convertirse en una herramienta terapéutica eficaz, pero con riesgos significativos si no se planifica adecuadamente. Las dietas restrictivas como las bajas en FODMAPs o la exclusión de trigo, cuando se aplican sin supervisión especializada, pueden inducir deficiencias nutricionales (por ejemplo, de folato y vitaminas del complejo B), reducir la diversidad de la microbiota intestinal y favorecer conductas evitativas o restrictivas, con repercusiones negativas sobre el bienestar psicosocial y la seguridad alimentaria. En adultos mayores, la implementación de modificaciones dietéticas debe ser individualizada, equilibrando el control sintomático con la preservación del estado nutricional, la funcionalidad, la diversidad microbiana y la calidad de vida (2).

Desde una perspectiva biológica, la diarrea crónica se asocia con mecanismos que pueden acelerar el deterioro funcional en el envejecimiento. Un estudio transversal evidenció que la diarrea crónica se relaciona de manera independiente con un mayor índice de fragilidad en adultos mayores (OR ajustado 1.39; IC95% 1.06–1.82). Este hallazgo sugiere que la diarrea no solo es una manifestación clínica, sino también un marcador de vulnerabilidad sistémica. La disbiosis intestinal y la pérdida de diversidad microbiana comunes tanto en la diarrea crónica como en la fragilidad podrían constituir un nexo fisiopatológico compartido. Además, el estado inflamatorio de bajo grado asociado a la diarrea, caracterizado por la elevación de citocinas proinflamatorias como IL-6, TNF- α e IL-1 β , promueve el catabolismo proteico, la pérdida de masa muscular y la sarcopenia, procesos fundamentales en el desarrollo de la fragilidad geriátrica(10)

En síntesis, la diarrea crónica en el adulto mayor debe considerarse no solo como un trastorno digestivo, sino como un síndrome geriátrico complejo, con repercusiones metabólicas, nutricionales, funcionales y psicosociales. Su

abordaje requiere una evaluación integral que contemple la detección precoz de malnutrición y fragilidad, la corrección de causas potencialmente reversibles y la planificación de estrategias dietéticas seguras y sostenibles orientadas a preservar la autonomía, la funcionalidad y la calidad de vida del paciente (2),(5),(10).

1.7 Manejo general

En el adulto mayor con diarrea, los cuidados de soporte constituyen un pilar fundamental del manejo clínico.

La reposición de líquidos y electrolitos debe realizarse de manera cuidadosa e individualizada, considerando las comorbilidades y la reserva funcional del paciente. Una hidratación excesivamente rápida puede precipitar una descompensación de insuficiencia cardíaca, mientras que una reposición insuficiente o lenta favorece la progresión del daño renal. Por ello, se recomienda una monitorización estrecha de parámetros como creatinina sérica, electrolitos, hematocrito y diuresis. El estado nutricional requiere especial atención, ya que la anorexia secundaria a la diarrea o a la enfermedad de base puede precipitar o agravar la desnutrición en este grupo vulnerable. En este contexto, la intervención temprana del profesional en nutrición resulta esencial, especialmente durante la hospitalización, para prevenir la pérdida de masa muscular y funcionalidad. La terapia antidiarreica inespecífica puede emplearse de forma temporal mientras se completa la evaluación diagnóstica o en casos en los que no exista un tratamiento etiológico disponible, siempre tras descartar causas infecciosas. Los agonistas μ -opioides constituyen el principal recurso farmacológico: la loperamida, eficaz y segura en dosis de hasta 16 mg/día, representa la primera elección; en casos refractarios, puede considerarse el uso de morfina en dosis bajas o tintura de opio, con un ajuste especialmente cuidadoso en adultos mayores por el riesgo de sedación. Un aspecto clínicamente relevante es que el intestino no desarrolla tolerancia al efecto antidiarreico de los opioides, por lo que la dosis efectiva tiende a mantenerse estable a largo plazo, aunque se requiere vigilancia estricta para prevenir abuso o efectos adversos(6)

2.Etiología infecciosa

En el adulto mayor, la diarrea crónica de origen infeccioso representa un desafío diagnóstico y terapéutico. Aunque las infecciones suelen asociarse a cuadros agudos y autolimitados, en esta población pueden prolongarse o repetirse debido a los cambios propios del envejecimiento, la fragilidad inmunológica, la presencia de comorbilidades y la exposición frecuente a servicios de salud. Estas condiciones favorecen no solo la persistencia de los síntomas, sino también las recurrencias, lo que incrementa el riesgo de deshidratación, malnutrición, deterioro funcional y pérdida de autonomía.

A lo largo de este apartado se revisarán las principales etiologías infecciosas capaces de producir diarrea crónica en el adulto mayor, analizando sus mecanismos, características clínicas y la importancia de su reconocimiento oportuno para orientar el abordaje diagnóstico y terapéutico en este grupo vulnerable.

2.1 Viral

2.1.1 Citomegalovirus

El citomegalovirus, también denominado herpes-virus humano tipo 5 (HHV-5), de los nueve herpes-virus capaces de infectar a humanos, el CMV destaca por su alta prevalencia global y su doble relevancia clínica: constituye la causa principal de infección congénita y es un agente de enfermedad grave en pacientes inmunocomprometidos(11),(12).Reconocido por primera vez en 1965 como responsable de un síndrome mononucleósico-like en individuos inmunocompetentes, se consolidó posteriormente como un patógeno con un amplio espectro clínico en diferentes poblaciones (12). Se trata de uno de los virus de mayor tamaño dentro de su familia, lo que se traduce en una estructura proteica compleja y en una notable capacidad de evasión de la respuesta inmune del huésped (12).

Las vías de transmisión son múltiples e incluyen el contacto directo con secreciones corporales como saliva, lágrimas, orina, heces, leche materna y semen, así como la exposición a fómites contaminados, en los cuales el virus puede permanecer viable hasta seis horas. También puede transmitirse por vías iatrogénicas como trasplantes de órganos y transfusiones sanguíneas, riesgo que se ha reducido significativamente gracias a la implementación de técnicas de leucorreducción (12). Al igual que otros herpes-virus, tras la infección primaria el CMV establece latencia en monocitos y progenitores hematopoyéticos, lo que asegura su persistencia de por vida . Aunque la respuesta inmunitaria mediada por linfocitos T CD4+ y CD8+ ejerce un control parcial, no logra erradicar completamente al virus, lo que permite la reactivación en contextos de inmunosupresión, inflamación sistémica, envejecimiento celular o coinfecciones (11).

La afectación gastrointestinal constituye la manifestación más frecuente del CMV severo en inmunocompetentes, con un claro predominio en adultos mayores (media de edad 67–73 años, 78% >60 años), en su mayoría portadores de comorbilidades metabólicas y ateroscleróticas . El compromiso se localiza principalmente en colon y recto (70–84%), seguido de esófago y estómago (25%) e íleon (23%), caracterizándose endoscópicamente por ulceraciones extensas (82–92%) y mucosa inflamada; hasta un 10% de los casos pueden simular lesiones tumorales (11). A diferencia de los inmunodeprimidos que predomina un compromiso difuso del tubo digestivo, en especial esofágico, en el contexto de enfermedad sistémica (13).

Clínicamente, el colon se manifiesta con diarrea, dolor abdominal y rectorragia, mientras que el tracto digestivo superior se asocia a melena, hematemesis, odinofagia, náuseas y vómitos (11),(13). El espectro clínico es muy amplio, abarcando desde formas leves o asintomáticas hasta cuadros graves con abdomen agudo quirúrgico. Entre las complicaciones descritas se incluyen perforación intestinal, megacolon, abscesos intraabdominales, fístulas (recto-vaginal y recto-vesical), estenosis y enteropatía perdedora de proteínas con hipoproteinemia grave, lo que resalta la potencial gravedad de esta infección incluso en personas sin inmunosupresión conocida (11),(13).

Un hallazgo relevante es que, en comparación con inmunocomprometidos, los inmunocompetentes presentan mayor frecuencia de sangrado digestivo, inicio más abrupto de síntomas, menor compromiso extraintestinal, afectación relativamente mayor del intestino delgado y una mayor proporción de cuadros críticos al diagnóstico, con tasas de ingreso a UCI que oscilan entre 21–39%, superiores a las observadas en pacientes inmunodeprimidos (13).

La mortalidad asociada a CMV-GI muestra un rango muy amplio (0–80%), condicionado por la edad, las comorbilidades y las estrategias terapéuticas utilizadas. De forma llamativa, algunos estudios han reportado peor supervivencia en inmunocompetentes que en inmunocomprometidos, hallazgo paradójico pero atribuible a la edad avanzada, inmunodeficiencias subyacentes no reconocidas y, sobre todo, al diagnóstico y tratamiento tardíos en este grupo. Entre los factores pronósticos negativos destacan las comorbilidades cardiovasculares, metabólicas e inmunomoduladoras, que en ciertas series se asociaron a hasta el 75% de las muertes, no relacionadas directamente con la infección viral. Otros descritos son el sexo masculino, la presencia de enfermedades inmunomoduladoras y el antecedente de colectomía, aunque sin significación estadística en metaanálisis (13).

De particular interés en geriatría y en investigación sobre EII es la relación bidireccional entre CMV e inflamación intestinal crónica: el virus puede infectar al paciente con CUCI refractario y responder al tratamiento antiviral, evitando colectomías; a su vez, en algunos pacientes la colitis por CMV ha precedido al desarrollo posterior de EII confirmada, lo que sugiere un posible papel como desencadenante o modulador de la enfermedad. En este sentido, el CMV-GI no solo representa un reto diagnóstico y terapéutico en el adulto mayor frágil, sino también un modelo de interacción entre infección viral, inmunosenescencia y patología inflamatoria intestinal crónica, con implicaciones relevantes tanto para la práctica clínica como para la investigación traslacional (11).

El diagnóstico de la enfermedad por CMV exige integrar clínica, hallazgos endoscópicos y pruebas directas de detección viral, ya que la mera presencia del virus no basta para establecer enfermedad invasiva. En inmunocomprometidos y en adultos mayores con inmunosenescencia o inmunosupresión secundaria, el criterio diagnóstico fundamental combina síntomas compatibles con la demostración de CMV en muestras clínicas de tejido, fluidos o sangre (12). En la afectación gastrointestinal, el proceso es complejo porque tanto la clínica como la endoscopia resultan inespecíficas y pueden simular colitis isquémica, neoplasias o enfermedad inflamatoria intestinal. El patrón endoscópico más frecuente corresponde a úlceras polimórficas, aunque también se han descrito lesiones polipoides o pseudotumorales que favorecen el subdiagnóstico o el diagnóstico erróneo (13). En este contexto, la biopsia de mucosa gastrointestinal con estudio histopatológico es indispensable. La coloración con hematoxilina-eosina presenta una alta especificidad (92–100%) pero sensibilidad variable (10–87%), lo que limita su rendimiento como única prueba; por ello, la inmunohistoquímica se considera el gold standard, al incrementar la sensibilidad a 78–93% e identificar casos que pasarían inadvertidos con hematoxilina-eosina. La histopatología sigue siendo el pilar diagnóstico al demostrar daño tisular asociado a la presencia viral, y la IHC debe realizarse siempre que exista alta sospecha clínica o histológica (12),(13).

Entre las pruebas moleculares, la amplificación de NATs, principalmente mediante PCR, aporta alta sensibilidad y rapidez. La combinación de IHC y PCR incrementa la detección diagnóstica en un 10–15% adicional (13). Sin embargo, su interpretación requiere cautela: la PCR en sangre total o leucocitos puede amplificar virus latente, mientras que la realizada en plasma o suero se correlaciona mejor con infección activa. En el CMV-GI del adulto mayor, la PCR en tejido de biopsia tiene mayor valor diagnóstico, dado que la viremia puede ser baja o incluso ausente. En otros escenarios como líquido cefalorraquídeo en encefalitis o polirradiculopatía las NATs representan el método de elección por su sensibilidad y velocidad (12).

Las pruebas serológicas, de antigenemia y de viremia poseen baja precisión diagnóstica en CMV-GI: la IgM es positiva solo en 15–60% y la viremia varía entre 18–100%, lo que las hace poco confiables para confirmar enfermedad invasiva, aunque pueden aportar información complementaria (13). La serología, en particular, muestra limitaciones sustanciales: la IgM puede persistir tras la primoinfección o reaparecer en reactivaciones, generando falsos positivos; la IgG únicamente confirma exposición previa; la respuesta serológica puede estar ausente en inmunocomprometidos; y en adultos mayores de países en desarrollo, donde la seroprevalencia se acerca al 100%, su utilidad diagnóstica es mínima. Por tanto, no permite confirmar invasión y debe complementarse con métodos directos (12).

El cultivo viral convencional mediante inoculación en fibroblastos humanos y detección del efecto citopático, históricamente considerado estándar por su alta especificidad, ha quedado relegado en la práctica clínica por su baja sensibilidad (52%) y su lenta cinética (1–4 semanas). Actualmente, los ensayos moleculares (PCR/NATs) han sustituido al cultivo como método de elección en la mayoría de los contextos clínicos (12). En conclusión, ningún método aislado resulta suficiente; el algoritmo diagnóstico se basa en la integración de: a) métodos directos en tejido (histología con H&E + IHC y PCR), b) correlación clínica y endoscópica, y c) interpretación dinámica de la carga viral en NATs, para diferenciar entre infección latente, reactivación subclínica y enfermedad invasiva verdadera. En adultos mayores, dada la posible ausencia de viremia y el peso de la inmunosenescencia, la confirmación requiere especialmente biopsia con IHC y PCR en tejido (13).

El manejo de la enfermedad gastrointestinal por CMV se fundamenta en antivirales específicos y, en escenarios seleccionados, en inmunoglobulina anti-CMV. El arsenal terapéutico incluye ganciclovir, valganciclovir, cidofovir, foscarnet, letermovir, maribavir y, más recientemente, filociclovir en fase de desarrollo clínico. Los fármacos de primera línea son ganciclovir intravenoso y su profármaco oral, valganciclovir, con adecuada biodisponibilidad, alcanzando una eficacia clínica superior al 80% en distintas series (13). La duración del tratamiento no está bien establecida, pero generalmente se extiende de 2 a 3 semanas, o hasta la resolución de los síntomas y la negativización de la viremia, cuando esta es medible. En casos de resistencia viral o toxicidad a ganciclovir/valganciclovir, pueden emplearse cidofovir, foscarnet, letermovir o maribavir, generalmente en contextos específicos como trasplante o intolerancia a las terapias de elección. La estrategia antiviral está condicionada por una toxicidad no despreciable de mielo-supresión, nefrotoxicidad y alteraciones electrolíticas que obliga a monitorización estrecha de hemograma, función renal y balance hidroelectrolítico durante el tratamiento. Un aspecto crítico es la ausencia de guías estandarizadas en pacientes inmunocompetentes: no existe consenso sobre el umbral de inicio, esquema óptimo ni duración adecuada, lo que genera un vacío clínico particularmente relevante en adultos mayores, quienes pueden presentar formas graves y potencialmente mortales de la infección (12),(13).

2.2 Protozoarios

2.2.1 Amebiasis

La amebiasis es una infección intestinal causada exclusivamente por *Entamoeba histolytica*, la única especie patógena entre al menos siete identificadas en humanos (*E. histolytica*, *E. dispar*, *E. coli*, *E. hartmanni*, *E. polecki*, *E. moshkovskii* y *E. bangladeshi*), cuya morfología es prácticamente indistinguible. La OMS la definió en 1997 como la infección por *E. histolytica*, independientemente de la presencia de síntomas clínicos. Se trata de un problema de salud pública global: la OMS estima que aproximadamente 500 millones de personas están infectadas, de las cuales alrededor del 10% desarrolla enfermedad invasiva (14). Asimismo, se calcula que ocurren cerca de 50 millones de casos anuales en el mundo, con más de 100.000 muertes, concentradas principalmente en países en desarrollo donde la pobreza, la falta de acceso a agua potable y el saneamiento deficiente perpetúan la transmisión(15). Estudios de diagnóstico molecular estiman una prevalencia global de aproximadamente 3,6%, reflejando que, pese a los avances en salud pública, la carga de enfermedad sigue siendo significativa(16).

El ciclo vital de *E. histolytica* se transmite por vía fecal-oral, a través de la ingesta de quistes presentes en agua o alimentos contaminados, los cuales poseen gran resistencia ambiental y pueden sobrevivir semanas en condiciones húmedas. Tras la excitación en el intestino, cada quiste libera hasta ocho trofozoítos móviles, que se multiplican por fisión binaria. En la mayoría de los casos, los trofozoítos permanecen como comensales no invasivos, eliminando quistes en heces y perpetuando la transmisión comunitaria sin embargo, en una minoría, los parásitos adquieren un comportamiento invasivo, destruyendo la mucosa, generando inflamación y originando colitis amebiana con diarrea, dolor abdominal y riesgo de complicaciones graves(14)

En adultos mayores, aunque la prevalencia absoluta es menor que en poblaciones pediátricas y jóvenes, pero las consecuencias clínicas resultan desproporcionadamente más graves, ya que la infección invasiva se asocia con mayor riesgo de complicaciones y mortalidad debido a la coexistencia de comorbilidades crónicas y los efectos de la inmunosenescencia. Además, este grupo etario presenta una vulnerabilidad particular cuando existe inmunosupresión asociada a neoplasias, desnutrición, uso prolongado de corticoides o trasplantes, lo que incrementa la probabilidad de desarrollar formas invasivas severas como el absceso hepático amebiano o la colitis fulminante. Esto consolida a la población geriátrica como un subgrupo de especial riesgo dentro de la epidemiología global de la enfermedad (16).

Presenta un espectro clínico amplio que va desde formas asintomáticas que constituyen aproximadamente el 90% de los casos hasta cuadros intestinales invasivos y manifestaciones extraintestinales graves. En la mayoría de los individuos infectados, los trofozoítos se comportan como comensales en el intestino grueso, alimentándose de la microbiota y de nutrientes del huésped, lo que explica la elevada proporción de portadores asintomáticos. Estos representan un reservorio epidemiológico fundamental, ya que la formación de quistes y su eliminación en heces perpetúan la transmisión fecal-oral, particularmente relevante en contextos de hacinamiento como asilos y hospitales geriátricos(15),(16).

En aproximadamente el 10% de los casos, los trofozoítos adquieren un comportamiento invasivo, atravesando la mucosa intestinal y generando colitis amebiana, que puede presentarse como colitis no disintérica crónica frecuentemente confundida con síndrome de intestino irritable o colitis microscópica, o como colitis disintérica aguda caracterizada por diarrea sanguinolenta y dolor abdominal. Esta última suele aparecer días o semanas después de la exposición y puede ser autolimitada en un período de 4 a 5 semanas. Sin embargo, en ciertos pacientes la

infección progresa a formas complicadas, incluyendo ameboma colónico una masa inflamatoria que simula neoplasia, colitis necrotizante fulminante o megacolon tóxico, entidades que alcanzan tasas de mortalidad superiores al 75%, en contraste con la disentería no complicada cuya mortalidad es <1%. Estas formas severas son más prevalentes en adultos mayores e individuos inmunosuprimidos, como aquellos bajo tratamiento con corticoides, quimioterapia o con infección por VIH(14),(16)

Las manifestaciones extraintestinales derivan de la diseminación hematógica del parásito a través del sistema portal, alcanzando órganos blandos. Entre ellas, el absceso hepático amebiano es la complicación más frecuente y representa la forma invasiva extraintestinal más grave, con potencial de elevada letalidad si no se diagnostica y trata oportunamente. También se han descrito localizaciones menos comunes en pulmón, piel, pericardio y sistema nervioso central, que, aunque infrecuentes, refuerzan la consideración de la amebiasis no solo como una parasitosis intestinal, sino como una enfermedad sistémica capaz de generar alta morbimortalidad(14),(15),(16).

El diagnóstico de la amebiasis combina herramientas clínicas, endoscópicas, inmunológicas y moleculares, cada una con limitaciones particulares, especialmente en contextos endémicos y en poblaciones vulnerables como los adultos mayores(14)

Históricamente, el diagnóstico parasitológico mediante microscopía de heces fue considerado el estándar de oro, al permitir la identificación de quistes y trofozoítos. No obstante, su sensibilidad y especificidad rara vez superan el 80%, requieren personal altamente entrenado y no permiten diferenciar *E. histolytica* de especies no , lo que conlleva riesgo de sobrediagnóstico y tratamientos innecesarios (14),(15),(16).A pesar de estas limitaciones, la microscopía sigue siendo ampliamente utilizada en regiones endémicas debido a su bajo costo y accesibilidad (16)

Con el fin de mejorar la precisión diagnóstica, se han desarrollado pruebas inmunológicas. La serología mediante hemaglutinación indirecta alcanza positividad en hasta el 90% de los casos de colitis amebiana y permite detectar anticuerpos a los 5–7 días de la infección; sin embargo, en áreas endémicas hasta un 35% de la población puede presentar títulos persistentes, generando falsos positivos, por lo que su utilidad principal es descartar enfermedad cuando el resultado es negativo(15). Los ensayos de detección de antígenos, como ELISA de coproantígeno, radioinmunoensayo o inmunofluorescencia con anticuerpos monoclonales específicos, ofrecen alta sensibilidad y especificidad, útiles incluso en portadores con baja carga parasitaria (15),(16).

En la actualidad, la reacción en cadena de la polimerasa y sus variantes (convencional, nested, en tiempo real o multiplex) representan el método más sensible y específico para el diagnóstico de la amebiasis. Estas técnicas son hasta 100 veces más sensibles que el ELISA, permiten diferenciar *E. histolytica* de especies no patógenas como *E. dispar* y *E. moshkovskii*, y posibilitan incluso la genotipificación y la cuantificación de la carga parasitaria. Estas ventajas la han consolidado como herramienta fundamental tanto en investigación como en el diagnóstico diferencial de casos clínicamente relevantes, incluyendo formas intestinales y extraintestinales. Sin embargo, la falta de estandarización y el elevado costo continúan limitando su aplicación en la práctica clínica de rutina, sobre todo en países en desarrollo (14),(15),(16).

La colonoscopia con toma de biopsias desempeña un papel clave en casos con clínica inespecífica o diagnósticos diferenciales complejos, particularmente en adultos mayores con diarrea crónica. Sus hallazgos característicos incluyen úlceras una base ancha y una entrada estrecha en “matraz”, principalmente en ciego y recto, que ayudan a diferenciar la amebiasis de otras entidades como enfermedad inflamatoria intestinal, tuberculosis intestinal o neoplasias colorrectales. No obstante, presenta limitaciones, entre ellas la posible eliminación de trofozoítos tras el

lavado intestinal y la similitud histológica con colitis ulcerosa (criptitis, abscesos crípticos) o enfermedad de Crohn (mucosa intermedia aparentemente normal). Esta inespecificidad diagnóstica en el adulto mayor puede favorecer errores que deriven en cirugías innecesarias o en el inicio de inmunosupresores, con riesgo de precipitar formas fulminantes de la enfermedad (14),(15).

En conjunto, la estrategia diagnóstica más precisa combina métodos moleculares con pruebas inmunológicas (detección de antígenos o serología), complementadas con técnicas endoscópicas e imagenológicas según la presentación clínica. En adultos mayores, esta aproximación integral resulta crucial para evitar errores diagnósticos, dado que la amebiasis puede simular múltiples patologías digestivas y su curso clínico se asocia a un mayor riesgo de complicaciones graves.

El tratamiento de la amebiasis se fundamenta en la utilización combinada de amebicidas luminales y tisulares, con el objetivo de erradicar tanto la fase invasiva como los quistes persistentes en la luz intestinal. Los amebicidas luminales como paromomicina, diloxanida furoato, iodoquinol, diiodohidroiquina y nitazoxanida actúan exclusivamente en el lumen intestinal, siendo la terapia de elección en la colitis amebiana no disintérica y en los portadores asintomáticos; además, son imprescindibles tras el tratamiento sistémico para eliminar los quistes residuales y prevenir recurrencias o transmisión (14),(15),(16). Por su parte, los amebicidas tisulares incluyendo metronidazol, tinidazol, secnidazol, ornidazol, emetina y cloroquina presentan rápida absorción intestinal y actividad sistémica, siendo fundamentales en el manejo de la colitis invasiva y del absceso hepático amebiano. El metronidazol se mantiene como el fármaco de elección desde hace más de cinco décadas gracias a su eficacia probada y bajo costo, actúa como profármaco que, tras ser reducido por sistemas redox parasitarios (tioredoxina reductasa y ferredoxina), genera radicales libres reactivos capaces de dañar proteínas y ADN del parásito. Sin embargo, su uso se asocia a efectos adversos frecuentes, como náuseas, vómitos, cefalea, ataxia, sabor metálico y erupciones cutáneas. El tinidazol ofrece la ventaja de esquemas más cortos y mejor tolerabilidad, aunque su disponibilidad puede ser limitada en algunos entornos (14),(16)

La estrategia terapéutica óptima en las formas invasivas consiste en iniciar con un amebicida tisular (metronidazol, tinidazol o derivados nitroimidazólicos) para controlar la enfermedad activa, seguido obligatoriamente de un amebicida luminal (como paromomicina o diloxanida furoato), con el fin de erradicar los quistes intestinales y asegurar la resolución completa(15). Esta estrategia adquiere especial relevancia en los adultos mayores, donde la persistencia de quistes, las reinfecciones y las recaídas se asocian a mayor morbilidad y complicaciones graves debido a inmunosenescencia, comorbilidades crónicas y exposición a tratamientos inmunosupresores(16).

Incluso los portadores asintomáticos deben recibir tratamiento, tanto para prevenir la progresión hacia formas invasivas como para reducir la transmisión comunitaria.(15)

Finalmente, la prevención y el control comunitario constituyen pilares fundamentales del manejo integral de la amebiasis. Medidas higiénicas simples, pero altamente efectivas como el lavado de manos con agua y jabón, el acceso a agua potable segura, el saneamiento básico y la adecuada manipulación de alimentos reducen de manera significativa la transmisión. En particular, el lavado de manos puede disminuir hasta en un 50% la mortalidad asociada a las diarreas, consolidándose como la intervención más costo-efectiva y universal para reducir la carga de la enfermedad (15)

2.2.2 Giardiasis

Giardia intestinalis (sinónimos: *G. duodenalis*, *G. lamblia*) constituye uno de los protozoos intestinales más prevalentes a nivel mundial y un agente central en la parasitología clínica. Desde su observación inicial por Antonie

van Leeuwenhoek en 1681 y la descripción formal realizada por Lambl en 1859, este parásito ha sido objeto de estudio continuo, hasta su reconocimiento por la OMS en 2004 mediante la inclusión de la giardiasis en la Iniciativa de Enfermedades Desatendidas, reflejo de su impacto sanitario en países en vías de desarrollo (17),(18),(19). Se estima que ocurren entre 200 y 280 millones de casos anuales, lo que la sitúa como la parasitosis intestinal más frecuente de origen no bacteriano ni viral, diferenciándose de enteropatógenos más comunes como *Escherichia coli* o rotavirus (17),(18). Su ciclo vital es simple y consta de dos formas: el trofozoíto, responsable de la colonización intestinal y la sintomatología, y el quiste, forma infectante y resistente que asegura la persistencia ambiental y la transmisión. El contagio ocurre por vía fecal-oral, a través de agua y alimentos contaminados o por contacto persona a persona. Tras un período de incubación de 9 a 15 días, la infección puede permanecer asintomática o expresarse con un espectro clínico amplio que incluye diarrea acuosa/malabsortiva, dolor abdominal, náuseas y pérdida de peso, modulados por la edad, el estado nutricional, la inmunocompetencia del huésped y la carga infectante (18). Epidemiológicamente, cerca del 50% de los casos son asintomáticos, lo que conlleva una doble consecuencia: la subestimación de la verdadera prevalencia y la existencia de portadores y reinfectados que funcionan como reservorios ocultos, perpetuando la transmisión a pesar de la disponibilidad de tratamientos eficaces (17) (18). En personas con VIH la infección no se comporta como estrictamente oportunista, aunque puede prolongar la clínica, con prevalencias reportadas de 1.5–17.7% (18). Su epidemiología está marcada además por la prolongada viabilidad de los quistes, capaces de sobrevivir meses en ambientes húmedos, lo que explica la asociación con agua no segura y justifica intervenciones de salud pública como la cloración y filtración de fuentes, el monitoreo de sistemas de abastecimiento y el control sistemático de brotes. Clínicamente, la giardiasis puede ser transitoria o recidivante, y en un subgrupo de pacientes se ha vinculado con complicaciones postinfecciosas como síndrome de intestino irritable y fatiga crónica. Desde el punto de vista histopatológico, más de 500 casos analizados han mostrado mucosa duodenal normal en la mayoría, con una minoría que presenta inflamación y acortamiento vellosos sin embargo, en adultos no previamente expuestos y con infección prolongada, la parasitosis se asocia a duodenitis y a un mayor riesgo de secuelas postinfecciosas (19). Esta disociación clínico-histológica, síntomas persistentes con mucosa aparentemente normal resalta el rol de mecanismos no destructivos como la disbiosis, la alteración del transporte de nutrientes, la disfunción de la barrera epitelial y la hipersensibilidad visceral en la fisiopatología de la enfermedad. En conjunto, la giardiasis se configura como una infección intestinal de alta carga global que combina un impacto agudo causa de diarrea del viajero y brotes hídricos con la capacidad de inducir secuelas gastrointestinales crónicas en poblaciones previamente no expuestas (17),(18),(19).

El diagnóstico de la giardiasis representa un reto clínico y epidemiológico que exige balancear sensibilidad, especificidad, factibilidad operativa y costo-efectividad de las distintas herramientas disponibles. La microscopía fecal, mediante examen directo o técnicas de concentración como el método de formol-éter (Ritchie), continúa siendo el método más utilizado en la práctica clínica global por su bajo costo, aplicabilidad universal y la posibilidad de detectar múltiples parásitos en una sola muestra. Su principal limitación radica en la baja sensibilidad, condicionada por la excreción intermitente de quistes y la dependencia de la pericia técnica, lo que introduce variabilidad inter observador. Este inconveniente puede mitigarse con la recolección seriada de al menos tres muestras en días alternos, estrategia que eleva la sensibilidad desde un rango inicial de 50–70% hasta aproximadamente 94%, subrayando que la calidad del muestreo es tan crítica como la técnica empleada (17) (18).

Las pruebas inmunodiagnósticas han ganado relevancia en las últimas décadas como herramientas complementarias a la microscopía. La detección de anticuerpos séricos (IgM, IgG, IgA secretora) aporta información sobre la respuesta inmune, aunque su utilidad clínica es limitada porque no permite distinguir infección activa de pasada, por lo que se

reserva principalmente para estudios epidemiológicos. En contraste, la detección de coproantígenos mediante ELISA o pruebas rápidas de inmunocromatográfica constituye la aproximación más prometedora, con sensibilidades reportadas del 95–100% y especificidades cercanas al 100%, particularmente frente al antígeno GSA65, presente tanto en quistes como en trofozoítos. Estos ensayos incrementan hasta un 30% la tasa de detección frente a la microscopía y permiten identificar de manera simultánea otros protozoos intestinales, aunque presentan limitaciones relacionadas con el costo, la necesidad de equipos especializados y la variabilidad en el rendimiento de los kits comerciales (17),(18)

Los métodos moleculares, encabezados por la PCR, constituyen el avance más relevante, con sensibilidades y especificidades que alcanzan valores de 92% y 100%, respectivamente. Sin embargo, su implementación está restringida por su elevado costo, la necesidad de personal entrenado y la interferencia de inhibidores fecales, limitando su aplicación rutinaria en países en desarrollo y relegándolas a laboratorios de referencia e investigación (18).

En síntesis, aunque las técnicas inmunológicas y moleculares representan avances sustanciales en términos de sensibilidad y especificidad, la microscopía mantiene un rol central en la práctica clínica y la vigilancia epidemiológica por su bajo costo, accesibilidad y aplicabilidad universal. El futuro del diagnóstico probablemente dependa de un modelo combinado: microscopía como base en programas de salud pública, complementada con inmunoensayos en contextos endémicos y pruebas moleculares reservadas para investigación, estudios epidemiológicos avanzados o casos clínicamente complejos (17),(18).

El tratamiento de la giardiasis ha experimentado una evolución notable desde que *Giardia duodenalis* fue reconocida como un patógeno intestinal de importancia clínica. En la actualidad, los fármacos disponibles abarcan diferentes clases terapéuticas con eficacia variable, acceso desigual entre países y limitaciones que evidencian la necesidad de nuevas estrategias. Los nitroimidazoles (metronidazol, tinidazol, secnidazol y ornidazol) continúan siendo la primera línea de tratamiento a nivel mundial. Su mecanismo de acción se basa en la reducción intracelular del grupo nitro y la liberación de radicales citotóxicos que lesionan estructuras parasitarias esenciales. Un aspecto emergente de gran relevancia es la resistencia clínica a nitroimidazoles, con fracasos terapéuticos reportados de hasta un 40% en series recientes, lo que obliga a considerar alternativas en pacientes refractarios. Dentro de estas, los benzimidazoles (albendazol y mebendazol) han mostrado utilidad pese a haber sido desarrollados como antihelmínticos. Albendazol, administrado en esquemas de 400 mg/día durante 5 días, alcanza tasas de curación entre 83–96%. Su mecanismo de acción consiste en la inhibición de la polimerización de microtúbulos y el transporte intracelular, además de inducir estrés oxidativo en el parásito. Ambos fármacos se caracterizan por un buen perfil de tolerancia, con efectos adversos generalmente leves y gastrointestinales, y adquieren especial valor en casos de fallo terapéutico con nitroimidazoles o en presencia de coinfecciones helmínticas, escenario en el que ofrecen una ventaja clínica al permitir un abordaje antiparasitario dual (19)

2.3.3 Criptosporidiosis

La criptosporidiosis, causada por protozoos del género *Cryptosporidium*, constituye uno de los principales problemas globales de salud pública asociados a enfermedades diarreicas transmitidas por agua y alimentos. Su impacto es especialmente relevante en poblaciones vulnerables, como niños menores de cinco años e individuos inmunocomprometidos, en quienes la infección puede ser grave, persistente e incluso fatal. Se estima que este parásito es responsable de hasta el 20% de los casos de diarrea en países en desarrollo, además de millones de episodios vinculados a transmisión alimentaria y brotes hídricos, entre los cuales destaca el histórico evento de

Milwaukee en 1993, que afectó a más de 400 000 personas y marcó un punto de inflexión en la atención internacional sobre este patógeno (20),(21). La elevada resistencia de los ooquistes en el ambiente, su baja dosis infectiva y la enorme tasa de excreción hasta 10^{10} ooquistes por huésped infectado explican su gran capacidad de diseminación comunitaria, lo que dificulta el control epidemiológico y subraya la necesidad de comprender sus mecanismos de transmisión y persistencia ambiental. Estos factores, sumados a la ausencia de terapias farmacológicas universalmente efectivas ya que agentes como nitazoxanida o halofuginona muestran eficacia limitada, consolidan a *Cryptosporidium* como un reto prioritario para la salud global (20).

Actualmente se han descrito más de 40 especies y 60 genotipos, con más de 157 mamíferos identificados como reservorios, además de aves, reptiles, anfibios y peces. En humanos, *C. hominis* y *C. parvum* son responsables de más del 90% de los casos, aunque otras especies zoonóticas como *C. meleagridis*, *C. canis*, *C. felis*, *C. bovis* y *C. andersoni* también han sido documentadas, lo que resalta la importancia de la transmisión inter especies (20),(22). El reconocimiento de la relevancia clínica de *Cryptosporidium* ha sido progresivo, inicialmente identificado en modelos animales, adquirió protagonismo en la década de 1980 tras los primeros reportes en pacientes con VIH/SIDA y, más tarde, con el brote masivo de Milwaukee en 1993, que evidenció su capacidad para generar epidemias incluso en países desarrollados (21),(23). Hoy se reconoce como uno de los principales agentes etiológicos de diarrea a nivel mundial, con especial en personas inmunodeprimidas (21).

Las vías de transmisión son múltiples y reflejan la notable resistencia ambiental de los ooquistes. La principal ruta es la hídrica, tanto por agua de consumo como por aguas recreacionales, piscinas y parques acuáticos, donde la resistencia a la cloración convencional constituye un desafío crítico (22),(23). La transmisión alimentaria también es relevante: frutas, verduras, carnes y mariscos contaminados pueden mantener ooquistes viables incluso tras lavado, cloración o congelación, gracias a su capacidad de penetrar en las estomas vegetales (20),(23). El contagio persona a persona ocurre en entornos de higiene deficiente como guarderías, escuelas y hospitales, mientras que el contacto con animales infectados especialmente terneros constituye una vía zoonótica clave. Factores conductuales como prácticas sexuales con contacto fecal-oral, y vectores mecánicos como moscas sin-antrópicas, también contribuyen a su propagación (20),(23).

Desde el punto de vista fisiopatológico, la diarrea inducida por *Cryptosporidium* es multifactorial. La malabsorción osmótica se debe a la atrofia vellosa y la disfunción epitelial, que reducen la superficie absorptiva y alteran el transporte de nutrientes. Paralelamente, ocurre una hipersecreción mediada por la activación de mediadores inflamatorios y neuro-humorales como sustancia P, prostaglandinas y péptido intestinal vasoactivo, responsables de la pérdida de agua y electrolitos. Se ha planteado además la posible existencia de una enterotoxina parasitaria aún no confirmada (22). En inmunocompetentes, el daño suele localizarse en el íleon, mientras que en inmunocomprometidos es difuso y extenso. El resultado es una combinación de lesión estructural (atrofia vellosa, apoptosis de enterocitos), alteración de la barrera intestinal (aumento de permeabilidad y disrupción de uniones estrechas) y activación inflamatoria, que culmina en una diarrea secretora agravada por malabsorción. En inmunodeprimidos, la infección puede diseminarse hacia vías biliares, páncreas y pulmones, lo que explica la elevada morbimortalidad en este grupo vulnerable (22).

El espectro clínico de la criptosporidiosis varía en función de la edad y el estado inmunológico del huésped, con manifestaciones que oscilan desde infecciones asintomáticas hasta cuadros graves y persistentes en inmunocomprometidos (20),(23). En inmunocompetentes, el período de incubación es de 5 a 21 días, seguido de una gastroenteritis aguda caracterizada por diarrea acuosa autolimitada de 3 a 12 días, acompañada de dolor abdominal,

náuseas, vómitos, flatulencia, anorexia, fiebre y astenia en algunos casos se describen síntomas respiratorios tras la inhalación de ooquistes (22),(23).

En contraste, en pacientes inmunocomprometidos particularmente aquellos con VIH/SIDA con CD4+ <200/mm³, receptores de trasplantes, pacientes con neoplasias o con malnutrición severa, la enfermedad puede persistir de forma crónica y con volúmenes de diarrea extremos, comparables al cólera (hasta 17 litros por día), con riesgo vital elevado (22),(23). En estos casos, la afectación extraintestinal con compromiso biliar, pancreático y respiratorio empeora el pronóstico. La evolución clínica puede clasificarse en tres patrones: transitoria, con resolución espontánea; crónica con recurrencias o persistencia prolongada; y fulminante, asociada a inmunosupresión profunda (CD4+ <50/mm³), caracterizada por diarrea masiva, rápida progresión y supervivencia extremadamente limitada (22).

El diagnóstico de la criptosporidiosis ha transitado desde métodos parasitológicos clásicos hacia técnicas inmunológicas y moleculares más sensibles. Inicialmente, la microscopía con técnicas de flotación o sedimentación permitió la observación directa de ooquistes, aunque con baja sensibilidad por requerir cargas elevadas (50.000–500.000 ooquistes/g de heces) (23). El uso de tinciones ácido-resistentes, como Ziehl–Neelsen modificada, Kinyoun o Heine, mejoró la detección al ser rápidas y accesibles, pero con sensibilidad variable (37–100%) y sin capacidad de diferenciar ooquistes viables de no viables (21),(22),(23).

Posteriormente, las técnicas inmunológicas para la detección de coproantígenos como ELISA y EIA aportaron estandarización y la posibilidad de cribados masivos, con sensibilidades de 94–100% y especificidades de 93–100%, superando a la microscopía convencional. (21). Finalmente, los métodos moleculares, encabezados por PCR y sus variantes (nested PCR, PCR en tiempo real y secuenciación masiva), representan el estándar más avanzado, con capacidad no solo de detectar infecciones de baja carga, sino también de identificar especies y genotipos (21),(23). En este contexto, mientras la microscopía sigue siendo esencial en países con recursos limitados, los métodos inmunológicos y moleculares se consolidan progresivamente como referencia en laboratorios especializados (21),(22),(23).

El tratamiento de la criptosporidiosis continúa siendo un desafío clínico, pues los fármacos disponibles han mostrado eficacia limitada y no existe una terapia universalmente efectiva. El único medicamento aprobado por la FDA es la nitazoxanida, indicada en mayores de un año, con eficacia moderada y más evidente en inmunocompetentes; en inmunocomprometidos, la respuesta es restringida (20),(22). En inmunocompetentes, la infección suele ser autolimitada en menos de dos semanas y el abordaje recomendado es de soporte, con rehidratación oral o intravenosa, corrección de electrolitos y apoyo nutricional; en casos de diarrea severa, se ha usado octreótido parenteral con resultados variables. En pacientes inmunodeprimidos, se han probado múltiples agentes paromomicina, azitromicina, roxitromicina, sinefungina y nitazoxanida, con beneficios discretos y baja tasa de erradicación. En este contexto, la recuperación inmunológica es el factor clave: en pacientes con VIH, la terapia antirretroviral combinada ha logrado remisiones al restaurar linfocitos CD4+, aunque las recaídas son frecuentes si la inmunidad vuelve a deteriorarse (22).

2.3 Helminto

2.3.1 *Strongyloides stercoralis*

Es un nematodo transmitido por el suelo con distribución mundial, cuya prevalencia es mayor en regiones tropicales y subtropicales como África subsahariana, sudeste asiático, Latinoamérica, Sudamérica, el Caribe y Bangladesh, así como en zonas del sur de Europa y el sureste de Estados Unidos. Su presencia se ve favorecida por factores

ambientales propicios, elevada humedad, déficit en el acceso a agua potable, saneamiento inadecuado y condiciones de pobreza en higiene personal y comunitaria. Aunque la mayor carga se concentra en regiones tropicales y subtropicales, se han documentado casos en climas templados, lo que evidencia la capacidad de adaptación del parásito a diferentes condiciones ecológicas. La verdadera magnitud global de la infección permanece incierta debido al subdiagnóstico y a la ausencia de sistemas de vigilancia adecuados, lo que refleja una carga oculta de enfermedad que limita la eficacia de las intervenciones de salud pública. Este subregistro se explica porque gran parte de las infecciones cursan de forma asintomática y los métodos parasitológicos convencionales presentan baja sensibilidad, contribuyendo así a la subestimación de la prevalencia real (24). Desde la perspectiva clínica y de salud pública, *Strongyloides stercoralis* reviste especial importancia porque, a diferencia de otros helmintos intestinales, posee la capacidad de perpetuarse de por vida en el huésped gracias a mecanismos de autoinfección interna y externa, lo que le permite generar infecciones crónicas latentes. En pacientes inmunocomprometidos particularmente aquellos en tratamiento prolongado con corticoides, receptores de trasplante o coinfectados con HTLV-1 o VIH, la infección puede evolucionar hacia formas graves como el síndrome de hiperinfección, caracterizado por la proliferación masiva de larvas en el tracto gastrointestinal y pulmonar, o hacia enfermedad diseminada con sepsis bacteriana secundaria. Ambas complicaciones se asocian a una elevada mortalidad cuando no se diagnostican y tratan de manera oportuna. En el ámbito geriátrico, la fragilidad, la polifarmacia y la inmunosupresión iatrogénica aumentan considerablemente el riesgo de reactivación e hiperinfección, lo que convierte a esta parasitosis en un desafío clínico prioritario en adultos mayores vulnerables (24).

La fisiopatología de *Strongyloides stercoralis* se caracteriza por la singularidad de su ciclo biológico, que alterna fases de vida libre y parasitaria, lo que le otorga una notable capacidad de persistencia y autoinfección. En el intestino delgado, particularmente en duodeno y yeyuno, las larvas se transforman en hembras partenogénicas que se incrustan en la mucosa intestinal y se reproducen asexualmente, depositando huevos embrionados que eclosionan in situ y liberan larvas rhabditiformes (24). Estas larvas, eliminadas con las heces, pueden evolucionar hacia larvas filariformes infectantes en condiciones ambientales cálidas y húmedas, capaces de penetrar la piel humana, o continuar su desarrollo hacia larvas rhabditiformes que progresan a adultos de vida libre, los cuales se reproducen sexualmente y generan nuevas larvas filariformes, cerrando así el ciclo ambiental (25). La vía de infección más frecuente es la penetración transcutánea, generalmente a través de los pies descalzos en suelos contaminados, mientras que la ingestión de agua contaminada representa un mecanismo alternativo poco relevante desde el punto de vista epidemiológico (25). Una vez en el organismo, las larvas filariformes migran por vía hematogena hasta los pulmones, donde atraviesan los alveolos, ascienden por el árbol traqueobronquial y son deglutidas, alcanzando el intestino delgado para completar su maduración y reiniciar el ciclo asexual, proceso que puede manifestarse clínicamente con tos, sibilancias o hemoptisis, hallazgos que orientan la sospecha diagnóstica (24),(25). La característica más distintiva de este parásito es la autoinfección: una proporción de larvas rhabditiformes madura precozmente a formas filariformes dentro del intestino o en la región perianal, desde donde penetran nuevamente la mucosa intestinal o la piel perianal sin necesidad de abandonar el huésped (24), (25). Este fenómeno explica la longevidad del parásito, que puede persistir hasta cinco años en el ser humano, y sustenta la posibilidad de infecciones crónicas prolongadas e incluso de perpetuación indefinida de la infección. Además, constituye el principal factor de riesgo para el desarrollo de formas graves, como la hiperinfección y la diseminación sistémica, especialmente en individuos inmunocomprometidos (24),(25).

El diagnóstico de la estrogiloidiasis constituye un reto clínico y epidemiológico debido a la baja carga parasitaria en infecciones crónicas, la eliminación larvaria intermitente y la heterogeneidad de sus manifestaciones clínicas. La clave

para su detección radica en mantener un alto índice de sospecha en pacientes con antecedentes epidemiológicos sugestivos como caminar descalzo en zonas endémicas, exposición agrícola o condiciones sanitarias deficientes, en quienes presentan síntomas compatibles y en aquellos con eosinofilia periférica, hallazgo frecuente pero de baja especificidad y valor predictivo positivo, que puede ser leve, intermitente y acompañarse de elevación de IgE total; sin embargo, su ausencia no descarta la enfermedad, particularmente en casos de hiperinfección o diseminación (25). El método diagnóstico tradicional continúa siendo la detección parasitológica directa de larvas en muestras de heces, considerado históricamente el gold standard, aunque su sensibilidad es limitada en infecciones leves o crónicas debido a la excreción irregular del parásito (24),(25). Para mejorar su rendimiento, se recomienda la recolección seriada de múltiples muestras y la utilización de técnicas especializadas como el cultivo en placa de agar, que ofrece alta sensibilidad, pero enfrenta limitaciones logísticas que dificultan su aplicación rutinaria (25).

En paralelo, se han desarrollado herramientas inmunológicas, entre las cuales el ELISA basado en antígenos crudos ha mostrado alta sensibilidad y especificidad; no obstante, presenta limitaciones relevantes como la imposibilidad de diferenciar entre infección activa y pasada, la persistencia de anticuerpos durante años tras el tratamiento y la reactividad cruzada con otras helmintiasis incluyendo filariasis, esquistosomiasis y ascariasis, lo que reduce su valor diagnóstico individual (24),(25). En la práctica, las pruebas serológicas se han consolidado como las más sensibles para estudios de tamizaje poblacional y para descartar infección, aunque no existe un verdadero estándar de oro universalmente aceptado (25).

Más recientemente, las técnicas moleculares, en particular la PCR y sus variantes (convencional, nested, en tiempo real o multiplex), han emergido como métodos de gran valor al aportar elevada sensibilidad y especificidad, además de permitir la diferenciación precisa de *Stroglyoides stercoralis* frente a otros nematodos intestinales (24). Finalmente, en escenarios de hiperinfección o enfermedad diseminada, los estudios de imagen radiografía de tórax, tomografía computarizada o resonancia magnética pueden revelar hallazgos indirectos como infiltrados difusos, patrones reticulonodulares o lesiones compatibles con migración larvaria, que, si bien son inespecíficos, contribuyen a reforzar la sospecha clínica y a orientar la confirmación diagnóstica (24).

La clínica de la estrogiloidiasis es extraordinariamente variable en cuanto a inicio, duración y severidad, lo que explica que pase inadvertida en numerosos pacientes. Su presentación depende de la ruta de migración larvaria y del estado inmunológico del huésped, pudiendo clasificarse en infección aguda, crónica, síndrome de hiperinfección e infección diseminada. En la infección aguda, los síntomas constitucionales suelen ser inespecíficos, como fatiga, debilidad y dolor generalizado, generalmente sin fiebre ni escalofríos. Los síntomas específicos reflejan las fases del trayecto larvario: en piel, prurito localizado, rash urticarial o lesiones lineales conocidas como *larva currens*, típicamente en el sitio de penetración; en pulmones, tos seca, disnea, sibilancias y dolor torácico por la migración a través del parénquima pulmonar, con infiltrados intersticiales en estudios de imagen y hallazgos de alcalosis respiratoria; y en el aparato digestivo, que rara vez se afecta en esta fase, dolor abdominal, anorexia, enteropatía perdedora de proteínas con edema periférico y, en casos graves, ulceraciones o necrosis en el tubo digestivo superior (25).

La estrogiloidiasis crónica constituye la forma clínica más frecuente y a la vez la más infradiagnosticada. La mayoría de los pacientes permanecen asintomáticos o presentan síntomas leves y fluctuantes de carácter gastrointestinal, cutáneo o inespecífico, lo que favorece la persistencia inadvertida durante décadas. Los síntomas digestivos más comunes incluyen distensión abdominal, dolor epigástrico posprandial, diarrea intermitente, vómitos esporádicos, estreñimiento y borborigmos, fácilmente confundidos con trastornos funcionales como SII o dispepsia no ulcerosa.

En algunos pacientes, la endoscopia revela lesiones inflamatorias crónicas pseudopolipoides que simulan enfermedad inflamatoria intestinal, conduciendo a diagnósticos erróneos. En fases avanzadas, la infección puede provocar malabsorción, pérdida de peso, hipoalbuminemia y deficiencias nutricionales. El signo cutáneo clásico y altamente sugestivo es la *larva currens*, una erupción urticarial serpiginosa de progresión rápida en glúteos, muslos o región perianal, vinculada directamente con la autoinfección repetida. También se describen urticaria crónica recurrente y exantemas maculopapulares(25).

En conjunto, aunque la mayoría de los portadores de *S. stercoralis* permanecen asintomáticos o con síntomas leves, los síndromes de hiperinfección y diseminación representan emergencias médicas de extrema gravedad, con mortalidades que superan el 25% incluso con tratamiento adecuado y que pueden acercarse al 100% en ausencia de este. Por ello, la identificación precoz de la infección, incluso en pacientes con síntomas vagos o inespecíficos, resulta esencial para prevenir complicaciones fatales y debe considerarse siempre en individuos inmunocomprometidos con manifestaciones gastrointestinales o respiratorias atípicas (25).

El tratamiento de la estrongiloidiasis ha evolucionado notablemente en las últimas décadas. El tiabendazol, primer fármaco empleado de forma extendida (25 mg/kg cada 12 horas por 3 días), hoy está en desuso por su elevada tasa de efectos adversos astenia, epigastralgia, desorientación y una eficacia limitada, con fallos terapéuticos de hasta un 30%. En la actualidad, la ivermectina se considera el fármaco de elección, gracias a su perfil de seguridad y superior eficacia en comparación con tiabendazol y albendazol. En infecciones no diseminadas, la dosis recomendada es de 200 µg/kg por vía oral, en una o dos jornadas; sin embargo, debido al fenómeno de autoinfección que ocurre cada dos a tres semanas se recomienda repetir la administración en ese intervalo para asegurar la erradicación completa. En casos de estrongiloidiasis diseminada, la pauta debe repetirse cada 15 días hasta negativizar heces y esputo, añadiendo un ciclo adicional. El síndrome de hiperinfección, considerado una urgencia médica, requiere ivermectina durante al menos dos semanas, habitualmente hasta obtener dos muestras negativas consecutivas en un período de dos semanas. En situaciones de imposibilidad de ingesta, la ivermectina puede administrarse por vía rectal o subcutánea. Su uso está contraindicado en coinfección con *Loa loa* por riesgo de efectos neurológicos graves (25).

2.4 Bacterianas

2.4.1 Tuberculosis intestinal

La TB continúa siendo un problema de salud pública de magnitud global, con una carga estimada de 10 millones de casos y entre 1 y 1,5 millones de muertes en 2018 y 2020, lo que la ubica como la décima a la decimotercera causa de mortalidad a nivel mundial según la OMS. Además, se calcula que cerca de un cuarto de la población mundial presenta infección latente, lo que refuerza su relevancia epidemiológica y clínica (26),(27). Aunque la forma pulmonar constituye la presentación más común y el eje de las estrategias de control, la tuberculosis extrapulmonar representa alrededor del 20% de los casos, afectando prácticamente cualquier órgano. Dentro de estas formas, la localización abdominal ocupa un lugar destacado al comprometer el tracto gastrointestinal, el peritoneo, órganos sólidos y ganglios linfáticos, siendo la tuberculosis gastrointestinal la predominante. Particularmente, la tuberculosis intestinal constituye aproximadamente un 10% de estas presentaciones extrapulmonares, y aunque es infrecuente, su incidencia ha mostrado un incremento en las últimas décadas, especialmente en países endémicos, pero también en contextos desarrollados debido a la inmunosupresión, uso de terapias biológicas y migración poblacional (26),(27).

La patogénesis de la tuberculosis extrapulmonar, y en particular de la forma intestinal, continúa siendo un proceso incompletamente comprendido en el que intervienen múltiples factores derivados de la compleja interacción entre *Mycobacterium tuberculosis* y el huésped. Se reconoce que la inhalación del bacilo constituye la principal vía de transmisión, originando una infección pulmonar inicial que, en determinadas circunstancias, puede extenderse hacia otros órganos a través del sistema linfático y del torrente sanguíneo, favoreciendo así la implantación en localizaciones extrapulmonares(26).Este proceso de diseminación ha sido atribuido a diversos mecanismos: el transporte del bacilo mediado por macrófagos infectados, la invasión directa de células epiteliales, la penetración a través de células M un subtipo especializado del epitelio intestinal y la participación de células dendríticas con capacidad para capturar y transportar el microorganismo. Asimismo, se ha planteado que la genética del patógeno influye en estas presentaciones clínicas, puesto que ciertas variantes, como la descrita en la India, parecen tener mayor capacidad de invasión y replicación intracelular en macrófagos, lo cual se asocia con un riesgo incrementado de formas extrapulmonares. Otro mecanismo propuesto es la ingestión de esputo infectado procedente de un foco pulmonar, hipótesis según la cual el bacilo lograría atravesar la mucosa intestinal con ayuda de células M y dendríticas, siendo posteriormente fagocitado por macrófagos en el tejido linfático intestinal, lo que desencadena la respuesta inmunológica local. Finalmente, aunque con menor evidencia, se ha sugerido la posibilidad de diseminación directa por contigüidad desde órganos abdominales adyacentes, mecanismo que aún permanece poco esclarecido (26).

El diagnóstico de la tuberculosis intestinal constituye un desafío clínico relevante debido a la inespecificidad de los síntomas y la heterogeneidad de sus manifestaciones, lo que obliga a adoptar un enfoque multimodal que combine herramientas clínicas, bioquímicas, endoscópicas, histopatológicas, microbiológicas, moleculares e inmunológicas. En el perfil bioquímico suelen encontrarse hallazgos orientadores, aunque inespecíficos, como VES aumentada, anemia leve a moderada, hipoalbuminemia y leucocitosis en menor medida (26). La endoscopia continúa siendo fundamental para la visualización directa de lesiones y la obtención de biopsias con fines histológicos y microbiológicos, llegando incluso a ser la primera herramienta diagnóstica según el contexto clínico. Entre los hallazgos endoscópicos más frecuentes se describen úlceras transversas o en anillo, lesiones aftoides, úlceras longitudinales menos comunes, deformidad de la válvula ileocecal con aspecto ensanchado, nodularidad mucosa, pseudopólipos, estenosis y patrón en empedrado, además de lesiones seudotumorales en el tracto digestivo superior. En escenarios complejos, la laparoscopia diagnóstica constituye otra alternativa de gran valor, sobre todo en la tuberculosis peritoneal, en la que permite identificar engrosamiento del peritoneo, eritema, nódulos blanquecinos y adherencias, alcanzando una sensibilidad y especificidad muy elevadas, particularmente cuando se combina con estudio histológico de biopsias (26).El análisis histopatológico ha sido históricamente considerado el estándar confirmatorio, los hallazgos clásicos incluyen : granulomas con necrosis caseosa, células gigantes tipo Langhans, conglomerados de histiocitos epitelioides e inflamación submucosa desproporcionada. No obstante, estos patrones se identifican únicamente en un 13–33% de los pacientes, lo que limita la sensibilidad (68%) y la especificidad (77%). La confiabilidad diagnóstica depende de manera crítica del muestreo, por lo que se recomienda obtener al menos 8–10 biopsias, lo que puede incrementar la exactitud en más de un 11% respecto a tomas más limitadas (27),(28).

En cuanto al diagnóstico microbiológico, este representa un pilar, aunque su rendimiento es bajo debido a la naturaleza paucibacilar de la enfermedad. La tinción de Ziehl-Neelsen tiene especificidad absoluta (100%), pero una sensibilidad muy limitada (17–31%). El cultivo micobacteriano sigue siendo el gold standard, con especificidad del 100% y alto valor predictivo positivo, pero su sensibilidad es extremadamente baja (9,3%), lo que implica que un resultado positivo confirma de manera definitiva la enfermedad, mientras que uno negativo no la descarta (27),(28). El desarrollo de técnicas moleculares ha supuesto un avance significativo. La PCR, dirigida habitualmente al gen IS6110,

permite la detección directa del ADN de *M. tuberculosis* con alta especificidad, aunque su sensibilidad es variable y limitada por la calidad de la muestra, la degradación del ADN en tejidos parafinados o el uso de un único blanco molecular. A pesar de ello, algunos estudios han demostrado que la PCR aplicada a muestras fecales puede incrementar la sensibilidad hasta en un 30% frente a la biopsia, lo que representa una alternativa práctica en entornos con recursos limitados (27),(28). Por su parte, el GeneXpert MTB/RIF constituye un salto cualitativo, ya que permite en apenas dos horas detectar la presencia de *M. tuberculosis* y resistencia a rifampicina, con sensibilidades cercanas al 100% y especificidades del 99% en tuberculosis pulmonar. En TBI su desempeño es más variable, aunque ha mostrado buenos resultados en biopsias intestinales, no así en muestras fecales, donde la sensibilidad y especificidad caen significativamente. Aun así, su utilidad radica en la rapidez y la capacidad de detección de resistencia, aunque persisten limitaciones logísticas y de disponibilidad (27). En el campo inmunológico, los ensayos de liberación de interferón gamma han emergido como alternativa al test de tuberculina. Basados en la estimulación de linfocitos T con antígenos específicos como ESAT-6 y CFP-10, ofrecen ventajas frente a los falsos positivos por vacunación BCG y presentan sensibilidades de 74–91% y especificidades de 74–87% en distintas series. No obstante, sus resultados se ven afectados por inmunosupresión, edad avanzada, comorbilidades inmunomediadas y tuberculosis extrapulmonar(27),(28). Desde la perspectiva imagenológica, la tomografía computarizada constituye la modalidad de elección, ya que permite evaluar lesiones intramurales y extramurales, identificar complicaciones y guiar la toma de biopsias. Entre sus hallazgos más característicos destacan el engrosamiento parietal intestinal circunferencial homogéneo con estenosis segmentarias, el engrosamiento peritoneal liso o nodular, la ascitis libre o tabicada, adenopatías necróticas con realce periférico, colecciones intraabdominales y masas ileocecales heterogéneas. La resonancia magnética puede emplearse como herramienta complementaria para caracterizar fístulas y diferenciar linfadenopatías tuberculosas de linfomas, mientras que la ecografía abdominal, aunque menos específica, puede evidenciar ascitis localizada o generalizada. En conjunto, estos hallazgos radiológicos contribuyen a orientar el diagnóstico, aunque no son patognomónicos, y deben integrarse siempre con criterios clínicos, histológicos y microbiológicos (26),(27). En síntesis, el diagnóstico de la tuberculosis intestinal requiere integrar criterios clínicos, bioquímicos, radiológicos, endoscópicos, histopatológicos, microbiológicos, moleculares e inmunológicos. Ninguna prueba aislada logra la sensibilidad suficiente, por lo que la combinación de métodos desde la histopatología y el cultivo, hasta técnicas moleculares rápidas como GeneXpert y pruebas inmunológicas como IGRA permite mejorar la precisión diagnóstica. Aun así, persiste el reto de equilibrar la especificidad absoluta de pruebas convencionales, pero poco sensibles, con herramientas más rápidas y sensibles cuyo acceso sigue siendo limitado en muchos contextos (26),(27),(28).

La tuberculosis abdominal constituye un reto clínico considerable debido a su carácter de “gran imitadora”, ya que comparte manifestaciones con enfermedad inflamatoria intestinal, linfoma, cáncer gastrointestinal o úlcera péptica. Esta similitud clínica conduce con frecuencia a retrasos diagnósticos prolongados y al desarrollo de complicaciones graves como hemorragia digestiva, estenosis, obstrucción o perforación intestinal (28). Su espectro clínico es amplio, pudiendo comprometer el tracto gastrointestinal, el peritoneo, los ganglios linfáticos y, en menor proporción, órganos sólidos como hígado, vesícula biliar, bazo y páncreas. El curso clínico suele ser crónico o agudo-sobre-crónico, con síntomas inespecíficos que explican la demora diagnóstica, que puede extenderse desde semanas hasta años, con un promedio cercano a ocho semanas (26). Los síntomas generales más habituales incluyen fiebre vespertina de bajo grado, diarrea crónica, pérdida de peso, sudoración nocturna y anorexia, mientras que a nivel abdominal predominan el dolor crónico de tipo cólico usualmente localizado en región umbilical o fosa iliaca derecha, aunque puede hacerse agudo en el contexto de obstrucción o peritonitis, la distensión abdominal, las náuseas y vómitos, la diarrea o constipación, y en menor proporción la hematoquecia. En el examen físico pueden observarse sensibilidad abdominal,

ascitis (10–35% de los casos), masas palpables en fosa iliaca derecha (6–19%), hepatomegalia, esplenomegalia, ictericia y linfadenopatías, aunque la frecuencia de estos hallazgos es variable (26),(27) La distribución anatómica de la TBA muestra que el tracto gastrointestinal es la localización más frecuente (43–65%), seguido del peritoneo (20–47%), los ganglios linfáticos abdominales (4–42%) y, en menor medida, órganos sólidos (1–23%). Una proporción significativa de pacientes (hasta un tercio) presenta afectación en múltiples sitios, y entre el 15% y 54% puede coexistir tuberculosis pulmonar activa o latente (26). Dentro del tubo digestivo, la localización ileocecal es la más habitual (44–84%), atribuida a sus características anatómicas y fisiológicas: lumen estrecho, tránsito lento, elevada capacidad absorbente y abundancia de tejido linfoide. Otros sitios afectados con frecuencia son el ciego, el íleon, el colon ascendente y transversal, mientras que yeyuno, colon descendente, recto y región perianal se afectan en menor medida; en cambio, el compromiso esofágico, gástrico o duodenal resulta excepcional (26). Desde el punto de vista morfológico, la tuberculosis intestinal puede presentarse en cuatro variantes: ulcerativa, hipertrófica, ulcerohipertrófica y fibrótica. Las complicaciones abarcan estenosis, cuadros de obstrucción intestinal, perforaciones con o sin formación de fístulas, colecciones intraabdominales, hemorragia digestiva y, en casos menos frecuentes, enteritis hemorrágica. En áreas endémicas, hasta un tercio de los pacientes pueden debutar con abdomen agudo y peritonitis, lo que refleja la severidad potencial de la enfermedad (26),(27). En conjunto, las manifestaciones clínicas de la tuberculosis gastrointestinal se caracterizan por una marcada variabilidad y ausencia de especificidad, lo que consolida su denominación como “gran imitadora”. Los síntomas cardinales abarcan dolor abdominal crónico, fiebre, pérdida de peso, anorexia, sudoración nocturna y alteraciones del hábito intestinal, a lo que se suman hallazgos físicos como ascitis, masas palpables y organomegalias. El reconocimiento temprano de estas características resulta fundamental para reducir el retraso diagnóstico y prevenir complicaciones mayores (26), (27),(28).

El tratamiento de la tuberculosis gastrointestinal se fundamenta principalmente en la terapia médica, con esquemas equivalentes a los empleados en la tuberculosis pulmonar, constituyendo la estrategia terapéutica de primera línea en la mayoría de los casos. El régimen estándar recomendado es de seis meses de duración, suficiente para lograr la erradicación del bacilo en la mayor parte de los pacientes. Habitualmente se observa una mejoría clínica progresiva en cuestión de semanas, mientras que la resolución casi completa de los síntomas y de los hallazgos bioquímicos y endoscópicos suele alcanzarse en un periodo que oscila entre dos y seis meses de tratamiento. No obstante, las estenosis intestinales representan un desafío terapéutico particular, ya que su resolución mediante tratamiento médico exclusivo es limitada, especialmente cuando se trata de lesiones múltiples, colónicas o extensas. En este contexto, la dilatación endoscópica se ha consolidado como una alternativa útil, sobre todo en estenosis cortas y únicas. Por su parte, la cirugía se reserva para una minoría de pacientes, habitualmente en situaciones de urgencia asociadas a complicaciones graves como obstrucción intestinal, perforación, hemorragia digestiva masiva o peritonitis. (26).

2.4.2 Clostridioides difficile

La infección por CDI se reconoce actualmente como la principal causa de diarrea asociada a la atención sanitaria en países desarrollados, desplazando a otros patógenos nosocomiales en incidencia, y además constituye una causa significativa de diarrea comunitaria con una carga clínica y económica considerable(29),(30). Desde inicios de la década del 2000, la aparición de la cepa hipervirulenta NAP1/BI/027 desencadenó un aumento dramático de casos en Norteamérica y Europa del Norte, generando brotes de difícil control que marcaron un punto de inflexión epidemiológico, pues transformaron a la CDI de un evento relativamente contenido en décadas previas a convertirse en el principal agente infeccioso de origen hospitalario en Estados Unidos(30).La magnitud del problema quedó reflejada en 2011, con cerca de 500.000 casos y 29.000 muertes atribuidas a CDI, consolidando su posición como la

primera causa de infecciones asociadas a la atención en salud según los CDC(30). En años posteriores, a pesar de la implementación de programas estrictos de optimización del uso de antimicrobianos y medidas reforzadas de control hospitalario, la CDI ha mantenido una elevada incidencia y recurrencia (29). Aunque el incremento de incidencia se ha observado en todos los grupos etarios, el impacto es desproporcionadamente mayor en adultos mayores. La incidencia alcanza los 500 casos por cada 100.000 habitantes en personas ≥ 65 años, frente a 90 casos por 100.000 en la población adulta general, lo que representa un riesgo más de cinco veces superior en el grupo geriátrico(29).

Los factores de riesgo para infección por CDI son múltiples y complejos, pero en el ámbito geriátrico destacan de manera especial la edad avanzada y la exposición sanitaria. La edad ≥ 65 años se ha consolidado como el predictor independiente más relevante tanto para la CDI inicial como para las recurrencias, asociándose a mayor severidad clínica, peor respuesta terapéutica y elevada mortalidad, lo que convierte a la CDI en un verdadero síndrome geriátrico infeccioso(29). Este riesgo se sustenta en mecanismos biológicos propios del envejecimiento, como la inmunosenescencia caracterizada por una menor respuesta inmune mucosa y pérdida de la capacidad regenerativa epitelial, la mayor permeabilidad intestinal por disfunción de uniones estrechas, y la disbiosis relacionada con la edad, con reducción de bacterias protectoras e incremento de la inflamación intestinal, fenómenos que se exacerban tras la exposición a antibióticos(29),(31). El uso de antibióticos de amplio espectro constituye el determinante principal y modificable de CDI, ya que antibióticos como quinolonas, cefalosporinas, penicilinas y clindamicina producen una alteración profunda del microbiota intestinal, reduciendo la colonización protectora y favoreciendo el sobrecrecimiento de CDI. Este riesgo se intensifica con tratamientos prolongados y con la resistencia intrínseca del microorganismo a ciertos fármacos, como las cefalosporinas de tercera generación(31) .

Entre los factores farmacológicos adicionales destacan IBP, prescritos en casi la mitad de los mayores de 65 años, asociados a mayor incidencia y recurrencia de CDI por reducción de la acidez gástrica, lo que refleja la frecuente iatrogenia farmacológica y la necesidad de desprescripción selectiva(29),(31). Asimismo, los AINEs lesionan la mucosa intestinal , debilitando la barrera epitelial y contribuyendo al riesgo(31).Las condiciones clínicas concomitantes también juegan un papel central: la EII predispone por la inflamación crónica y el uso de inmunosupresores; el cáncer y sus tratamientos, así como los trasplantes, generan inmunosupresión iatrogénica y mayor exposición a antibióticos; la insuficiencia renal crónica se vincula con inmunodeficiencia adquirida y hospitalizaciones recurrentes; y el deterioro cognitivo y funcional en ancianos incrementa la vulnerabilidad y empeora el pronóstico (29), (31). Finalmente, el entorno asistencial constituye un factor crítico. La hospitalización prolongada y la estancia en centros de cuidados de larga duración no solo aumentan la exposición a antibióticos, sino también el contacto con esporas ambientales y con equipos médicos contaminados, facilitando la transmisión en escenarios con alta densidad de pacientes vulnerables y donde las deficiencias en higiene de manos y desinfección ambiental siguen siendo determinantes (29),(31) .

La patogénesis de la infección por CDI se inicia con la adquisición de esporas, ampliamente distribuidas en el ambiente y presentes incluso en agua y alimentos en bajas concentraciones, aunque en los entornos hospitalarios y residencias de larga estancia las superficies contaminadas y las manos del personal de salud constituyen las principales fuentes de transmisión. A diferencia de otros patógenos, el ácido gástrico no destruye las esporas, por lo que la colonización depende menos del pH gástrico y más de la integridad del microbiota intestinal y del estado inmunitario del huésped; en este sentido, el uso de inhibidores de la bomba de protones se ha vinculado a un mayor riesgo de CDI, aunque con resultados inconsistentes. Tras la germinación de las esporas en el intestino delgado mediada por sales biliares, la bacteria prolifera en el colon en su forma vegetativa, colonizando únicamente cuando el microbiota se encuentra alterada generalmente por el uso de antibióticos que reducen la resistencia a la colonización y produciendo toxinas que ocasionan daño epitelial, necrosis focal y una intensa respuesta inflamatoria. En pacientes hospitalizados

colonizados por cepas toxigénicas, entre un 10% y un 60% desarrollan CDI sintomática, mientras que el resto permanece asintomático, fenómeno en el que resulta decisiva la respuesta inmune adaptativa: la presencia de anticuerpos contra las toxinas confiere protección frente a la infección inicial y las recurrencias, mientras que factores genéticos como polimorfismos en el promotor de IL-8 se han asociado a mayor riesgo de enfermedad sintomática y recurrente. En los adultos mayores, la vulnerabilidad es aún mayor por la convergencia de múltiples factores fisiológicos e iatrogénicos: menor producción de ácido gástrico, disbiosis intestinal con reducción de la capacidad inhibitoria frente al crecimiento bacteriano, inmunosenescencia con deterioro de la respuesta humoral y celular frente a toxinas, uso extendido e innecesario de antibióticos e inhibidores de la bomba de protones, y mayor exposición a entornos con alta densidad de esporas como hospitales y centros de cuidados prolongados. En conjunto, esta fragilidad inmunológica, sumada a la alteración del microbiota y la exposición asistencial, convierte al anciano en el grupo con mayor riesgo para el desarrollo de CDI (30).

La infección por CDI presenta un espectro clínico muy amplio que va desde la colonización asintomática frecuente en adultos mayores hospitalizados o institucionalizados hasta cuadros de diarrea leve a moderada con dolor abdominal y moco en las heces, y formas graves como la colitis pseudomembranosa fulminante, potencialmente fatal.(29),(30). Diferenciar entre colonización e infección activa constituye un desafío en geriatría, ya que un diagnóstico erróneo puede conducir tanto a infra tratamiento como a sobretreatmento antibiótico. Aunque la presentación clínica no difiere sustancialmente entre jóvenes y mayores, en estos últimos la probabilidad de evolución grave es mayor y la pérdida de movilidad agrava las consecuencias funcionales de la diarrea, aumentando la dependencia, el riesgo de caídas y el deterioro de la calidad de vida, lo que permite conceptualizar la CDI como un síndrome geriátrico que afecta la autonomía además de representar una infección (29). Clínicamente, la CDI se caracteriza por diarrea asociada al uso de antibióticos, que suele aparecer durante el tratamiento o dentro de las dos semanas posteriores a su suspensión, aunque el riesgo persiste hasta 90 días tras la exposición. El cuadro típico incluye deposiciones frecuentes, acuosas y con moco, acompañadas de dolor abdominal difuso o cólico, mientras que la fiebre aparece solo en una minoría de los casos. La leucocitosis es un hallazgo común y puede preceder a la diarrea, siendo especialmente sugestivo un recuento $>20.000/\text{mm}^3$ en ausencia de otra causa(30). Por su parte, las guías IDSA/SHEA utilizan la leucocitosis >15.000 células/mL y la creatinina sérica $>1,5$ mg/dL como criterios de severidad; sin embargo, presentan una sensibilidad limitada (0,48–0,73) a pesar de un alto valor predictivo negativo ($>0,8$), por lo que son más útiles para descartar que para confirmar enfermedad grave (29). La CDI puede adoptar formas atípicas como el íleo paralítico, en el que la diarrea puede estar ausente y el cuadro progresar hacia complicaciones graves como megacolon tóxico, perforación, shock o hipotensión, con factores de riesgo asociados al uso de narcóticos, antidiarreicos o cirugías abdominales recientes (30). La forma fulminante, que ocurre en un 3–5% de los casos, se caracteriza por hipotensión, elevación de lactato, distensión colónica no obstructiva y hallazgos radiológicos como engrosamiento de la pared colónica o aire libre por perforación, asociándose a una mortalidad cercana al 50% y con frecuencia requiriendo manejo quirúrgico(29). Finalmente, manifestaciones poco habituales como hematoquecia, melena o vómito suelen orientar hacia diagnósticos alternativos, mientras que brotes virales o diarrea inducida por laxantes pueden generar falsos diagnósticos en portadores asintomáticos si las pruebas no se interpretan en el contexto clínico adecuado(30).

El diagnóstico de la infección por CDI debe ser necesariamente multimodal, integrando criterios clínicos, microbiológicos y, en casos seleccionados, hallazgos endoscópicos. El primer paso es establecer la sospecha clínica, que se define como la presencia de ≥ 3 deposiciones líquidas en 24 horas en un paciente con factores de riesgo y sin otra causa evidente. Las guías recomiendan algoritmos diagnósticos escalonados de dos o tres pasos. En la primera

fase se emplean pruebas de cribado de alta sensibilidad ya sea PCR dirigida a genes de toxinas o un ensayo inmunoenzimático para glutamato deshidrogenasa (GDH), seguidas de una prueba confirmatoria de alta especificidad mediante detección de toxinas A y B por EIA. La interpretación combinada de estos resultados permite discriminar entre infección activa (cribado positivo + toxinas positivas), colonización (cribado positivo + toxinas negativas, donde el contexto clínico guía la decisión) y resultados poco probables (cribado negativo + toxinas positivas, que ameritan repetición). Este enfoque resulta crucial para evitar el sobrediagnóstico, dado que hasta un 20–30% de adultos mayores institucionalizados son portadores asintomáticos. El uso aislado de PCR dirigida a genes de toxinas, si bien ofrece elevada sensibilidad y especificidad, se asocia a la detección de genes de toxinas en portadores asintomáticos y, por ende, a sobrediagnóstico y tratamientos innecesarios. Asimismo, prácticas como la “prueba de cura” están desaconsejadas, ya que tanto PCR dirigida a genes de toxinas como glutamato deshidrogenasa pueden permanecer positivas hasta en el 56% de las pacientes semanas después de la resolución clínica(30). En casos graves, las herramientas complementarias adquieren un rol relevante. Las imágenes, aunque no son diagnósticas, permiten estratificar gravedad y detectar complicaciones: la tomografía computarizada puede mostrar engrosamiento parietal, cambios inflamatorios peri-colónicos o el característico “signo de acordeón”, además de descartar megacolon tóxico o perforación, situaciones que pueden requerir cirugía. La endoscopia no se recomienda de forma rutinaria, pero puede ser útil en presentaciones clínicas típicas con pruebas negativas, ausencia de respuesta al tratamiento antibiótico o sospecha de diagnósticos alternativos. En tales casos, la sigmoidoscopia flexible es preferible frente a la colonoscopia completa por menor riesgo de perforación. El hallazgo clásico de colitis pseudomembranosa, con placas blanquecinas o amarillentas de hasta 2 cm sobre mucosa normal, es sugestivo pero no exclusivo de CDI, ya que también puede observarse en colitis isquémica, inducida por fármacos, enfermedad de Behçet o infecciones bacterianas y virales, y además no siempre está presente, especialmente en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, donde los hallazgos endoscópicos pueden solaparse con un brote inflamatorio. Finalmente, en pacientes con íleo, donde no se dispone de deposiciones para análisis, se recomienda la excepción de procesar muestras formadas o recurrir a técnicas alternativas como el hisopado perirrectal con método molecular, que alcanza sensibilidad del 96% y especificidad del 100%. En conjunto, el diagnóstico de CDI exige un abordaje sistemático que combine clínica, microbiología y en situaciones complejas endoscopia e imagen, evitando la dependencia de un único parámetro diagnóstico y reduciendo así los riesgos de sobre o subdiagnóstico en poblaciones vulnerables como los adultos mayores. (29),(30)

El manejo de la infección por *Clostridioides difficile* se sustenta en tres pilares fundamentales: el soporte general mediante reposición de líquidos y electrolitos, la suspensión del antibiótico desencadenante siempre que sea posible y el inicio de la terapia específica dirigida contra CDI. Estas medidas de soporte son especialmente críticas en el adulto mayor frágil, donde la deshidratación, las caídas por urgencia defecatoria, las limitaciones de movilidad y el deterioro funcional constituyen complicaciones frecuentes, haciendo que el abordaje de la CDI trascienda el control infeccioso y se convierta en un verdadero estresor sistémico y funcional (30),(32).

Adicionalmente, deben evitarse fármacos antiperistálticos como la loperamida, que incrementan el riesgo de íleo o megacolon tóxico. En cuanto al tratamiento específico, las guías de la AGA y de la IDSA recomiendan como primera línea vancomicina oral (125 mg cada 6 horas por 10 días) o fidaxomicina (200 mg cada 12 horas por 10 días), siendo esta última la opción preferida debido a su mayor eficacia clínica, menor impacto en la microbiota intestinal, reducción de recurrencias y de la contaminación ambiental, aunque limitada por su alto costo. A pesar de ello, diversos estudios han mostrado que fidaxomicina es costo-efectiva en el largo plazo al disminuir hospitalizaciones y episodios recurrentes. En contextos de recursos limitados, el metronidazol oral (500 mg cada 8 horas por 10–14 días)

se reserva como alternativa en casos no graves y en ausencia de terapias de primera línea, aunque su eficacia es inferior, especialmente en adultos mayores y en presencia de comorbilidades (29),(32) .La evolución de la evidencia ha desplazado al metronidazol como primera opción incluso en casos leves, dado que vancomicina y fidaxomicina demuestran resultados más consistentes en población geriátrica, incluidos los 80 años, donde el fracaso terapéutico y la mortalidad son mayores con metronidazol (32). En casos graves o fulminantes, el esquema recomendado combina vancomicina oral a dosis altas (500 mg cada 6 horas) con metronidazol intravenoso (500 mg cada 8 horas), y en presencia de íleo o dilatación colónica severa puede recurrirse a la administración de vancomicina rectal (500 mg en 250 ml de solución salina). En escenarios críticos complicados con shock, megacolon tóxico o perforación, se requiere ingreso en UCI y valorar intervención quirúrgica urgente. La colectomía total continúa siendo una alternativa de rescate, aunque en adultos mayores presenta elevada mortalidad, motivo por el cual técnicas menos invasivas como la derivación ileal con lavado colónico han mostrado mejores resultados en este grupo(29),(30). La recurrencia de la CDI , definida como un nuevo episodio dentro de las 8 semanas posteriores, afecta hasta un 25% de los pacientes tras un primer episodio y su riesgo aumenta con cada recurrencia. En adultos mayores de 65 años, este fenómeno concentra el 72% de las recurrencias y hasta el 83% de la mortalidad asociada, lo que convierte a la rCDI en un auténtico síndrome geriátrico infeccioso, determinado por fragilidad, disbiosis intestinal y comorbilidad(29). Para una primera recurrencia, las guías IDSA 2021 recomiendan fidaxomicina en esquema estándar o extendido como opción preferida, aunque la vancomicina en pauta escalonada o pulsada también constituye una alternativa válida. En episodios múltiples, pueden emplearse combinaciones como vancomicina seguida de rifaximina, y en casos graves o multirresistentes se ha reportado el uso de tigeciclina intravenosa, aunque con evidencia limitada (29). La micro bioterapia mediante trasplante de microbiota fecal representa una de las estrategias más eficaces (90% de curación sostenida a 6 meses), con resultados consistentes incluso en mayores de 85 años, si bien con riesgos potenciales de transmisión de infecciones y complicaciones asociadas a la vía de administración(29). Finalmente, aunque los objetivos terapéuticos de la CDI resolución de síntomas y prevención de recurrencias están claramente definidos, las guías actuales no contemplan recomendaciones específicas según edad, a pesar de que los adultos mayores concentran la mayor carga de enfermedad, presentan recaídas más graves, institucionalización y mortalidad aumentada. En este grupo, la individualización terapéutica debe considerar la fragilidad, la polifarmacia, las interacciones farmacológicas y la tolerancia reducida a los fármacos, aspectos que deberían incorporarse en futuras estrategias de manejo (30),(32).

2.5 Conclusión

En el adulto mayor, la diarrea crónica de origen infeccioso representa un reto clínico de gran importancia, ya que a diferencia de otras poblaciones las infecciones tienden a prolongarse o recurrir por efecto de la inmunosenescencia, la multimorbilidad y la frecuente exposición a servicios de salud. Estas condiciones incrementan el riesgo de complicaciones como deshidratación, malnutrición, deterioro funcional y pérdida de autonomía. A lo largo del capítulo se revisaron las principales etiologías infecciosas descritas en esta población. Entre las virales, el citomegalovirus destaca por su capacidad de provocar colitis grave y por su interacción con la inflamación intestinal crónica, lo que plantea un desafío diagnóstico y terapéutico. En el caso de las bacterianas, se identificaron patógenos entéricos capaces de generar cuadros persistentes o recurrentes que, en adultos mayores, pueden adquirir mayor gravedad por la coexistencia de comorbilidades y el uso frecuente de antibióticos e inmunosupresores. Finalmente, dentro de las parasitarias, *Giardia intestinalis* y *Entamoeba histolytica* representan causas relevantes de diarrea crónica, con potencial de evolucionar hacia formas invasivas o de confundirse con enfermedades inflamatorias y neoplásicas del colon. En conjunto, estas infecciones confirman la necesidad de un abordaje diagnóstico integral y oportuno que incluya la evaluación clínica, microbiológica, endoscópica e histopatológica, con el fin de diferenciar

entre causas infecciosas y no infecciosas, instaurar un tratamiento adecuado y prevenir complicaciones. Así, las enfermedades infecciosas revisadas deben ser reconocidas como un componente central en la etiología de la diarrea crónica en geriatría, con un impacto significativo sobre la salud, la funcionalidad y la calidad de vida de los adultos mayores.

3. Diarrea asociada a fármacos

3.1 Introducción

La diarrea inducida por medicamentos representa un efecto adverso frecuente, responsable de más del 7 % de todas las reacciones adversas a fármacos, con más de 700 principios activos o combinaciones terapéuticas implicadas. En el paciente geriátrico, su impacto es particularmente relevante debido a la alta prevalencia de polifarmacia, la menor reserva funcional y la coexistencia de múltiples comorbilidades, lo que amplifica el riesgo de complicaciones graves como deshidratación, desnutrición, deterioro funcional e ingreso hospitalario. Su diagnóstico se basa en la identificación del fármaco sospechoso y la resolución de los síntomas tras su suspensión, sin embargo, este enfoque se complica cuando el medicamento es esencial para el control de la enfermedad de base. Además, la presentación clínica puede ser aguda o crónica y acompañarse de mucosa intestinal normal o con cambios histológicos como atrofia vellosa, lo que favorece diagnósticos erróneos y la repetición innecesaria de procedimientos invasivos. En el contexto geriátrico, una anamnesis farmacológica exhaustiva que incluya la fecha de inicio, modificaciones de dosis y suspensiones es crucial para considerar esta etiología de forma temprana dentro del diagnóstico diferencial de la diarrea crónica (33).

En este marco, y dada su relevancia clínica, a continuación se revisarán los grupos farmacológicos con mayor implicación en la génesis de diarrea crónica en adultos mayores, destacando sus mecanismos fisiopatológicos, características clínicas y estrategias diagnósticas y terapéuticas específicas.

3.2 Antibióticos

La AAD constituye una manifestación clínica de especial relevancia en adultos mayores, quienes presentan una combinación de factores predisponentes. Este síndrome abarca un espectro clínico amplio que varía desde cuadros leves y autolimitados hasta formas graves y potencialmente mortales, como la colitis pseudomembranosa o el megacolon tóxico. Su definición convencional incluye la aparición de tres o más deposiciones líquidas o no formadas por día durante el tratamiento con antibióticos o en las ocho semanas posteriores, reflejando una alteración sostenida del ecosistema intestinal inducida por antimicrobianos. La incidencia global de AAD varía entre el 5% y el 35%, dependiendo del tipo de antibiótico, el contexto clínico y la susceptibilidad del huésped. Aunque tradicionalmente *Clostridioides difficile* ha sido considerado el agente etiológico más temido por su potencial de causar colitis grave, se estima que entre el 70% y 90% de los casos de AAD no se relacionan con esta bacteria, sino que obedecen a mecanismos funcionales y metabólicos mediados por la disrupción del microbiota intestinal. Entre dichos mecanismos destacan la reducción de la producción de ácidos grasos de cadena corta, el sobrecrecimiento de patógenos oportunistas y la alteración del metabolismo de carbohidratos y sales biliares, procesos que reflejan el impacto profundo de la disbiosis inducida por antibióticos sobre la fisiología intestinal, especialmente en el adulto mayor vulnerable(34),(35). En este contexto, comprender el papel de la disbiosis intestinal se vuelve crucial para desentrañar los mecanismos fisiopatológicos implicados en la AAD.

Los antibióticos con mayor capacidad para inducir disbiosis intestinal son aquellos de amplio espectro y con actividad frente a anaerobios. En este grupo destacan las penicilinas de amplio espectro, particularmente la amoxicilina/ácido clavulánico, que presenta una incidencia aproximada del 16,7% y cuya acción combina una marcada alteración de la microbiota con el efecto procinético del clavulanato. Las cefalosporinas de segunda y tercera generación, especialmente ceftriaxona (12,5%) y cefixima (9,7%), también provocan una disbiosis significativa debido a su excreción biliar y su capacidad para eliminar bacterias anaerobias comensales. De igual manera, los carbapenémicos

incluyendo imipenem, meropenem (5,6%) y ertapenem producen una disbiosis profunda por su amplísimo espectro antibacteriano, reduciendo de forma drástica la diversidad microbiana intestinal. Finalmente, las fluoroquinolonas como ciprofloxacina (6,2%) y levofloxacina (4,2%) también se asocian a alteraciones sustanciales del microbioma colónico. En conjunto, estos fármacos constituyen los principales agentes disbióticos, responsables de la pérdida de homeostasis intestinal y de la mayor susceptibilidad a diarrea infecciosa o funcional en el contexto de tratamiento antibiótico(34),(35)

En primer lugar, se interrumpe la fermentación de carbohidratos no digeridos tales como almidón resistente, fibras solubles, lactosa y oligosacáridos que en condiciones normales son degradados por el microbiota para generar AGCC como acetato, propionato y butirato. Estos compuestos cumplen un rol multifuncional: el butirato actúa como fuente energética primaria para los colonocitos y mantiene el trofismo epitelial, el propionato modula la gluconeogénesis intestinal; y el acetato interviene en la regulación inmunológica. Además, los AGCC reducen el pH luminal, creando un ambiente hostil para patógenos y facilitando la absorción de agua y sodio. Su reducción por efecto de la disbiosis compromete la integridad de la mucosa, disminuye la capacidad absorbente del colon y favorece la acumulación de carbohidratos no fermentados osmóticamente activos. Esta cascada deriva en una diarrea osmótica, típicamente acuosa, sin sangre ni moco, que puede prolongarse más allá de la duración del tratamiento antibiótico debido a la lenta recuperación del microbiota (35).

El segundo eje fisiopatológico se relaciona con el metabolismo microbiano de los ácidos biliares. Los ácidos biliares primarios, como el cólico y el quenodesoxicólico, sintetizados en el hígado y conjugados con glicina o taurina, son transformados en el intestino por la microbiota mediante dos pasos clave: la desconjugación (por hidrolasas bacterianas) y la 7 α -desoxilación (por bacterias como *Clostridium scindens*), lo que da lugar a ácidos biliares secundarios como el deoxicólico y el litocólico. Estos metabolitos, de menor potencia secretora, son menos solubles y se reabsorben más eficientemente, reduciendo su impacto osmótico en el colon. Sin embargo, la disbiosis inducida por antibióticos impide esta conversión, acumulándose ácidos biliares primarios activos con potente efecto secretagogo, particularmente el ácido chenodeoxicólico, que estimula la secreción de agua y electrolitos por las células epiteliales colónicas. Este fenómeno produce una diarrea secretora, que al combinarse con el componente osmótico previamente descrito, da lugar a un cuadro clínico mixto, prolongado, errático y muchas veces malinterpretado como “diarrea funcional” o “síndrome de intestino irritable posinfeccioso” (35).

Además, la elevación del pH colónico secundaria a la reducción de AGCC potencia la solubilidad y el efecto laxante de estas sales biliares no metabolizadas, exacerbando el cuadro clínico(34),(35). Todos estos elementos perpetúan un círculo vicioso entre inflamación mucosa, pérdida de funciones ecológicas, hiperpermeabilidad intestinal y persistencia de síntomas.

Aunque *Clostridioides difficile*(CDI) sigue siendo el agente etiológico más reconocido y temido en la AAD, especialmente en adultos mayores hospitalizados, se ha identificado un espectro cada vez más amplio de microorganismos infecciosos implicados en esta entidad, cuya relevancia clínica ha sido históricamente subestimada. (34), (35). Entre los patógenos emergentes, destacan *Clostridium perfringens*, *Staphylococcus aureus* (incluyendo cepas meticilino resistentes), *Klebsiella oxytoca*, cepas multirresistentes de *Salmonella* spp. y levaduras como *Cándida* spp., todas ellas favorecidas por los vacíos ecológicos creados tras la alteración de la microbiota inducida por antibióticos (35).

Aparte de los mecanismos microbianos ampliamente reconocidos, la AAD también puede originarse por causas no infecciosas, vinculadas a efectos farmacodinámicos directos de los antimicrobianos sobre la mucosa intestinal, el

metabolismo de nutrientes y la motilidad gastrointestinal(35). Estas formas de AAD suelen manifestarse precozmente, dentro de las primeras 48 a 72 horas tras el inicio del tratamiento, tienden a ser autolimitadas y presentan menor gravedad clínica. No obstante, en adultos mayores, pueden confundirse fácilmente con otras entidades debido a la coexistencia de múltiples comorbilidades y alteraciones funcionales del tracto gastrointestinal. Un primer mecanismo descrito es la aceleración del tránsito intestinal inducida por antibióticos con efecto proquinético, como los macrólidos (en particular, la eritromicina), que actúan como agonistas del receptor de motilina. Esta activación promueve contracciones del complejo motor migratorio, reduciendo el tiempo de absorción luminal y favoreciendo una diarrea osmótica y secretora de baja intensidad, con mayor impacto en pacientes con motilidad basal comprometida o colon redundante. En segundo lugar, algunos betalactámicos, como la ampicilina, amoxicilina y especialmente el clavulanato, pueden inducir diarrea osmótica mediante mecanismos que incluyen metabolismo incompleto de carbohidratos (con retención osmótica de agua), interferencia en la conversión bacteriana de ácidos biliares primarios en secundarios (potenciando la acción secretora de los primeros), y estimulación del AMPc intracelular con aumento de la secreción activa de cloro y agua. Este tipo de efecto es más marcado durante la noche y ha sido asociado con alteración del sueño y menor adherencia terapéutica en personas mayores. Finalmente, algunos antibióticos ejercen efectos citotóxicos directos sobre el epitelio intestinal, tal es el caso de la neomicina oral, que, aunque en desuso, puede ocasionar daño estructural significativo. Estos mecanismos no microbianos deben considerarse especialmente en adultos mayores con AAD precoz, sin evidencia de infección por *CDI* ni signos inflamatorios sistémicos, ya que su reconocimiento permite evitar tratamientos innecesarios y optimizar la prescripción antibiótica en esta población vulnerable (35).

De esta forma, resulta evidente que tanto los mecanismos infecciosos como no infecciosos deben considerarse en el diagnóstico diferencial de la AAD en adultos mayores. Sin embargo, ante la complejidad etiológica y el impacto clínico de este síndrome, es clave enfatizar en estrategias de prevención, especialmente en aquellas que han demostrado beneficios probados como el uso de probióticos durante la terapia antimicrobiana.

El uso de probióticos como estrategia preventiva ha sido evaluado en múltiples ensayos clínicos y revisiones sistemáticas. Un metaanálisis de 42 ensayos controlados aleatorizados, que incluyó a 11 305 adultos entre 15 y 85 años, demostró que la administración de probióticos durante la terapia antibiótica se asoció con una reducción relativa del 37% en el riesgo de AAD (RR = 0,63; IC 95%: 0,54–0,73; $p < 0,00001$), con un número necesario a tratar (NNT) estimado de 20. El beneficio preventivo fue más pronunciado con dosis elevadas (RR = 0,54) y con cepas específicas como *Lactobacillus rhamnosus*, *Saccharomyces boulardii*, *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis*, *B. licheniformis*, *B. subtilis*, *B. longum*, *L. acidophilus* y *L. casei*, mientras que otras especies no mostraron eficacia significativa. Estos hallazgos respaldan el papel de los probióticos como intervención adyuvante en la prevención de AAD, siempre considerando la selección de cepas con evidencia clínica robusta y un perfil de seguridad adecuado para la población objetivo(36).

Su mecanismo de acción se sustenta en una combinación de efectos directos e indirectos: competencia con patógenos entéricos por nichos ecológicos y nutrientes, producción de ácidos orgánicos (como ácido láctico y acético) que reducen el pH colónico e inhiben el crecimiento de bacterias patógenas, síntesis de sustancias antimicrobianas (bacteriocinas y microcinas), e inmunomodulación que atenúa la inflamación inducida por la alteración microbiana y la presencia de toxinas bacterianas (36).

En el caso específico de CDI la levadura *Saccharomyces boulardii* ha demostrado un mecanismo único de protección mediante la producción de una proteasa capaz de degradar las toxinas A y B, lo que podría conferirle un rol profiláctico específico en la prevención de colitis asociada a CDI (34).

Existen preocupaciones de seguridad relevantes en geriatría, se han documentado casos de bacteriemia y fungemia asociadas a la translocación de probióticos, especialmente en pacientes con inmunosupresión severa, síndrome de intestino corto, mucosa intestinal comprometida, presencia de catéteres venosos centrales o administración por sonda enteral, condiciones relativamente frecuentes en pacientes mayores institucionalizados o en cuidados intensivos. Un estudio en pacientes con pancreatitis aguda grave incluso reportó un aumento en la mortalidad e isquemia intestinal con el uso de probióticos, lo que genera una señal de alerta respecto a su uso en contextos críticos. Por lo tanto, aunque los probióticos pueden representar una intervención prometedora en la prevención de AAD, su utilización sistemática en adultos mayores debe considerarse con prudencia, restringiéndose a casos seleccionados con alto riesgo de diarrea asociada a antibióticos y sin contraindicaciones formales, siempre bajo una evaluación individualizada del riesgo-beneficio (34).

3.2 Laxantes

En la población geriátrica, el uso y especialmente, el abuso de laxantes representa una causa relevante y con frecuencia subestimada de diarrea crónica inducida por fármacos. En la comunidad, el uso de laxantes también aumenta con la edad: estudios longitudinales en adultos mayores muestran que la prevalencia de uso de laxantes puede incrementarse del 6% al 15% en un periodo de 10 años, mientras que la prevalencia de estreñimiento auto informado puede subir del 14% al 21% en el mismo intervalo. En residencias de ancianos, entre el 48% y el 55% de los pacientes reciben laxantes de manera regular, siendo más frecuente en mayores de 80 años y en personas con comorbilidades neurológicas como enfermedad de Parkinson y antecedentes de accidente cerebrovascular. Este fenómeno se ve favorecido por la alta prevalencia de estreñimiento crónico en los adultos mayores, la polifarmacia, la presencia de comorbilidades neurológicas como la enfermedad de Parkinson y la demencia, así como por el fácil acceso a estos fármacos sin necesidad de prescripción médica (33),(37),(38),(39). A ello se suman factores como la institucionalización, la automedicación y las creencias erróneas acerca de la necesidad de evacuar diariamente, que promueven su uso prolongado, en especial de laxantes estimulantes como bisacodilo y senósidos, los cuales, debido a su efecto rápido, favorecen el desarrollo de dependencia y aumentan el riesgo de complicaciones (39). Desde el punto de vista fisiopatológico, el daño inducido por laxantes se explica por mecanismos osmóticos y secretores, que con frecuencia coexisten. Los laxantes osmóticos como las sales de magnesio, lactulosa, sorbitol o polietilenglicol retienen agua y electrolitos en la luz intestinal, incrementando el volumen intraluminal y estimulando el peristaltismo. Por su parte, los laxantes estimulantes como las antraquinonas (senósidos, cáscara sagrada) difenois (bisacodilo, picosulfato de sodio) y aceites irritantes (aceite de ricino) inducen secreción activa de cloro y agua, inhiben la absorción de sodio y aceleran el tránsito intestinal, provocando pérdidas significativas de líquidos y electrolitos (33),(39).

Clínicamente, esta condición se manifiesta como diarrea acuosa de gran volumen (10–20 deposiciones/día), con alta frecuencia nocturna, dolor cólico, urgencia defecatoria, pérdida ponderal, hipotensión ortostática, hipopotasemia, alcalosis metabólica y, en casos graves, malabsorción con esteatorrea. El diagnóstico requiere un alto índice de sospecha, especialmente ante diarrea persistente sin causa aparente o en presencia de alteraciones electrolíticas inexplicadas. Las herramientas diagnósticas incluyen la detección de laxantes en heces mediante inmunoensayos o cromatografía, la medición de magnesio fecal (>100 mmol/L en abuso de sales de magnesio), el cálculo de la brecha

osmótica fecal (>75 mOsm/kg en laxantes osmóticos, <50 mOsm/kg en estimulantes y negativa en preparados con fosfato o sulfato) y la colonoscopia, que puede evidenciar melanositis coli (pigmentación marrón de la mucosa por depósito de lipofuscina en macrófagos) con el uso crónico antraquinonas (33),(39).

El manejo se basa en la suspensión del laxante, la corrección de los desequilibrios hidroelectrolíticos, el soporte nutricional y la educación del paciente y sus cuidadores sobre la fisiología intestinal y la variabilidad normal del tránsito. Es fundamental implementar estrategias de reentrenamiento del hábito evacuatorio, dieta rica en fibra, adecuada hidratación y actividad física y, en casos de dependencia crónica, un abordaje multidisciplinario que incluya apoyo psicológico para prevenir recaídas y preservar la funcionalidad (33),(39).

3.3 Inhibidores de la bomba de protones

En la población geriátrica, el uso prolongado de IBP es altamente prevalente, impulsado por la elevada incidencia de enfermedad por reflujo gastroesofágico, enfermedad ácido péptica, y su indicación profiláctica para prevenir sangrado digestivo con el uso crónico de AINES, antiagregantes o anticoagulantes. Si bien los IBP presentan un perfil de seguridad globalmente favorable, la evidencia acumulada en las dos últimas décadas demuestra que, en tratamientos crónicos, pueden asociarse a efectos adversos clínicamente relevantes, entre ellos la diarrea crónica, cuya etiología es multifactorial e involucra tanto alteraciones funcionales como lesiones inflamatorias histológicamente demostrables(40).

En este contexto, los IBP se han vinculado de forma consistente con el desarrollo de colitis microscópica(CM), caracterizada por diarrea acuosa persistente, generalmente de inicio insidioso (40). Una revisión sistemática con metaanálisis publicada en 2023 confirmó esta asociación, con un odds ratio (OR) global de 2,65 (IC 95%: 1,81–3,50) para el desarrollo de CM en usuarios de IBP. No se hallaron diferencias relevantes entre colitis colagenosa (OR 3,97) y colitis linfocítica (OR 2,33), lo que sugiere un mecanismo fisiopatológico compartido(41).

Los mecanismos propuestos para explicar la diarrea crónica y la CM asociadas a IBP son múltiples y probablemente actúan de forma sinérgica. La hipoclorhidria inducida por estos fármacos disminuye la acidez gástrica, favoreciendo la colonización intestinal por patógenos como CDI, *Salmonella* o *Campylobacter* (40) Este cambio en el pH gástrico también altera el metabolismo y la solubilidad de las sales biliares, generando un microambiente intestinal propicio para la disbiosis y la proliferación de bacterias con potencial proinflamatorio (40),(42). Asimismo, la supresión ácida prolongada puede incrementar la permeabilidad de la mucosa del tracto gastrointestinal superior, facilitando el paso de antígenos y desencadenando una respuesta inmune local que culmina con inflamación subepitelial y depósito de colágeno en la lámina propia (40). Finalmente, se ha planteado un efecto citotóxico directo del lansoprazol o de sus metabolitos sobre los colonocitos, lo que podría explicar la mayor frecuencia de casos de CM vinculados a este fármaco respecto a otros IBP (42).

Un mecanismo adicional de relevancia clínica es el SIBO, favorecido por la supresión ácida crónica. Un metaanálisis de 19 estudios observacionales, que incluyó 7.055 participantes, encontró que el uso de IBP se asocia a un aumento significativo del riesgo de SIBO ($\geq 10^5$ UFC/mL en aspirado yeyunal), con un OR global de 1,71 (IC 95%: 1,20–2,43)(43). El riesgo fue mayor cuando se utilizaron métodos diagnósticos más específicos, como la prueba de aliento con glucosa (OR 1,84) o el cultivo de aspirado yeyunal (OR 2,22). En adultos mayores, este riesgo se ve amplificado por factores intrínsecos al envejecimiento, como la hipoclorhidria fisiológica secundaria a atrofia gástrica, la hipomotilidad intestinal, el uso frecuente de fármacos que enlentecen el tránsito (opioides, anticolinérgicos) y la presencia de comorbilidades que comprometen la función digestiva(43).

En conjunto, la fisiopatología de la diarrea crónica asociada a IBP en adultos mayores es compleja y multifactorial, resultando de la interacción entre la hipoclorhidria, la disbiosis, el SIBO, la alteración de la permeabilidad intestinal, los cambios en el metabolismo de las sales biliares y los efectos directos sobre la mucosa colónica. Ante todo paciente mayor en tratamiento crónico con IBP que presente diarrea persistente, debe considerarse activamente la CM y el SIBO dentro del diagnóstico diferencial, solicitando biopsias incluso cuando la mucosa se observe macroscópicamente normal, y evaluando la pertinencia de suspender el fármaco o cambiar de molécula. Asimismo, la revisión periódica de la indicación de IBP y la evitación de su uso indefinido sin justificación constituyen estrategias clave para reducir estas complicaciones y optimizar el balance riesgo beneficio en esta población (40), (41), (42), (43).

3.4 Quimioterapia

La diarrea inducida por quimioterapia (CID) constituye una de las toxicidades gastrointestinales más relevantes en oncología, con una incidencia global estimada entre el 50% y el 80% de los pacientes, dependiendo del agente utilizado, la dosis, la vía de administración y el esquema terapéutico empleado. Aunque en muchos casos se presenta de forma autolimitada y leve, su espectro clínico abarca desde episodios moderados que condicionan la calidad de vida hasta formas graves y potencialmente mortales, especialmente cuando se asocian a neutropenia, lo que incrementa el riesgo de sepsis y muerte. Su fisiopatología es multifactorial, incluyendo daño citotóxico directo sobre la mucosa intestinal, inflamación, alteraciones en la microbiota y en la motilidad, y en algunos fármacos, mecanismos específicos como la hipersecreción de cloro o la reducción del flujo sanguíneo mucoso (44),(45).

Clínicamente, la CID se manifiesta con deposiciones acuosas de gran volumen, de inicio súbito o progresivo, que pueden acompañarse de dolor abdominal, fiebre y astenia marcada. En su forma más grave, la CID puede desencadenar lesión renal aguda, desnutrición acelerada, compromiso cardiovascular y choque hipovolémico, con mortalidad significativa. En adultos mayores, estas complicaciones se presentan con mayor frecuencia y gravedad, debido a la menor reserva fisiológica renal y cardiovascular, así como a la coexistencia de fragilidad y sarcopenia, que aceleran el deterioro funcional y aumentan la probabilidad de institucionalización o dependencia posterior (44).

Entre los agentes quimioterápicos más vinculados a su aparición destacan las fluoro-pirimidinas (5-fluorouracilo, capecitabina, tegafur/uracilo) y el irinotecán, seguidos por taxanos, antraciclinas, sales de platino y algunos agentes dirigidos (45). En el paciente oncológico adulto mayor población especialmente vulnerable por comorbilidades, polifarmacia y fragilidad la CID no solo incrementa el riesgo de hospitalización y deterioro funcional, sino que además puede condicionar retrasos, reducciones o suspensión definitiva de la quimioterapia, con el consiguiente impacto negativo en el control de la enfermedad y la supervivencia global (44),(45). En este grupo etario, la evaluación geriátrica integral es fundamental para balancear riesgos y beneficios, implementar estrategias preventivas (hidratación intensiva, soporte nutricional, monitorización de electrolitos) y tomar decisiones compartidas sobre la continuidad del tratamiento, priorizando tanto la eficacia oncológica como la preservación de la calidad de vida.

El abordaje terapéutico de la diarrea inducida por quimioterapia exige una estrategia integral y escalonada, que considere no solo la intensidad y el patrón temporal de la diarrea, sino también el tipo de agente citotóxico o biológico implicado, la presencia de comorbilidades, el estado funcional y nutricional, y las particularidades farmacocinéticas en el paciente geriátrico. Las guías internacionales, como las del *Consensus Conference on the Management of CID* y sus revisiones posteriores, coinciden en que únicamente tres fármacos cuentan con evidencia clínica robusta para su uso sistemático: loperamida, octreótido y tintura de opio desodorizada (44). La loperamida, un agonista μ -opiode de acción periférica que interactúa selectivamente con receptores μ_2 en el plexo mientérico, inhibe la liberación de acetilcolina y prostaglandinas, reduciendo la motilidad segmentaria y la secreción intestinal, sin efectos centrales

debido a su escasa biodisponibilidad sistémica por acción de la P-glicoproteína (45),(46) En CID leve a moderada, constituye la primera línea por su eficacia, seguridad, bajo costo y amplia disponibilidad, administrándose con una dosis inicial de 4 mg seguida de 2 mg cada 2–4 horas o tras cada deposición no formada (máximo habitual 16 mg/día), aunque en CID grave especialmente la asociada a irinotecán se emplea un régimen intensificado, manteniendo el tratamiento hasta 12 horas después de la última deposición líquida (44), (45).

El octreótido, un octapéptido sintético análogo de la somatostatina, constituye la segunda línea en diarrea refractaria a loperamida tras 48 horas, o la primera opción inmediata en cuadros graves con riesgo vital. Su mecanismo de acción combina la inhibición de péptidos prosecretorios como el péptido intestinal vasoactivo, gastrina, secretina y glucagón, con el aumento de la absorción intestinal de líquidos y electrolitos, y la reducción de la motilidad. Ha demostrado tasas de respuesta del 80–90% en CID asociada a 5-fluorouracilo, irinotecán o esquemas de quimio radioterapia pélvica, reduciendo hospitalizaciones y retrasos terapéuticos, las dosis recomendadas oscilan entre 100 y 150 µg por vía subcutánea o intravenosa cada 8 horas, con posibilidad de escalada hasta 500 µg o infusión continua (25–50 µg/h) en refractariedad (45), (46).

La tintura de opio desodorizada, que contiene morfina en solución concentrada (10 mg/ml), actúa de forma central y periférica reduciendo la motilidad y la secreción, se reserva para casos persistentes o recurrentes, aunque su uso está limitado por la escasez de ensayos controlados y el riesgo de dependencia, estreñimiento severo y depresión respiratoria (44).

3.5 Metformina

Aunque su perfil de seguridad es generalmente favorable, la metformina se asocia de forma consistente a efectos adversos gastrointestinales siendo la diarrea el más frecuente y clínicamente relevante. La prevalencia exacta varía según el diseño de los estudios, las características poblacionales y las definiciones utilizadas, oscilando entre el 6,9% y el 62% de los pacientes, con un promedio cercano al 25% que experimenta algún efectos adversos gastrointestinales y aproximadamente un 5% que suspende el tratamiento por intolerancia grave (47),(48). La formulación de liberación prolongada se ha asociado a una menor incidencia que la de liberación inmediata, probablemente por reducir la exposición de la mucosa intestinal a concentraciones pico del fármaco (47). En adultos mayores, la mayor frecuencia de intolerancia digestiva y la tendencia a la prescripción de poli fármacos aumentan el riesgo de suspensión terapéutica, con potencial descompensación metabólica si no se identifican alternativas.

La fisiopatología de la diarrea inducida por metformina es compleja, multifactorial y aún no completamente dilucidada. Entre los mecanismos más aceptados se incluyen: 1) alteraciones en la microbiota intestinal; 2) disrupción de la circulación enterohepática de las sales biliares; 3) estimulación serotoninérgica mediada por receptores 5-HT₃; 4) estimulación histaminérgica por inhibición de la diamina oxidasa; 5) efecto osmótico directo; 6) inflamación intestinal de bajo grado. Estos mecanismos pueden actuar de manera sinérgica y su relevancia relativa podría variar según la dosis, la formulación, el perfil genético y el estado de salud intestinal del paciente. En la población geriátrica, la coexistencia de alteraciones en la microbiota asociadas al envejecimiento, la disminución de la reserva funcional intestinal y la alta frecuencia de uso concomitante de inhibidores de OCT1 potencian la aparición de diarrea y sus consecuencias clínica (33),(48).

Clínicamente, la diarrea asociada a metformina suele presentarse al inicio del tratamiento o durante las primeras semanas, especialmente si se utilizan dosis altas, titulación rápida o la formulación liberación inmediata. No obstante,

se han descrito formas de presentación tardía, incluso tras años de uso estable y buena tolerancia inicial(49), (33). Esta aparición diferida, aunque infrecuente, es relevante porque suele pasar inadvertida y puede confundirse con neuropatía autonómica diabética o con síndrome de intestino irritable, lo que retrasa su reconocimiento (33). En las series de casos descritas, los pacientes han presentado diarrea acuosa persistente, pérdida ponderal involuntaria, deshidratación, hipopotasemia, hipomagnesemia e hipoalbuminemia (49), (48). En los adultos mayores, estos efectos pueden tener repercusiones desproporcionadas: la deshidratación y el desequilibrio electrolítico incrementan el riesgo de delirium, caídas y deterioro funcional, mientras que la pérdida de peso y la hipoalbuminemia favorecen la sarcopenia y la fragilidad.

El diagnóstico es clínico y de exclusión, se fundamenta en la sospecha ante un paciente diabético con diarrea crónica, especialmente si es adulto mayor, y en la mejoría tras la suspensión temporal del fármaco. La evaluación debe incluir una revisión minuciosa de la medicación y la identificación de posibles interacciones, reservando los estudios invasivos para casos donde persistan síntomas tras la retirada del medicamento (49), (48) En geriatría, la superposición de síntomas digestivos inespecíficos y la alta prevalencia de comorbilidades pueden retrasar el diagnóstico, con mayor riesgo de evolución a estados de malnutrición y dependencia.

El manejo de la diarrea inducida por metformina debe ser individualizado y escalonado. Las estrategias incluyen titulación lenta de la dosis, reducción a la mínima eficaz, cambio de formulación liberación inmediata a liberación prolongada (lo que reduce los efectos adversos gastrointestinales en más del 50% sin comprometer la eficacia glucémica), uso de cápsulas en lugar de tabletas, identificación y retirada de inhibidores de OCT1, ajuste según función renal y, en casos seleccionados, intervenciones dirigidas a la microbiota intestinal mediante prebióticos o probióticos (47), (48). En adultos mayores, este manejo debe balancearse con la necesidad de mantener un control glucémico estable, evitando cambios bruscos de esquema que puedan descompensar comorbilidades cardiovasculares o renales. El acompañamiento cercano, la educación al paciente y a sus cuidadores, y la valoración periódica del estado nutricional son pilares para reducir el impacto de este efecto adverso en la calidad de vida y la autonomía.

3.6 Antiinflamatorios no esteroideos

Los AINEs constituyen una de las causas más frecuentes pero históricamente infradiagnosticadas de diarrea crónica y enteropatía inducida por fármacos, con una incidencia estimada del 3 % al 9 % entre los usuarios crónicos. En geriatría, su impacto es especialmente relevante, ya que la fragilidad de la mucosa intestinal, la polifarmacia y la coexistencia de múltiples comorbilidades aumentan tanto el riesgo de formas graves como la probabilidad de retrasos diagnósticos. En las últimas décadas, el patrón epidemiológico de las complicaciones gastrointestinales asociadas a AINEs ha cambiado: mientras la incidencia de lesiones en el tracto digestivo superior ha disminuido gracias a la profilaxis con inhibidores de la bomba de protones, se ha observado un incremento de la afectación del tracto gastrointestinal inferior yeyuno, íleon y colon, favorecida por la ausencia de estrategias de protección distal y por el uso de formulaciones entéricas que liberan el fármaco directamente en el intestino delgado. Estudios endoscópicos han demostrado que, tras solo dos semanas de tratamiento con diclofenaco más omeprazol, hasta el 68 % de voluntarios sanos desarrolla lesiones mucosas, y en pacientes con artritis reumatoide el daño intestinal se detecta en más del 80 % de los casos(50). Incluso la aspirina a dosis bajas, considerada históricamente más segura, puede inducir lesiones en el 80–90 % de los usuarios, con mayor riesgo en presentaciones recubiertas (50),(51).

La fisiopatología de la enteropatía inducida por AINEs se explica de forma integral mediante la hipótesis de los “tres impactos” de Bjarnason (50). En el primer impacto, los AINEs ejercen un efecto citotóxico directo sobre la mucosa

intestinal, interactuando con la bicapa fosfolipídica y dañando las mitocondrias de los enterocitos, lo que reduce el ATP, aumenta el calcio intracelular, genera estrés oxidativo y abre el poro de transición de permeabilidad mitocondrial, conduciendo a apoptosis o necrosis celular. En el segundo impacto, la disrupción de la barrera epitelial y la pérdida de las uniones estrechas incrementan la permeabilidad intestinal, facilitando la translocación de ácidos biliares citotóxicos, enzimas digestivas, bacterias y toxinas, que desencadenan inflamación local. En el tercer impacto, esta respuesta inflamatoria se perpetúa, estableciendo un círculo vicioso de daño persistente, infiltración celular y liberación continua de mediadores. El papel de las prostaglandinas es crucial: la COX-1 mantiene la integridad mucosa regulando el flujo sanguíneo y la secreción de moco y bicarbonato, mientras que la COX-2 interviene en la reparación tisular. Por ello, la inhibición simultánea de ambas isoenzimas presente tanto en AINEs no selectivos como en inhibidores selectivos de COX-2 se asocia a tasas de lesión intestinal comparables (62 % vs. 50 %) (50).

El diagnóstico requiere un alto índice de sospecha, ya que la enteropatía por AINEs suele cursar de forma subclínica o con síntomas inespecíficos, y las comorbilidades propias del adulto mayor pueden enmascarar el cuadro (50). Las manifestaciones incluyen anemia ferropénica por sangrado oculto crónico, hipoalbuminemia, diarrea persistente, dolor abdominal intermitente, distensión, pérdida de peso no intencionada y en casos graves, hemorragia digestiva manifiesta o perforación (50), (51). La historia clínica detallada incluyendo uso de AINEs no selectivos, inhibidores de COX-2, aspirina a dosis bajas y formulaciones entéricas, es esencial ya que las lesiones pueden aparecer tras semanas o años de uso y persistir tras suspender el fármaco (50).

Entre las pruebas complementarias, los estudios de laboratorio pueden mostrar anemia microcítica, déficit de hierro, hipoalbuminemia y elevación de reactantes de fase aguda, aunque estos hallazgos son inespecíficos (50). La calprotectina fecal ha emergido como un marcador no invasivo útil para detectar y monitorizar inflamación intestinal, su elevación en usuarios crónicos de AINEs, incluso asintomáticos, sugiere inflamación microscópica y ayuda a diferenciar diarrea funcional de diarrea inflamatoria (50) (51). Sin embargo, no es específica, pues también se eleva en enfermedad inflamatoria intestinal, infecciones, neoplasias o diverticulitis, por lo que siempre debe interpretarse en contexto clínico.

Dado que las lesiones se localizan con mayor frecuencia en el intestino delgado, la endoscopia alta y la colonoscopia suelen ser normales. La cápsula endoscópica es la técnica de elección, ya que permite visualizar ulceraciones multifocales, erosiones, mucosa atrófica y estenosis diafragmáticas, además de cuantificar la extensión del daño (50), (51). La enteroscopia de doble balón complementa este abordaje al permitir la toma de biopsias (50). Técnicas de imagen como la resonancia magnética entero-gráfica o la tomografía computarizada con enteroclisia pueden mostrar engrosamiento parietal o realce mucoso, pero tienen menor sensibilidad para lesiones superficiales (51). La mejoría clínica y bioquímica tras la suspensión del AINE, junto a hallazgos endoscópicos compatibles, refuerza el diagnóstico (50).

El tratamiento se basa en la retirada del AINE, lo que conduce a mejoría clínica y endoscópica en la mayoría de los casos. Si no es posible suspenderlo, se han explorado alternativas como el uso temporal de COX-2 selectivos, misoprostol (que reduce la permeabilidad y favorece la cicatrización, aunque con efectos adversos frecuentes), rebamipide (con propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y moduladoras de la microbiota), probióticos como *Lactobacillus casei* o la formulación multicepa VSL#3 (que han reducido inflamación y severidad de lesiones en usuarios de aspirina) y rifaximina (que disminuye número y tamaño de lesiones en modelos animales) (50), (51). En investigación, los inhibidores selectivos de β -glucuronidasa bacteriana y moduladores específicos de la microbiota representan estrategias prometedoras (50).

La prevención debe individualizarse, valorando el perfil gastrointestinal y cardiovascular del paciente, la duración y necesidad real del tratamiento, y evitando el uso innecesario de IBP. En el adulto mayor, el reconocimiento precoz de la enteropatía por AINEs como causa de diarrea crónica y pérdida de peso es clave para evitar diagnósticos erróneos, prevenir complicaciones graves y preservar la funcionalidad y calidad de vida, asegurando siempre un balance riesgo–beneficio óptimo en la terapia antiinflamatoria (50) (51).

3.7 Olmesartan

La enteropatía asociada a olmesartán es un efecto adverso poco frecuente pero clínicamente significativo, que debe considerarse de forma prioritaria en el diagnóstico diferencial de la diarrea crónica y la pérdida de peso involuntaria en adultos mayores. El olmesartán medoxomil, antagonista selectivo del receptor de angiotensina II tipo 1 aprobado en 2002 para el tratamiento de la hipertensión arterial, es un fármaco de uso ampliamente extendido con cerca de 45 millones de prescripciones emitidas solo en Estados Unidos hasta 2011 y, en general, bien tolerado, siendo sus efectos adversos más habituales la cefalea, síntomas seudogripales y mareos(52),(53).

Sin embargo, desde el reporte de Rubio-Tapia et al. (Mayo Clinic, 2012), se ha documentado de forma consistente su asociación con un síndrome enteropático grave caracterizado por diarrea acuosa crónica de alto volumen, pérdida ponderal significativa, atrofia vellosa intestinal y serología celíaca negativa, con resolución clínica e histológica tras la suspensión definitiva del fármaco (52),(53). Esta observación motivó una alerta de seguridad de la FDA en 2013, y múltiples series de casos en Norteamérica y Europa han replicado los hallazgos, consolidando al olmesartán como el antagonista del receptor de angiotensina II con mayor evidencia de asociación, aunque se han descrito casos aislados con otros fármacos de la misma clase, como telmisartán (52).

La afectación ocurre predominantemente en pacientes de la sexta a octava década de la vida, sin claro predominio por sexo. El período de latencia entre el inicio del tratamiento y la aparición de síntomas es variable, desde pocos meses hasta cinco años (media aproximada de 3,0–3,1 años). Esta latencia prolongada y la ausencia de reacciones inmediatas sugieren un mecanismo inmunológico retardado, probablemente mediado por linfocitos T. Clínicamente, el cuadro típico incluye diarrea acuosa no sanguinolenta de inicio insidioso, dolor abdominal tipo cólico, náuseas, vómitos y pérdida de peso que en ocasiones supera los 10–15 kg (52),(53).

En la mayoría de los casos, los marcadores serológicos de enfermedad celíaca anticuerpos anti-transglutaminasa 2, anti-endomisio y antigliadina son negativos, lo que permite descartar la forma clásica de esta enfermedad. No obstante, se ha descrito una elevada frecuencia de haplotipos HLA-DQ2 y/o HLA-DQ8 en los pacientes afectados, especialmente en las formas graves, lo que sugiere un trasfondo inmunogenético predisponente (52), (53). Asimismo, en algunos casos se han detectado autoanticuerpos anti-enterocito o antinucleares, planteando la posibilidad de mecanismos comunes con otras enteropatías autoinmunes (52).

En la endoscopia, los hallazgos más frecuentes incluyen mucosa duodenal nodular, atrofia vellosa parcial o total y ocasionalmente, ulceraciones o erosiones difusas. Las lesiones pueden extenderse más allá del intestino delgado proximal, con afectación gástrica (gastritis linfocítica o colagenosa) y colónica (colitis microscópica, linfocítica o colagenosa) (52),(53). La histología revela atrofia vellosa de grado variable, infiltrado linfocítico intraepitelial en más del 60 % de los casos, depósito subepitelial de colágeno en aproximadamente el 22 %, inflamación crónica de la lámina propia y apoptosis criptal. Dado que ninguna de estas alteraciones es patognomónica, el diagnóstico requiere correlación clínica, histológica y farmacológica cuidadosa. El amplio espectro histopatológico y la afectación multisegmentaria pueden llevar a confusiones diagnósticas con enfermedad celíaca seronegativa, esprúe tropical,

enteropatía autoinmune, toxicidad por otros fármacos (AINEs, micofenolato, metotrexato, azatioprina, colchicina), sobrecrecimiento bacteriano, linfoma intestinal, inmunodeficiencia variable común y enfermedad inflamatoria intestinal (52) (53).

La fisiopatología propuesta apunta a un mecanismo inmunomediado más que a una hipersensibilidad inmediata. El bloqueo crónico de receptores antagonista selectivo del receptor de angiotensina II tipo 1 por olmesartán incrementaría la disponibilidad de angiotensina II libre, que se uniría a receptores antagonista selectivo del receptor de angiotensina II tipo 2 abundantemente expresados en duodeno y yeyuno, desencadenando apoptosis de enterocitos mediante sobreexpresión de proteínas pro-apoptóticas y reducción de proteínas anti apoptóticas (52).

El tratamiento consiste en la suspensión definitiva del fármaco, con resolución clínica generalmente en semanas y recuperación histológica completa en 3 a 6 meses (52) (53). En casos graves o con persistencia de síntomas tras la suspensión, se ha documentado beneficio con corticoides orales (budesónida) o sistémicos, que aceleran la resolución inflamatoria y la restauración mucosa. La reexposición está contraindicada, dado que el único caso publicado mostró recurrencia rápida y severa (52). El seguimiento endoscópico puede ser útil para confirmar la recuperación mucosa y descartar diagnósticos alternativos (53).

4. Síndrome de intestino irritable

4.1 Introducción

El SII es un trastorno gastrointestinal funcional complejo, caracterizado por dolor o malestar abdominal recurrente, acompañado de distensión y alteraciones del hábito intestinal, que pueden manifestarse como diarrea, estreñimiento o un patrón mixto. Además de su definición clínica, la magnitud de su impacto es doble: en el plano individual deteriora de forma significativa la calidad de vida, mientras que en el ámbito sanitario genera una carga económica relevante, con costos directos anuales que en Estados Unidos oscilan entre \$742 y \$7,547 por paciente, reflejando tanto el uso recurrente de recursos médicos como la necesidad de estrategias terapéuticas más efectivas y personalizadas (54). El SII es un trastorno funcional de alta prevalencia, que afecta aproximadamente a 35 millones de personas en Estados Unidos, con predominio en mujeres, situándose como el séptimo diagnóstico más frecuente en la práctica de atención primaria. A pesar de esta elevada frecuencia, el diagnóstico suele retrasarse en promedio cuatro años desde el inicio de los síntomas, lo que se atribuye en parte a la reticencia tanto de pacientes como de profesionales a abordar de manera abierta las manifestaciones intestinales y su repercusión funcional. Esta demora contribuye a la cronificación del cuadro, prolonga el sufrimiento del paciente y favorece el uso excesivo de recursos diagnósticos y asistenciales. El impacto del SII es, por tanto, multidimensional: afecta no solo el bienestar físico, sino también las esferas emocional y social, y supone un considerable gasto sanitario que supera anualmente los mil millones de dólares en Estados Unidos, principalmente por consultas médicas, pruebas diagnósticas y recurrencia en la atención, representando así una carga significativa para los sistemas de salud y para los propios pacientes (55). En términos operativos, el SII se define como un trastorno funcional intestinal caracterizado por dolor abdominal crónico o recurrente, vinculado a la defecación ya sea con alivio o empeoramiento y/o asociado a cambios en la frecuencia o consistencia de las deposiciones.

4.2 Epidemiología

Se trata de una de las entidades más prevalentes dentro de los trastornos funcionales gastrointestinales y constituye el tercer diagnóstico más frecuente a nivel mundial, solo superado por el estreñimiento y la dispepsia funcional (56). La prevalencia global del SII se ha estimado en un rango entre 9% y 23%, con una amplia variabilidad entre países atribuida principalmente al criterio diagnóstico empleado Roma II, III o IV más que a factores demográficos como edad o sexo (57). El paso de Roma III a Roma IV ha reducido de manera significativa las cifras de prevalencia debido a criterios más estrictos y a la necesidad de mayor frecuencia y especificidad en los síntomas, fenómeno documentado en estudios internacionales donde las estimaciones bajo Roma III duplicaban las obtenidas con Roma IV (58),(59),(60). Así, mientras revisiones sistemáticas han reportado prevalencias agrupadas entre 8,8% y 11,2%, el Rome Foundation Global Study (2020), que incluyó más de 73.000 personas en 26 países, halló con Roma IV una prevalencia global del 4,1%, frente a valores cercanos al 10% con Roma III en los mismos entornos (59).

Bajo Roma IV, las tasas en Estados Unidos y Europa son comparables, mientras que en África particularmente en Egipto parecen más elevadas, y en Asia se observa una mayor heterogeneidad, influida tanto por el método de recolección de datos (encuestas presenciales frente a virtuales) como por aspectos culturales en la expresión y reporte de los síntomas (58). Desde el punto de vista demográfico, el SII presenta un claro predominio en mujeres, con una razón aproximada de 2:1, atribuida a factores hormonales, mayor sensibilidad visceral y diferencias conductuales en la búsqueda de atención médica; aunque en algunos países de Asia la distribución por sexo es más equilibrada, probablemente por variaciones culturales (58),(61),(62). Asimismo, el SII es más frecuente en adultos jóvenes, con una edad media en ensayos clínicos cercana a los 45 años, los datos muestran que la mayoría de los

pacientes (aproximadamente 50%) desarrollan los síntomas antes de los 35 años .Su prevalencia disminuye con la edad, si bien en el contexto del envejecimiento poblacional el número absoluto de adultos mayores con SII va en aumento. Aunque la prevalencia en este grupo es ligeramente menor (7,5% frente a 9,7% en adultos de mediana edad), su impacto clínico es mayor debido a la coexistencia de comorbilidades, polifarmacia y mayor vulnerabilidad fisiológica, lo que además favorece el subdiagnóstico al atribuirse los síntomas a otras condiciones propias de la senescencia digestiva o farmacológica (57), (59), (61). La epidemiología del SII enfrenta múltiples limitaciones: la ausencia de biomarcadores universales obliga a basar el diagnóstico en el autoinforme de síntomas, introduciendo sesgos culturales y metodológicos; las diferencias en los criterios de clasificación generan una gran heterogeneidad en los estudios poblacionales; y persisten importantes brechas de información en regiones como África, Europa del Este y Medio Oriente (59), (61). En cuanto a la clasificación fenotípica, la adopción de criterios más estrictos como Roma IV no solo ha reducido la prevalencia global, sino que también ha modificado la distribución de subtipos: mientras con Roma III predominaba el SII mixto (33,8%), con Roma IV se observa mayor frecuencia del subtipo diarreico (31,5%) y un incremento de los casos catalogados como “no especificados”, lo que complica la orientación clínica y terapéutica (60). Todo ello posiciona al SII no como una condición benigna o trivial, sino como un trastorno funcional de alta prevalencia, impacto clínico y repercusiones socioeconómicas considerables, cuya adecuada definición diagnóstica y caracterización epidemiológica son fundamentales para la investigación, la planificación sanitaria y la implementación de intervenciones terapéuticas efectivas (56),(62).

4.3 Fisiopatología

La fisiopatología del SII se comprende hoy en día bajo un modelo biopsicosocial que integra predisposición genética, experiencias adversas tempranas, factores psicológicos y desencadenantes orgánicos como las infecciones gastrointestinales, los cuales inducen alteraciones en el sistema nervioso entérico, estructura clave en la regulación de la motilidad, la sensibilidad visceral, la función barrera y la secreción intestinal. Este modelo se articula en torno a la interacción bidireccional del eje intestino–cerebro, donde el estrés y las emociones modulan la función digestiva y, a su vez, las señales provenientes del tracto gastrointestinal impactan en el estado emocional y cognitivo . En el plano fisiopatológico, se han identificado múltiples mecanismos interrelacionados: la hipersensibilidad visceral, presente en alrededor del 60% de los pacientes, consecuencia de una activación exacerbada de las vías nociceptivas intestinales y centrales ante estímulos luminales normales, constituye un eje central en la generación del dolor abdominal; la alteración de la permeabilidad intestinal por disfunción de las uniones estrechas epiteliales facilita la translocación de antígenos luminales, promoviendo una activación inmune de bajo grado y respuestas motoras y sensoriales anómalas; la disfunción de la motilidad intestinal, modulada por respuestas anormales a serotonina y otros neurotransmisores, determina el fenotipo clínico predominante, con actividad mioeléctrica colónica irregular y contracciones repetitivas del intestino delgado y colon asociadas a dolor. En el SII-D, hasta un 25% de los pacientes presentan malabsorción idiopática de ácidos biliares, condición que se asocia a tránsito colónico acelerado y mayor frecuencia evacuatoria. Asimismo, los antecedentes de infecciones gastrointestinales agudas pueden originar SII postinfeccioso, con persistencia de infiltrados linfocitarios y mastocitarios en la mucosa y liberación de citoquinas que alteran el control neural de la motilidad, la sensibilidad y la secreción, cambios que pueden mantenerse incluso años después del episodio infeccioso (59). A estos mecanismos se suman las alteraciones de la microbiota intestinal, con disbiosis que afecta la fermentación, la producción de metabolitos y la modulación inmune, así como la sensibilidad alimentaria no mediada por IgE, frecuente en pacientes con SII aunque las alergias alimentarias verdaderas son poco comunes (55). Tradicionalmente clasificado dentro de los trastornos funcionales gastrointestinales bajo la premisa de

ausencia de patología orgánica demostrable, el SII es hoy reconocido como un trastorno multifactorial en el que convergen sensibilización periférica y central, alteraciones motoras, disbiosis, inflamación de bajo grado y factores psicosociales, lo que explica su heterogeneidad clínica, las diferencias entre subtipos y la variabilidad en la respuesta a las intervenciones dietéticas, farmacológicas y psicológicas (55),(58),(63).

A continuación, se abordarán con mayor detalle los principales mecanismos fisiopatológicos implicados en este síndrome.

4.3.1 Eje intestino-cerebro

Históricamente, el síndrome de intestino irritable se concebía principalmente como un trastorno funcional del eje cerebro-intestino en el que el cerebro representaba el origen primario de la disfunción, atribuyéndose los síntomas digestivos y extraintestinales a factores psicológicos como ansiedad, depresión o somatización, lo que justificaba un abordaje centrado en intervenciones psicológicas y neuro-moduladoras. Sin embargo, evidencia reciente ha cuestionado esta visión unidireccional y plantea que, en un subgrupo relevante de pacientes, el intestino podría constituir el origen primario de la disfunción cerebral, revirtiendo el modelo tradicional. De hecho, datos epidemiológicos procedentes de tres estudios prospectivos realizados en dos países distintos muestran que, en aproximadamente la mitad de los pacientes con SII, los síntomas gastrointestinales preceden a los trastornos del ánimo además, entrevistas estructuradas han documentado que un 40% de los pacientes con depresión y un 23% con ansiedad desarrollaron estas condiciones tras el inicio del SII, lo que sugiere que el síndrome puede actuar como factor precipitante de comorbilidades psiquiátricas (63).

Se destacan las alteraciones del microbioma intestinal, que incluyen la pérdida de especies productoras de ácidos grasos de cadena corta fundamentales en la regulación de la neuro-inflamación, el sobrecrecimiento bacteriano y las modificaciones en metabolitos microbianos que influyen en la síntesis de neurotransmisores clave como serotonina y GABA (63).

Este cambio de paradigma plantea la posibilidad de que las intervenciones dirigidas al aparato digestivo trasciendan el control meramente sintomático y ejerzan un efecto beneficioso sobre la esfera emocional. En este sentido, la modulación de la microbiota ya sea mediante probióticos, prebióticos o, en el ámbito de la investigación, trasplante fecal, la adopción de dietas específicas como la baja en FODMAPs o con enfoque antiinflamatorio, el tratamiento de la inflamación mucosa de bajo grado con mesalazina en pacientes seleccionados, así como el abordaje de condiciones asociadas como la malabsorción de ácidos biliares y la disbiosis, podrían no solo mejorar los síntomas intestinales, sino también contribuir a prevenir o atenuar la aparición de trastornos afectivos en esta población (63).

4.3.2 La microbiota

La microbiota intestinal, una comunidad microbiana diversa y metabólicamente activa, cumple funciones esenciales en la regulación de la homeostasis gastrointestinal, inmunológica, endocrina y neurológica. En las últimas décadas, su implicación en la fisiopatología del SII, en especial en el subtipo con predominio de diarrea, ha cobrado creciente relevancia. Aunque el rol etiológico definitivo de la disbiosis en el SII aún se encuentra en investigación, las alteraciones consistentes en la composición y funcionalidad microbiana observadas en estos pacientes han sido reconocidas por la Rome Foundation como un factor plausible en su patogenia (61). Diversos estudios han identificado una reducción de bacterias con propiedades antiinflamatorias productoras de SCFA, como ciertos *Clostridiales* no cultivables, junto con un enriquecimiento de especies proinflamatorias como *Ruminococcus torques* y *Dorea* spp..

Asimismo, se ha descrito un aumento en el cociente *Firmicutes/Bacteroidetes*, patrón que, si bien recuerda a la obesidad, presenta características particulares en el contexto del SII (61).

Desde el punto de vista fisiopatológico, se han propuesto múltiples mecanismos mediante los cuales la disbiosis podría inducir síntomas. La fermentación de carbohidratos no digeribles (como los FODMAPs) genera SCFA, gases y metabolitos que, si bien son beneficiosos en condiciones normales, en el SII pueden provocar distensión, dolor y urgencia debido a desequilibrios entre bacterias productoras y consumidoras. Además, pacientes con SII-D presentan menor abundancia de arqueas metanogénicas, lo que limita la remoción de gases y favorece la diarrea, mientras que en el SII-C se ha observado un aumento de *Methanobrevibacter smithii*, asociado a tránsito lento. La fermentación proteica también contribuye a la sintomatología mediante la producción de metabolitos tóxicos como el hidrógeno sulfuroso y el tetrato, capaces de inducir inflamación local y desequilibrio microbiano. Otro mecanismo relevante es el vínculo entre microbiota y serotonina : cerca del 90% de la serotonina corporal se produce en el intestino bajo influencia bacteriana, en particular de bacterias esporuladas del filo *Firmicutes*. Alteraciones en esta señalización podrían explicar tanto la hipermotilidad como la hipersensibilidad visceral características del SII-D (61).

Estas observaciones tienen implicaciones terapéuticas significativas. La dieta baja en FODMAPs, al reducir la carga fermentable, logra mejorar los síntomas en un subgrupo de pacientes, aunque puede disminuir poblaciones beneficiosas como *Bifidobacterium* spp. Los probióticos han mostrado beneficios modestos y variables, con mejores resultados observados en cepas capaces de modular la producción de SCFA o ejercer efectos inmunorreguladores. Los prebióticos y simbióticos, en cambio, carecen aún de respaldo clínico sólido. Entre las intervenciones farmacológicas, destaca la rifaximina, un antibiótico no absorbible aprobado para el manejo del SII-D, cuya eficacia podría deberse a su capacidad de remodelar la microbiota sin inducir disbiosis severa. Finalmente, el trasplante de microbiota fecal ,aunque prometedor, permanece en fase experimental: los resultados clínicos han sido inconsistentes y su implementación requerirá una mejor caracterización de los perfiles microbianos específicos que predicen una respuesta terapéutica favorable (61).

4.3.3 Malabsorción de ácidos biliares

En el contexto del SII-D, se estima que hasta un 25% de los pacientes presentan BAM idiopática, diagnosticable mediante gammagrafía con SeHCAT, y que puede responder de forma parcial a sequestradores de ácidos biliares como colestipol, no obstante, persiste la controversia sobre si la BAM es la causa primaria del SII-D o si se trata de un fenómeno secundario a un tránsito intestinal acelerado. El metabolismo colónico de los ácidos biliares está, además, modulado por la microbiota intestinal: en el SII-D con exceso fecal de ácidos biliares se ha descrito una disbiosis caracterizada por incremento de *Escherichia coli* y reducción de *Clostridium leptum* y *Bifidobacterium*, hallazgos que contrastan con los perfiles observados en el SII con predominio de estreñimiento . Esta relación bidireccional entre microbiota y metabolismo biliar abre nuevas perspectivas terapéuticas, que incluyen la modulación de la microbiota mediante probióticos, antibióticos selectivos, dietas específicas o trasplante fecal, así como el uso de sequestradores de ácidos biliares como colestiramina, colestipol o colesevelam en subgrupos seleccionados de pacientes con diarrea crónica vinculada a alteraciones en la circulación enterohepática (63)

4.3.4 Alteraciones en funciones cerebrales

La evidencia epidemiológica y clínica señala que los eventos adversos tempranos, como experiencias traumáticas o abuso antes de los 18 años, se asocian con un mayor riesgo de desarrollar síndrome de intestino irritable . Este hallazgo respalda la existencia de un componente central en su patogenia, corroborado además por la eficacia de

intervenciones psicológicas y del uso de antidepresivos . No obstante, persisten limitaciones metodológicas relevantes, entre ellas la ausencia de grupos control conformados por pacientes con dolor crónico no gastrointestinal y la falta de estudios que definan con claridad la secuencia temporal entre la disfunción gastrointestinal y el malestar psicológico. Por ello, la dirección causal ya sea una alteración cerebral primaria o secundaria a la estimulación visceral crónica permanece en debate (63).

Los hallazgos de neuroimagen avanzada, como la resonancia magnética funcional y la tractografía por tensor de difusión, han identificado alteraciones en redes cerebrales implicadas en el procesamiento visceral, incluyendo la red de alerta emocional. Estas alteraciones se caracterizan por una menor retroalimentación inhibitoria y una mayor activación frente a estímulos gastrointestinales, así como por cambios en la sustancia blanca de áreas sensoriales cuya magnitud se correlaciona con la duración y la severidad de los síntomas, lo que sugiere un proceso de neuroplasticidad mal adaptativa . Durante la distensión rectal, se ha observado activación de regiones relacionadas con la atención y la respuesta conductual, tanto frente al estímulo como en su anticipación, reflejando un estado de hipervigilancia visceral y reducción de la actividad cortical inhibitoria (63).

Cabe destacar que estos cambios se manifiestan incluso en ausencia de ansiedad o depresión, lo que resalta la disfunción del córtex prefrontal dorsolateral como un posible factor de vulnerabilidad frente a estresores. (63).

En este contexto, la hipersensibilidad visceral emerge como un rasgo fisiopatológico cardinal del SII, definida como la percepción amplificada de estímulos digestivos normales y vinculada a alteraciones en circuitos cerebrales específicos, como la red de saliencia, las redes sensorimotoras y la red de alerta emocional. (61).

4.4 Diagnóstico

El diagnóstico del SII ha transitado por un proceso de refinamiento progresivo desde finales del siglo XX, pasando de un modelo basado en la exclusión sistemática de patologías orgánicas hacia un enfoque diagnóstico positivo, respaldado en criterios clínicos bien definidos y en pruebas complementarias dirigidas. Este cambio de paradigma, promovido por guías como las Colegio Americano de Gastroenterología(ACG), ha demostrado mejorar la atención al paciente, reducir costos y evitar la medicalización innecesaria o la realización de estudios invasivos de bajo rendimiento (55),(56). El desarrollo de los criterios de Roma ha sido central en esta evolución: Roma I (1989) estableció un marco inicial centrado en la presencia de dolor abdominal y alteración del hábito intestinal; Roma II (1999) amplió las definiciones e introdujo categorías funcionales sin dolor; Roma III (2006) incorporó la subtipificación basada en la consistencia de las heces con la Bristol Stool Form Scale ; y Roma IV (2016) definió el SII como un trastorno crónico caracterizado por dolor abdominal recurrente al menos un día por semana en los últimos tres meses, con inicio de los síntomas seis meses antes del diagnóstico, asociado a la defecación y/o a cambios en la frecuencia o consistencia de las deposiciones, eliminando el término ambiguo de “malestar abdominal” e incrementando el umbral de frecuencia de síntomas (55),(56),(57),(58),(59),(60),(64).

El dolor abdominal constituye el síntoma cardinal e indispensable para el diagnóstico, con características típicamente intermitentes, recurrentes y diurnas, de predominio infraumbilical, aunque en regiones del sudeste asiático se ha descrito con mayor frecuencia en epigastrio, probablemente debido a factores dietéticos, culturales y de percepción sensorial (59). Este dolor suele mejorar con la defecación y se acompaña de alteraciones en el hábito intestinal que permiten la subclasificación del SII-D, SII-C, SII-M) SII-NC, de acuerdo con la BSFS: el predominio de heces tipo 1–2 (duras, grumosas) define SII-C, mientras que la prevalencia de heces tipo 6–7 (blandas o acuosas) corresponde a SII-

D; el SII-M se caracteriza por la alternancia variable entre ambos extremos (58),(60). Sin embargo, los subtipos clínicos no son estáticos y pueden fluctuar en el tiempo, lo que plantea retos diagnósticos y terapéuticos significativos (59),(60),(64).

El SII rara vez se limita al aparato digestivo es frecuente la coexistencia de síntomas y comorbilidades extraintestinales, incluyendo cefalea, fatiga, dolor musculoesquelético difuso, dispareunia, síntomas urinarios y ginecológicos, así como trastornos del ánimo como depresión, ansiedad y somatización (59). Además, se ha documentado una asociación sólida con síndromes funcionales como fibromialgia, disfunción del piso pélvico, migraña y cistitis intersticial, que comparten mecanismos fisiopatológicos con el SII, como la sensibilización central, la neuro-inflamación subclínica y la disfunción del eje intestino-cerebro (59),(61). Esta interrelación configura un fenotipo multisistémico complejo que agrava la sintomatología, reduce la calidad de vida e interfiere con la adherencia y la efectividad de las intervenciones terapéuticas, lo que resalta la necesidad de un abordaje integral.

La estrategia diagnóstica debe ser sistemática pero racional. La historia clínica detallada representa el pilar fundamental, incluyendo documentación de síntomas cardinales, factores desencadenantes (antecedente de gastroenteritis, estrés, alimentos específicos), síntomas extraintestinales y revisión de la medicación, ya que fármacos como laxantes, anticolinérgicos, antibióticos o antiácidos con magnesio o calcio pueden alterar el tránsito intestinal y simular un SII (55). La exploración física, aunque habitualmente normal, no debe omitirse: la palpación abdominal puede revelar hipersensibilidad difusa sin irritación peritoneal, y la exploración rectal digital resulta de gran utilidad para descartar lesiones locales, valorar la función del esfínter anal y la mecánica defecatoria, e identificar disfunciones del piso pélvico (55),(61). En ausencia de signos de alarma, estos hallazgos refuerzan el juicio clínico positivo.

Las pruebas de laboratorio y los biomarcadores cumplen una función excluyente, dado que no existe un marcador específico para el SII. Se recomienda la realización de hemograma completo, PCR y calprotectina para diferenciarlo de la enfermedad inflamatoria intestinal (55),(56),(64).

La colonoscopia se reserva para pacientes con síntomas de alarma (sangrado rectal, anemia, fiebre, pérdida de peso no intencional, inicio de síntomas después de los 50 años o antecedentes familiares de cáncer colorrectal) y para tamizaje de cáncer colorrectal entre los 45 y 75 años, resultando más rentable en SII-D que en SII-C o SII-M (55),(56),(61), (64).

En la población geriátrica, el diagnóstico del SII presenta particularidades. La probabilidad de un SII de novo disminuye con la edad, mientras que aumenta la prevalencia de patologías orgánicas que simulan sus síntomas, como colitis microscópica, EII de inicio tardío, malabsorción de ácidos biliares y neoplasias colorrectales (56), (61). Asimismo, los adultos mayores pueden presentar menor percepción del dolor abdominal debido a cambios en la sensibilidad visceral relacionados con la edad, lo que conlleva presentaciones atípicas y retrasos diagnósticos (61). A ello se suman la polifarmacia y las comorbilidades, que no solo pueden imitar los síntomas del SII sino también exacerbarlos. En este grupo, se recomienda mantener un umbral bajo para la realización de colonoscopia con biopsias ante diarrea crónica, incluso en ausencia de otros signos de alarma, como medida para descartar causas orgánicas potencialmente graves (56),(61).

En síntesis, el diagnóstico del SII se fundamenta en la aplicación rigurosa de los criterios de Roma IV, la caracterización sintomática, la identificación cuidadosa de signos de alarma, la exclusión selectiva de enfermedades orgánicas con pruebas de laboratorio y endoscopia cuando esté indicada, y la integración de síntomas extraintestinales y comorbilidades funcionales dentro de una visión biopsicosocial del paciente (55),(56),(57),(58),(59),(60),(61),(64). Este

enfoque clínico, positivo y estructurado no solo permite una identificación más precisa y oportuna, sino que también garantiza un abordaje centrado en la persona, con especial énfasis en la seguridad diagnóstica y la calidad de vida de los adultos mayores.

4.5 Tratamiento

El tratamiento farmacológico del SII-D se orienta a modular la motilidad intestinal, la secreción, la percepción visceral y, en determinados casos, la microbiota, dentro de un esquema terapéutico escalonado que toma en cuenta la gravedad de los síntomas, la refractariedad a medidas convencionales, el perfil de seguridad y las características individuales de cada paciente (55).

La estrategia terapéutica debe, además, orientarse hacia el síntoma predominante, lo que requiere una evaluación clínica exhaustiva para priorizar objetivos realistas, ya que la mayoría de las intervenciones farmacológicas y no farmacológicas logran mejoría clínica significativa en solo un 25–30% de los pacientes, cifras que reflejan tanto la heterogeneidad fisiopatológica como la limitación de las herramientas actuales. En geriatría, la toma de decisiones compartida adquiere un peso aún mayor, integrando las preferencias y expectativas del paciente con el análisis detallado del perfil de comorbilidades, la polifarmacia y la relación riesgo–beneficio de cada alternativa, lo cual permite diseñar un plan terapéutico más seguro, efectivo y centrado en la persona. Finalmente, en esta población es fundamental priorizar las intervenciones no farmacológicas como la educación, las modificaciones dietéticas, el manejo del estrés y las terapias conductuales con el fin de reducir la carga medicamentosa, así como establecer un seguimiento periódico y flexible que permita reevaluar de forma continua la eficacia, la seguridad y la necesidad de ajustes, considerando que la respuesta clínica en el SII puede fluctuar de manera importante en el tiempo (59).

A continuación, se discutirán las estrategias terapéuticas no farmacológicas y farmacológicas que han mostrado mayor respaldo en la evidencia científica para el manejo del síndrome de intestino irritable con predominio diarreico

4.5.1 No farmacológico

4.5.1.1 Dieta

El manejo dietético constituye uno de los pilares más relevantes y complejos en el abordaje del SII-D, no solo por el fuerte impacto que los alimentos tienen en la modulación de la motilidad intestinal, la fermentación colónica y la hipersensibilidad visceral, sino también porque la mayoría de los pacientes identifican la dieta como un desencadenante directo de sus síntomas, lo que los lleva, con frecuencia, a realizar restricciones alimentarias sin supervisión profesional antes de consultar al médico. La evidencia epidemiológica muestra que entre un 33% y un 66% de los pacientes con SII relacionan la ingesta de determinados alimentos con la exacerbación de dolor abdominal, diarrea o distensión, y encuestas internacionales confirman que la mayoría prefiere las intervenciones dietéticas como primera línea, incluso por encima de los tratamientos farmacológicos. Esta preferencia cobra especial importancia en la población geriátrica, donde las modificaciones en la alimentación tienen un riesgo muy bajo de efectos adversos y pueden aportar beneficios adicionales en comorbilidades prevalentes como diabetes, hipertensión, dislipidemia o enfermedad cardiovascular, siempre que se implementen con una adecuada supervisión para evitar malnutrición, pérdida de masa muscular o deficiencias de micronutrientes (54),(55),(56), (58),(59),(61),(64),(65).

Entre las estrategias dietéticas disponibles, la dieta baja en FODMAP es la que cuenta con mayor respaldo científico. Estos carbohidratos de cadena corta son osmóticamente activos, poco absorbibles y rápidamente fermentados por la microbiota colónica, lo que conduce a la producción de gases, SCFA y un aumento de la presión intraluminal, exacerbando dolor, urgencia, diarrea y distensión. Su implementación clínica se organiza en tres fases claramente diferenciadas: A) restricción estricta de alimentos ricos en FODMAP durante 2–6 semanas, B) reintroducción progresiva de grupos alimentarios para identificar umbrales individuales de tolerancia, y C) personalización a largo plazo, eliminando únicamente los desencadenantes identificados. Ensayos clínicos controlados y metaanálisis han demostrado que la dieta baja en FODMAP reduce de manera significativa los síntomas globales y mejora la calidad de vida, con una eficacia especialmente notable en SII-D, aunque algunos estudios comparativos han encontrado que no siempre supera a la educación nutricional convencional cuando se aplican programas estructurados de orientación alimentaria. Una limitación clave es que su implementación prolongada puede disminuir la abundancia de bacterias beneficiosas como *Bifidobacterium*, lo que obliga a limitar la fase restrictiva y enfatizar la supervisión por un dietista-nutricionista para garantizar un adecuado equilibrio nutricional y microbiológico (55),(56),(58), (61) ,(65).

La fibra dietética es otro componente esencial del manejo nutricional. Históricamente, se recomendaba aumentar la ingesta de fibra de manera indiscriminada, pero la evidencia actual demuestra que los efectos dependen de su tipo y propiedades. La fibra soluble como psyllium, avena, cebada y legumbres se fermenta parcialmente en el colon, incrementa la viscosidad del contenido intestinal y enlentece el tránsito, mejorando la consistencia de las deposiciones y reduciendo la urgencia. Su eficacia ha sido confirmada en múltiples ensayos clínicos y metaanálisis, posicionándola como una de las recomendaciones de primera línea en SII-D. En contraste, la fibra insoluble presente en el salvado de trigo, granos enteros y algunas verduras aumenta el volumen fecal, acelera el tránsito intestinal y promueve la producción de gas, lo que puede agravar la diarrea y la distensión. A pesar de que alrededor del 70% de los médicos recomiendan fibra a sus pacientes con SII, solo el 40% reporta satisfacción significativa, lo que evidencia una brecha entre su uso extendido y la efectividad percibida (56),(59).

El gluten constituye otro punto de debate. Algunos pacientes con SII-D refieren exacerbación de diarrea, distensión y cólicos tras su consumo, lo que ha llevado a considerar la dieta libre de gluten (DLG) como intervención terapéutica. Sin embargo, los ensayos controlados no han demostrado eficacia concluyente, y parte de los síntomas atribuidos al gluten parecen relacionarse con fructanos un tipo de FODMAP presente en el trigo más que con el gluten en sí. Por lo tanto, las guías no recomiendan la exclusión rutinaria de gluten en ausencia de enfermedad celíaca, reservando esta estrategia únicamente como prueba diagnóstica temporal o en pacientes con características genéticas específicas (HLA-DQ2/DQ8) o con sospecha de sensibilidad al gluten no celíaca. En estos casos, es fundamental diferenciar entre la verdadera intolerancia inmunomediada y la sensibilidad a FODMAPs para evitar restricciones innecesarias y preservar la diversidad dietética (54),(64),(65).

En síntesis, el manejo dietético en SII-D representa una herramienta terapéutica fundamental, respaldada por un sólido racional fisiopatológico y evidencia clínica en evolución. La fibra soluble y la dieta baja en FODMAP destacan como las intervenciones más efectivas y seguras, mientras que la dieta libre de gluten carece de apoyo suficiente y debe aplicarse con extrema cautela. El éxito de la estrategia dietética radica en su integración dentro de un abordaje multimodal que combine intervenciones farmacológicas, conductuales y psicosociales, adaptado a las necesidades y comorbilidades de cada paciente, y siempre bajo supervisión profesional, con el fin de lograr un manejo centrado en el paciente, eficaz a largo plazo y sostenible en términos de salud global (54), (55),(56),(58),(61)(64),(65).

4.5.1.2 Probiótico

El empleo de probióticos en el SII-D se fundamenta en la hipótesis de que la disbiosis intestinal constituye un mecanismo fisiopatológico clave en la génesis y perpetuación de los síntomas. En este contexto, los probióticos administrados en cantidades adecuadas, confieren beneficios al huésped han demostrado en modelos experimentales restaurar la homeostasis epitelial, reducir citocinas proinflamatorias, mejorar la integridad de la barrera intestinal, modular la respuesta inmune y disminuir la hipersensibilidad visceral. (54),(56),(57),(58),(59),(65),(66).

La evidencia clínica acumulada muestra beneficios modestos, pero consistentes en determinados parámetros. Un metaanálisis de 21 ensayos clínicos aleatorizados (n = 1931) reportó que la administración de probióticos, en particular combinaciones multicepa, redujo significativamente los síntomas globales en comparación con placebo (RR 0,8; IC 95%: 0,7–0,9), con mejoras en dolor abdominal, flatulencia y distensión, aunque la magnitud del beneficio dependió de la cepa utilizada y del esquema de suplementación (56). Estudios adicionales han corroborado que la efectividad de los probióticos es altamente cepa-dependiente: *Bifidobacterium infantis* ha mostrado eficacia en cinco ensayos clínicos controlados para reducir síntomas globales y mejorar la consistencia fecal, *Saccharomyces cerevisiae* CNCM I-3856 ha demostrado beneficios consistentes en dolor y distensión en dos estudios, *Lactobacillus acidophilus*, administrado durante ocho semanas, redujo significativamente la flatulencia y la combinación de *L. acidophilus* DDS-1 y *B. lactis* UABla-12 logró disminuir la severidad del dolor abdominal (57),(65).

Pese a estos hallazgos alentadores, la evidencia sigue siendo heterogénea y limitada por diferencias metodológicas importantes. Los estudios varían ampliamente en cuanto al tamaño muestral, las cepas probióticas utilizadas, el número de combinaciones, las dosis administradas y la duración del tratamiento, lo que dificulta la comparación de resultados y la extrapolación de conclusiones. Además, la mayoría de los ensayos no han sido diseñados específicamente para la subpoblación con SII-D, limitando la solidez de la evidencia en este grupo. Otra dificultad es la falta de consenso sobre la duración óptima del tratamiento: mientras algunos estudios muestran beneficios a corto plazo, otros sugieren que los efectos podrían mantenerse tras la suspensión, lo que apunta a un posible impacto modulador y duradero sobre la microbiota. Sin embargo, también se han documentado ensayos sin beneficios clínicamente significativos, con cambios microbianos sin correlato sintomático, lo que refleja la complejidad de la interacción entre microbiota, inflamación de bajo grado y percepción de los síntomas (54),(58),(66).

Las guías clínicas internacionales reflejan estas incertidumbres. La BSG recomienda un ensayo de probióticos de hasta 12 semanas, con suspensión en ausencia de mejoría (56). En contraste, el ACG desaconseja su uso rutinario para el alivio de los síntomas globales del SII, argumentando la alta heterogeneidad de estudios y la falta de formulaciones validadas por agencias regulatorias como la FDA (56). Por su parte, la AGA no emite recomendaciones firmes, aunque reconoce el potencial beneficio de los probióticos y destaca la necesidad de ensayos clínicos de mayor calidad metodológica, que definan cepas, dosis y desenlaces clínicos estandarizados (54).

En la población geriátrica, los probióticos adquieren un interés particular. El envejecimiento se asocia con pérdida de diversidad microbiana, menor abundancia de especies protectoras y mayor riesgo de disbiosis inducida por polifarmacia, comorbilidades y cambios en la dieta. En este escenario, los probióticos podrían ofrecer un valor añadido al restaurar parcialmente la eubiosis y contribuir al control sintomático, además de tener un perfil de seguridad generalmente favorable. No obstante, se debe ejercer cautela en pacientes mayores inmunocomprometidos o con enfermedades crónicas avanzadas, dado el riesgo, aunque poco frecuente, de

bacteriemia o fungemia asociada a probióticos. La individualización de la prescripción, el monitoreo clínico cercano y la selección de cepas con evidencia sólida se tornan imprescindibles en esta población (57),(59).

En conclusión, los probióticos representan una estrategia terapéutica emergente, fisiopatológicamente plausible y, en general, segura para el manejo del SII-D, con evidencia de beneficio en síntomas específicos como distensión, flatulencia, consistencia fecal y, en menor medida, dolor abdominal. Sin embargo, la heterogeneidad de los estudios disponibles, la falta de estandarización en cepas, dosis y duración, y la escasa representación de pacientes con SII-D impiden establecer aún recomendaciones universales. Su utilización debe reservarse a formulaciones con respaldo clínico, en esquemas de 8 a 12 semanas con reevaluación periódica de la respuesta, e integrarse dentro de un abordaje multimodal que contemple medidas dietéticas (como dieta baja en FODMAPs o prebióticos), farmacológicas y conductuales, en un marco de medicina personalizada orientada a la fisiopatología y características individuales de cada paciente (54),(56),(57),(58),(59),(65),(66).

4.5.1.3 Terapia conductual

Las terapias conductuales constituyen una herramienta fundamental en el abordaje integral del SII, al insertarse en el marco del modelo biopsicosocial que reconoce la interacción bidireccional entre el sistema nervioso central y el tracto gastrointestinal a través del eje intestino-cerebro. Esta relación contempla una vía “de abajo hacia arriba”, en la cual la presencia de síntomas digestivos crónicos exacerba la ansiedad, la depresión y la hipervigilancia somática, y una vía “de arriba hacia abajo”, en la que los factores psicológicos y sociales amplifican la hipersensibilidad visceral, alteran la motilidad intestinal y condicionan la reactividad al estrés. En este contexto, las intervenciones psicoterapéuticas buscan modular la percepción del dolor, reducir la catastrofización, mejorar la adaptación al síntoma y fortalecer las estrategias de afrontamiento, lo que las convierte en un pilar complementario especialmente útil en pacientes con alta carga sintomática, comorbilidad ansioso-depresiva o respuesta insuficiente a las terapias farmacológicas y dietéticas tradicionales (54), (59), (61).

Entre estas intervenciones, la terapia cognitivo conductual(TCC) es la más estudiada y cuenta con evidencia robusta que respalda su eficacia. Diversos metaanálisis que incluyen a más de 3.000 pacientes han mostrado que la TCC supera en efectividad a la mayoría de tratamientos farmacológicos para el SII, con NNT de apenas 3-4 para lograr mejoría significativa en los síntomas globales. Además de reducir la intensidad y frecuencia del dolor abdominal, la distensión y la diarrea, la TCC disminuye la ansiedad anticipatoria, modula las conductas de evitación y catastrofización, y mejora de forma sostenida la calidad de vida, con beneficios que se extienden hasta 12 meses después de finalizada la intervención (59), (61). A pesar de esta sólida evidencia, la aplicación clínica de la TCC enfrenta limitaciones relacionadas con la disponibilidad de terapeutas especializados en trastornos gastrointestinales funcionales, el tiempo requerido y los costos asociados. Por ello, se han desarrollado modalidades alternativas que han mostrado resultados comparables, tales como programas grupales, intervenciones dirigidas por personal de enfermería entrenado, TCC de bajo contacto, TCC telefónica o digital y plataformas basadas en Internet, que han demostrado eficacia incluso en pacientes refractarios a tratamientos médicos convencionales y representan una vía para ampliar su accesibilidad en sistemas sanitarios con recursos limitados (54),(59),(61).

La hipnosis dirigida al intestino constituye otra modalidad con respaldo creciente, recomendada por el ACG. Esta técnica combina psicoeducación sobre la fisiología digestiva con inducción hipnótica y el uso de imágenes mentales personalizadas, que actúan modulando tanto la función gastrointestinal como la percepción central del malestar.

Ensayos clínicos han mostrado que protocolos abreviados de seis sesiones no son inferiores a los esquemas tradicionales de doce sesiones, alcanzando mejoras significativas no solo en síntomas cardinales del SII como dolor abdominal, distensión, frecuencia y urgencia evacuatoria sino también en variables emocionales como ansiedad y depresión, así como en el bienestar global y la calidad de vida percibida. Estos hallazgos tienen implicaciones prácticas relevantes, ya que optimizan la relación coste-beneficio sin comprometer la eficacia, lo que resulta especialmente útil en contextos con limitaciones de tiempo y recursos (54),(59).

Otras intervenciones psicológicas con evidencia emergente incluyen la terapia psicodinámica interpersonal, la terapia psicológica multicomponente, las técnicas de relajación y las intervenciones basadas en mindfulness. Todas ellas han demostrado superar significativamente a las intervenciones de control en la reducción de síntomas gastrointestinales y afectivos, aunque su evidencia es más heterogénea y requiere estudios de mayor tamaño y calidad metodológica. Persisten, además, interrogantes clínicamente relevantes, como el impacto de la intervención temprana sobre la historia natural del SII, la identificación de predictores de respuesta y la posibilidad de efectos aditivos al combinar estas terapias con neuromoduladores centrales (59),(61)

En el contexto geriátrico, las terapias conductuales ofrecen ventajas singulares. Representan una alternativa libre de efectos adversos farmacológicos y reducen la necesidad de polifarmacia, aspecto crucial en una población particularmente vulnerable a interacciones medicamentosas y complicaciones iatrogénicas. Asimismo, promueven la participación activa del paciente y refuerzan su sensación de control sobre la enfermedad, lo que se asocia con una mayor adherencia al tratamiento y una percepción de empoderamiento en el autocuidado. No obstante, existen desafíos importantes: las limitaciones cognitivas, visuales o auditivas pueden requerir la adaptación de los formatos (sesiones más cortas, materiales impresos, apoyo familiar), y las barreras físicas, tecnológicas o económicas pueden reducir su accesibilidad. Dado que la prevalencia de ansiedad y depresión es mayor en adultos mayores con SII, y que estas condiciones se asocian con peor pronóstico y mayor carga sintomática, la implementación adaptada de estas terapias podría ofrecer un beneficio potencialmente superior en esta población (59),(61).

En conclusión, las terapias conductuales se consolidan como un componente clave dentro del enfoque multimodal y centrado en el paciente para el manejo del SII y, específicamente, del SII-D. Su eficacia demostrada en la reducción de síntomas gastrointestinales y psicológicos, su coherencia con el modelo biopsicosocial y su potencial para mejorar la calidad de vida las convierten en intervenciones altamente relevantes. La implementación óptima requiere superar barreras logísticas mediante la expansión de formatos grupales, virtuales o híbridos, la capacitación específica del personal sanitario y la adaptación cultural y gerontológica de los programas. De esta forma, las terapias conductuales pueden integrarse de manera sostenible y equitativa en la práctica clínica habitual, ampliando el acceso y garantizando un abordaje verdaderamente integral del SII (54),(59),(61).

4.5.2 Farmacológico

En este apartado, se dividirá la discusión en dos ejes terapéuticos principales: el manejo de la diarrea y el manejo del dolor abdominal, que representan los síntomas cardinales del SII-D. El abordaje diferenciado permite orientar las intervenciones hacia el síntoma predominante, optimizando la respuesta clínica y facilitando la elección de estrategias terapéuticas individualizadas.

4.5.2.1 Antidiarreicos

En el abordaje del SII-D, los agentes antidiarreicos como la loperamida y el difenoxilato/atropina constituyen opciones terapéuticas de apoyo, cuyo valor radica fundamentalmente en el control sintomático, aunque su papel dentro de un manejo integral sigue siendo limitado y objeto de controversia. La loperamida, un agonista periférico de los receptores μ -opioides, ejerce su efecto al enlentecer el tránsito intestinal, incrementar la absorción de agua y electrolitos y reducir la secreción intestinal, con lo cual mejora la consistencia de las heces, disminuye la frecuencia de evacuaciones y atenúa la urgencia evacuatoria (56),(61),(66) Sin embargo, la evidencia acumulada señala que estos beneficios se circunscriben casi exclusivamente al síntoma diarreico, sin demostrarse mejoría significativa en dominios clave del síndrome como el dolor abdominal, la distensión, la hipersensibilidad visceral o la percepción global de calidad de vida, todos ellos elementos centrales en la fisiopatología multifactorial del SII-D. (54),(56), (61),(66). Esta limitación explica la divergencia entre las principales guías internacionales: mientras que el ACG desaconseja su uso como tratamiento de primera línea, la Asociación American de Gastroenterólogos(AGA) reconoce su utilidad para el control de la diarrea refractaria a medidas iniciales, aunque enfatiza su incapacidad de modificar los síntomas globales ni el curso clínico del trastorno (54). Además, su perfil de seguridad, en general favorable a dosis terapéuticas, no está exento de riesgos: el uso crónico puede inducir estreñimiento severo, pseudoobstrucción intestinal o un patrón oscilante entre diarrea y constipación; y en escenarios de abuso o sobredosificación se han descrito eventos adversos graves, como arritmias ventriculares, prolongación del intervalo QT, torsades de pointes, síncope e incluso paro cardíaco, lo que motivó alertas de seguridad de la FDA (66). Estas consideraciones adquieren particular relevancia en el adulto mayor, población en la que la fragilidad intestinal, la polifarmacia y la presencia de comorbilidades aumentan la probabilidad de complicaciones como íleo, retención urinaria, deterioro cognitivo o interacciones farmacológicas, lo que obliga a una prescripción individualizada, con titulación cuidadosa de la dosis y un seguimiento funcional estrecho (61).

En cuanto al difenoxilato/atropina, se trata de un agonista opioide con adición de atropina en dosis subterapéuticas para disuadir el abuso, dada la potencial adicción del difenoxilato a altas dosis. Ensayos clínicos en pacientes con diarrea crónica e incontinencia fecal han demostrado reducciones significativas en la frecuencia de evacuaciones ($p < 0,02$) y en el peso fecal ($p < 0,001$) frente a placebo, lo que avala su efecto antidiarreico (56). Sin embargo, su aplicación en el contexto específico del SII-D es escasa, con estudios de corta duración, muestras reducidas y ausencia de desenlaces centrados en calidad de vida o control de síntomas cardinales, lo que restringe su uso a situaciones seleccionadas y no como terapia sistemática. En la práctica clínica, tanto la loperamida como el difenoxilato/atropina pueden resultar valiosos en escenarios puntuales, por ejemplo, en pacientes con episodios diarreicos incapacitantes, incontinencia leve o en circunstancias que demandan un control rápido de síntomas para preservar la seguridad social, laboral o funcional (viajes, reuniones, actividades comunitarias). No obstante, deben considerarse como fármacos de apoyo dentro de un plan terapéutico más amplio, que incorpore modificaciones dietéticas, manejo del eje intestino-cerebro, intervenciones sobre la microbiota y terapias dirigidas a la hipersensibilidad visceral y los mecanismos neuro-inmunes, los cuales constituyen los verdaderos determinantes de la expresión clínica del SII-D. En síntesis, los antidiarreicos ofrecen un recurso útil y accesible en el control de síntomas seleccionados, pero su empleo debe ser prudente, limitado en el tiempo y siempre integrado a un abordaje multimodal, evitando su prescripción empírica prolongada y priorizando la individualización según el perfil clínico, la edad y las comorbilidades del paciente (54),(56),(61),(66).

4.5.2.2 Rifaximina

La rifaximina es un antibiótico oral derivado de la rifamicina, caracterizado por su mínima absorción sistémica y su acción local en la luz intestinal, lo que le confiere un perfil de seguridad notablemente favorable en comparación con otros antibióticos de amplio espectro. Su mecanismo de acción incluye la inhibición de la síntesis de ARN bacteriano, con actividad frente a bacterias grampositivas, gramnegativas, aerobias y anaerobias (56),(65),(66). Sin embargo, el interés creciente en SII-D radica en que sus beneficios clínicos exceden la acción antimicrobiana directa, estudios experimentales y clínicos han demostrado que la rifaximina modula la composición y función de la microbiota intestinal, reduciendo la disbiosis y regulando la producción de metabolitos y toxinas bacterianas que perpetúan la inflamación de bajo grado. Además, ejerce un efecto antiinflamatorio local y atenúa la activación de la hipersensibilidad visceral, uno de los mecanismos centrales en la fisiopatología del SII-D. De este modo, su acción terapéutica se dirige no solo al control de la diarrea, sino también a la reducción del dolor abdominal, la distensión y la urgencia evacuatoria, síntomas que impactan de manera determinante en la calidad de vida de los pacientes (54),(56),(65),(66).

En términos de eficacia, la rifaximina se posiciona como uno de los fármacos con mayor respaldo en ensayos clínicos de alta calidad. Los estudios pivótales TARGET 1 y TARGET 2 (fase III, doble ciego, controlados con placebo), que incluyeron a más de 1200 pacientes con SII no constipante, demostraron una respuesta global definida como mejoría sintomática sostenida durante al menos dos de las primeras cuatro semanas postratamiento, en el 40,7% de los pacientes tratados con rifaximina frente al 31,7% de los que recibieron placebo ($p < 0,001$), con beneficios adicionales en la distensión abdominal que se mantuvieron hasta por 12 semanas tras finalizar el tratamiento. Posteriormente, el ensayo TARGET 3 evaluó la estrategia de retratamiento en 2438 pacientes respondedores iniciales con recurrencia de síntomas: un 44,1% mostró respuesta tras el primer ciclo, y entre quienes recayeron, la rifaximina volvió a demostrar superioridad frente a placebo (38,1% vs. 31,5%; $p = 0,03$), confirmando así la reproducibilidad de su eficacia en ciclos repetidos (66). El metaanálisis de estos ensayos concluyó un NNT de 9, lo que, aunque indica una eficacia modesta, resulta clínicamente significativo en una patología crónica, multifactorial y de difícil tratamiento como el SII-D (66).

El perfil de seguridad de la rifaximina constituye otra de sus fortalezas. En los ensayos TARGET 1 y 2 no se reportaron casos de colitis por *Clostridioides difficile*, y en TARGET 3 se documentó solo un caso aislado en un paciente con exposición concomitante a cefalosporinas, lo que sugiere un riesgo muy bajo de inducir infecciones oportunistas (66). La incidencia de efectos adversos fue comparable a la de placebo, siendo los más comunes cefalea, náuseas y fatiga, todos de carácter leve y autolimitado (65),(66). Además, al ser un fármaco mínimamente absorbido, presenta un riesgo reducido de interacciones medicamentosas y no requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal ni hepática leve a moderada, lo que facilita su uso en poblaciones complejas como los adultos mayores, sin embargo, se recomienda precaución en casos de hepatopatía grave y una evaluación cuidadosa en situaciones que requieran ciclos repetidos para minimizar el riesgo potencial de resistencia bacteriana (65),(66)

Las guías clínicas reflejan esta evidencia de manera diferenciada. Tanto el ACG como la AGA recomiendan rifaximina como opción terapéutica para el control de los síntomas globales en pacientes con SII-D, posicionándola como una de las pocas intervenciones farmacológicas con eficacia demostrada en múltiples dominios clínicos (54),(66). Este consenso resulta particularmente relevante en un campo caracterizado por la heterogeneidad de criterios terapéuticos. En contraste, la British Society of Gastroenterology y varias guías europeas no la incluyen de forma

rutinaria, principalmente debido a restricciones regulatorias, limitaciones presupuestarias y preocupaciones sobre costo-efectividad (56).

En la práctica clínica, la rifaximina se reserva habitualmente para pacientes con SII-D refractario a modificaciones dietéticas (como la dieta baja en FODMAPs) y a terapias iniciales con agentes antidiarreicos o moduladores de la motilidad. Su uso es especialmente útil en pacientes con distensión abdominal prominente, dolor postprandial y urgencia evacuatoria, así como en aquellos con sospecha de disbiosis intestinal o sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado, aunque su eficacia no se limita exclusivamente a este subgrupo (56),(65),(66). No obstante, su elevado costo y la necesidad de retratamientos en un porcentaje significativo de pacientes constituyen limitaciones prácticas relevantes, especialmente en sistemas de salud con recursos limitados, donde la relación costo-beneficio debe evaluarse cuidadosamente (56),(66).

En conclusión, la rifaximina constituye una de las intervenciones farmacológicas mejor estudiadas y con mayor evidencia para el manejo del SII-D, aportando un beneficio clínico reproducible en múltiples dominios sintomáticos y con un perfil de seguridad comparable al placebo. Su eficacia modesta pero consistente, sumada a su capacidad de modular la microbiota intestinal y de impactar sobre mecanismos fisiopatológicos centrales del SII-D, refuerza la relevancia de este fármaco como herramienta terapéutica en el contexto de un abordaje multimodal que integre dieta, intervenciones sobre el eje intestino-cerebro y otros tratamientos farmacológicos. A pesar de las limitaciones en accesibilidad y costo, la rifaximina representa un cambio de paradigma en el tratamiento de trastornos funcionales digestivos, al introducir la modulación de la microbiota intestinal como estrategia terapéutica central, y se consolida como una alternativa segura, eficaz y racional en pacientes seleccionados con SII-D (54),(56),(65),(66).

4.5.2.3 Antagonistas de receptores 5-HT₃

Los antagonistas del receptor serotoninérgico tipo 3 (5-HT₃) constituyen una clase farmacológica con sólida justificación fisiopatológica en el tratamiento del SII-D. La serotonina es un neurotransmisor clave en la regulación gastrointestinal, cerca del 90% de sus reservas corporales se localizan en células entero-cromafines del intestino, desde donde modulan el tránsito, la secreción y la sensibilidad visceral. En el SII-D se han documentado niveles postprandiales elevados de serotonina, lo que contribuye a la hipermotilidad intestinal y a la hipersensibilidad visceral, en contraste con el SII-C, donde los niveles suelen estar disminuidos (65). Los antagonistas 5-HT₃ bloquean selectivamente estos receptores en las neuronas aferentes viscerales y en el plexo mientérico, reduciendo la contractilidad colónica, la secreción de líquidos y la transmisión nociceptiva, lo que se traduce en mejoría de la consistencia fecal, reducción de la urgencia y atenuación del dolor abdominal (66).

Entre los principales agentes evaluados clínicamente se encuentran alosetrón, ondansetrón y ramosetrón, cada uno con perfiles diferenciados en eficacia, seguridad, disponibilidad y grado de recomendación en guías clínicas.

En conjunto, los antagonistas 5-HT₃ constituyen una de las pocas estrategias con evidencia robusta y reproducible para el manejo del SII-D. Alosetrón ofrece la mayor eficacia en mujeres con enfermedad grave, pero su uso está limitado por riesgos poco frecuentes pero potencialmente letales. Ondansetrón representa una alternativa accesible, segura y bien tolerada para el control de la diarrea, la urgencia y la frecuencia de evacuaciones, aunque con eficacia más modesta sobre el dolor. Ramosetrón combina eficacia global con una alta tolerabilidad, y se perfila como una opción ideal en contextos asiáticos. El perfil de efectos adversos de clase se centra en el estreñimiento, habitualmente

dosis-dependiente y manejable. En adultos mayores, la indicación de estos agentes debe acompañarse de una evaluación geriátrica integral, considerando polifarmacia, comorbilidades cardiovasculares y riesgo de eventos adversos (65),(66).

En síntesis, los antagonistas de receptores 5-HT₃ representan una herramienta terapéutica valiosa en el SII-D, particularmente en formas graves y refractarias, con un grado de personalización que depende de la disponibilidad regional, el perfil de seguridad individual y la severidad de los síntomas. Su lugar en la práctica clínica debe definirse mediante una selección cuidadosa del paciente, una evaluación crítica de riesgos y beneficios, y un seguimiento estrecho, especialmente en poblaciones vulnerables (54),(65),(66).

4.5.2.4 Antiespasmódicos

Los fármacos antiespasmódicos constituyen un grupo amplio y heterogéneo de agentes farmacológicos que han sido empleados durante décadas en el tratamiento sintomático del síndrome del intestino irritable (SII), en particular en el subtipo con predominio diarreico. Su objetivo principal es reducir la contractilidad excesiva del músculo liso intestinal, mitigar el dolor abdominal tipo cólico y atenuar la urgencia defecatoria, síntomas que se relacionan con fenómenos fisiopatológicos centrales en el SII como la hipercontractilidad colónica, la hipersensibilidad visceral y la dismotilidad inducida por el eje intestino-cerebro (56),(65),(66).

Desde un punto de vista farmacodinámico, los antiespasmódicos se pueden clasificar según su mecanismo de acción. Los antimuscarínicos clásicos (hioscina, hiosciamina, dicitlomina) bloquean los receptores muscarínicos de acetilcolina en la musculatura intestinal, reduciendo el tono basal, la motilidad y las contracciones espásticas. Los antagonistas de los canales de calcio (como otilonio y pinaverio) disminuyen la entrada de calcio en las fibras musculares lisas, limitando la contracción y reduciendo tanto el tono basal como la respuesta a estímulos nociceptivos. Otros agentes, como el aceite de menta en formulaciones entéricas, ejercen una acción mixta, actuando como bloqueadores de los canales de calcio tipo L con un efecto relajante del músculo liso y adicionalmente modulando la secreción intestinal, lo que ofrece beneficios en pacientes con urgencia o aumento del volumen fecal (61),(65).

A pesar de su uso extendido, la evidencia clínica que respalda su eficacia presenta importantes limitaciones metodológicas. Muchos de los ensayos clínicos que evalúan antiespasmódicos fueron realizados en décadas anteriores, con muestras pequeñas, heterogeneidad en los criterios diagnósticos, ausencia de estratificación por subtipos de SII y falta de estandarización en los desenlaces clínicos, lo que dificulta la extrapolación de los resultados a la práctica actual (54),(56). Sin embargo, revisiones sistemáticas y metaanálisis sugieren un beneficio clínicamente relevante. La evidencia disponible indica una mejoría en el dolor abdominal y en los síntomas globales, con un NNT cercano a 5. En el caso de la hioscina al menos tres ensayos clínicos aleatorizados han demostrado eficacia, con un NNT estimado entre 3 y 4, lo que refleja un impacto terapéutico robusto. En contraste, la hiosciamina cuenta con evidencia extremadamente limitada, basada en un único estudio con apenas 25 participantes. El otilonio bromuro, evaluado en cinco ensayos con más de 790 pacientes, y el pinaverio, en cuatro ensayos con 615 sujetos, han mostrado mejoras significativas en dolor abdominal, urgencia fecal y síntomas globales del SII-D frente a placebo, aunque su extrapolación está condicionada por la disponibilidad regional y la ausencia de estudios multicéntricos globales (65)

El aceite de menta en cápsulas de liberación entérica representa otro agente con evidencia creciente. Ensayos clínicos y metaanálisis han demostrado su superioridad frente a placebo en la reducción de síntomas globales y dolor abdominal, con un NNT aproximado de 4. Su perfil de seguridad es más favorable en comparación con los

anticolinérgicos clásicos, aunque la pirosis y la dispepsia siguen siendo efectos adversos frecuentes en ausencia de recubrimiento entérico adecuado (61).

Las diferencias en la solidez de la evidencia explican las divergencias en las recomendaciones de las guías clínicas internacionales. El ACG desaconseja el uso rutinario de antiespasmódicos para el tratamiento global del SII debido a la baja calidad y heterogeneidad de la evidencia (56). La AGA, en cambio, emite una recomendación condicional a su favor, particularmente en pacientes con SII-D o mixto (54). Por su parte, la BSG reconoce que algunos antiespasmódicos pueden ser útiles como terapia puntual para el control del dolor o la urgencia, pero no los posiciona como una estrategia central (56). Estas discrepancias reflejan tanto la limitada robustez metodológica de los estudios como las diferencias en la disponibilidad de formulaciones en distintos mercados.

El perfil de seguridad constituye una limitación importante. Los efectos adversos más comunes están vinculados a su acción anticolinérgica sistémica: xerostomía, visión borrosa, retención urinaria, somnolencia y estreñimiento, todos ellos más frecuentes que con placebo y generalmente reversibles y dosis-dependientes (61) (65). No obstante, estos eventos adquieren mayor relevancia en adultos mayores, quienes presentan una mayor susceptibilidad a complicaciones como delirium, caídas, deterioro cognitivo y empeoramiento funcional. En esta población, el uso de antiespasmódicos debe ser extremadamente cauteloso, privilegiando agentes con menor penetración en el sistema nervioso central y con mejor perfil de seguridad, y siempre bajo un monitoreo estrecho (61).

En conjunto, los antiespasmódicos ofrecen un beneficio clínico moderado, principalmente en el alivio del dolor abdominal tipo cólico y la urgencia defecatoria, más que en la mejoría global sostenida del SII. Su papel actual en la práctica clínica es el de una opción terapéutica secundaria o complementaria, más útil en pacientes con predominio de dolor y distensión abdominal, y en aquellos que no han respondido a otras medidas farmacológicas o no farmacológicas. Su empleo debe ser racional e individualizado, con especial atención al perfil de seguridad en adultos mayores y pacientes polimedicados, y reservado para situaciones puntuales o para terapias intermitentes. La falta de ensayos clínicos recientes, multicéntricos, con protocolos estandarizados y con estratificación adecuada por subtipos de SII representa una brecha crítica de conocimiento. Se requieren estudios robustos que permitan definir con mayor precisión el balance riesgo–beneficio de estos agentes y establecer su verdadero lugar en el arsenal terapéutico del SII-D (54),(56),(61),(65).

4.5.2.5 Neuromoduladores

El manejo del SII ha evolucionado hacia una comprensión integral que trasciende el paradigma de un trastorno puramente funcional intestinal, reconociéndolo hoy como una condición neuro-gastroenterológica en la que intervienen de manera decisiva los mecanismos de sensibilidad visceral, regulación motora, inmunidad mucosa, microbiota intestinal y procesamiento central del dolor. En este modelo, el eje intestino–cerebro constituye el núcleo fisiopatológico, integrando señales bidireccionales entre el sistema nervioso entérico, el sistema nervioso central y factores psicoemocionales. En consecuencia, los neuromoduladores han adquirido un rol central en el tratamiento, no solo por su efecto sobre síntomas digestivos refractarios, sino también por su capacidad de actuar sobre la percepción del dolor y la respuesta emocional asociada. El hecho de que los pacientes con SII presenten una prevalencia significativamente mayor de depresión, ansiedad y somatización en comparación con la población general refuerza la pertinencia de esta estrategia, aunque los beneficios clínicos de los antidepresivos se observan incluso en ausencia de depresión clínica (56).

En el SII con predominio de diarrea, los neuromoduladores son particularmente valiosos, dado que el dolor abdominal crónico, la urgencia defecatoria y la diarrea suelen ser modulados por la hiperactividad de vías nociceptivas y por alteraciones en el tránsito intestinal. Los denominados “antidepresivos” actúan aquí en dosis subterapéuticas, ejerciendo efectos independientes de la mejoría del estado de ánimo. Entre sus mecanismos destacan la reducción de la hipersensibilidad visceral, la modulación de áreas corticales implicadas en la percepción del dolor (como la corteza cingulada anterior y la ínsula), y la regulación de la motilidad y secreción intestinal. En este contexto, el SII-D se entiende como un trastorno en el que convergen alteraciones neurobiológicas y emocionales, lo que explica la eficacia de los neuromoduladores en la mejoría sintomática global (61).

Los TCA, como amitriptilina, imipramina, doxepina y nortriptilina, son los fármacos con mayor evidencia para el SII-D. Su acción combina efectos periféricos anticolinérgicos que enlentecen el tránsito intestinal y reducen la secreción, mejorando la diarrea y la urgencia con un potente efecto analgésico central mediado por la modulación serotoninérgica y noradrenérgica en el sistema límbico y en las vías descendentes inhibitorias del dolor. Metaanálisis han demostrado que los TCA logran una mejoría global de los síntomas con NNT entre 4 y 7, con eficacia particularmente consistente en la reducción del dolor abdominal y la mejora de la calidad de vida (61). La práctica clínica recomienda iniciar con dosis bajas (10–25 mg por la noche), titulando de manera gradual, ya que el beneficio máximo puede requerir varias semanas o incluso meses. Sin embargo, su perfil anticolinérgico obliga a precaución especial en adultos mayores, quienes son más susceptibles a efectos adversos como xerostomía, retención urinaria, constipación, somnolencia, hipotensión ortostática, caídas, delirio y deterioro cognitivo (65). En estas poblaciones, la elección de moléculas con menor carga anticolinérgica, la titulación lenta y la monitorización estrecha resultan indispensables.

En contraste, los ISRS, como fluoxetina, sertralina, citalopram y escitalopram, poseen un perfil más seguro y mejor tolerado, aunque su eficacia en SII-D es menos consistente. Estos agentes tienden a acelerar el tránsito intestinal y por ello son más útiles en el SII-C. Su indicación en SII-D puede considerarse cuando coexisten síntomas psiquiátricos prominentes, pero no constituyen una opción de primera línea para el control de síntomas digestivos (61). La evidencia clínica, proveniente de revisiones sistemáticas y metaanálisis, sugiere un beneficio global con un NNT cercano a 4 para el conjunto de los antidepresivos, pero con resultados más heterogéneos en los ISRS respecto a los TCA (65).

Otros agentes neuromoduladores, como los IRSN, entre ellos la duloxetina y la venlafaxina, han mostrado resultados alentadores en estudios abiertos y series clínicas, especialmente en la reducción del dolor y la mejoría de la calidad de vida, aunque la ausencia de ensayos clínicos aleatorizados de alta calidad limita su recomendación formal (65).

La elección entre ambas clases debe individualizarse según el subtipo de SII, la presencia de comorbilidades psiquiátricas, el perfil de seguridad y la tolerancia del paciente (61).

Más allá de los antidepresivos clásicos, otros neuromoduladores emergentes han sido explorados en el SII-D. La pregabalina, modulador del canal de calcio $\alpha 2\delta$, ha mostrado eficacia en la reducción del dolor abdominal, la urgencia y la distensión, con buena tolerabilidad y sin aumento significativo de efectos adversos. Su mecanismo radica en disminuir la liberación de neurotransmisores excitatorios y reducir la sensibilización de neuronas aferentes viscerales, lo que la convierte en una opción interesante, en particular cuando predomina el dolor o existe comorbilidad con fibromialgia. Por otra parte, fármacos como la quetiapina, un antipsicótico atípico con propiedades ansiolíticas y sedantes, han sido evaluados en estudios preliminares con resultados alentadores sin embargo, la evidencia aún es insuficiente para recomendar su empleo rutinario en la práctica clínica (61).

En conjunto, los neuromoduladores representan una herramienta clave en el abordaje del SII-D, especialmente en casos refractarios al tratamiento convencional. Su utilización debe plantearse dentro de un enfoque individualizado, considerando las características del subtipo clínico, la presencia de comorbilidades psicológicas, el riesgo de efectos adversos y la vulnerabilidad de poblaciones especiales como los adultos mayores. A pesar de las limitaciones actuales en la calidad de la evidencia, los datos disponibles respaldan su eficacia en el alivio sintomático global, y su integración dentro de un modelo de tratamiento multimodal refleja de manera adecuada la complejidad fisiopatológica del SII-D (56), (61),(65),(61).

5. Sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado

5.1 Introducción

El SIBO constituye una forma específica de disbiosis intestinal, definida por la presencia anómala de una carga excesiva de bacterias o por la colonización del intestino delgado con especies propias del colon. Este fenómeno no solo representa un incremento cuantitativo del número bacteriano, sino también una alteración cualitativa en la composición microbiana, que impacta directamente sobre la motilidad intestinal, la permeabilidad de la mucosa y el metabolismo de nutrientes. Desde el punto de vista clínico, SIBO se manifiesta mediante síntomas inespecíficos como diarrea, distensión, dolor abdominal, flatulencia y plenitud posprandial, los cuales deterioran de forma significativa la calidad de vida. En su evolución crónica, el sobrecrecimiento bacteriano puede originar complicaciones nutricionales relevantes, entre ellas malabsorción, pérdida ponderal, anemia y deficiencias vitamínicas, particularmente de vitamina B12 y liposolubles(67),(68),(69).

Una de las principales dificultades en su estudio y abordaje radica en la ausencia de una definición universalmente aceptada. En la literatura, SIBO ha sido conceptualizado de manera heterogénea: como un trastorno clínico en el que los síntomas se atribuyen a la proliferación bacteriana en intestino delgado, como una colonización por bacterias colónicas en dicho segmento, o bien como la presencia de un número anormalmente elevado de bacterias acompañada de síntomas gastrointestinales (68). Esta falta de consenso refleja la diversidad de criterios diagnósticos y la evolución en la comprensión del trastorno, lo que dificulta la comparación entre estudios y la estandarización de estrategias diagnósticas y terapéuticas.

Desde el punto de vista microbiológico, el SIBO se fundamenta en una alteración de la distribución fisiológica de la microbiota gastrointestinal. En condiciones normales, el colon alberga la mayor densidad bacteriana del organismo aproximadamente 38 trillones de microorganismos, responsables de funciones clave como la fermentación de sustratos, la producción de ácidos grasos de cadena corta y la regulación metabólica energética. En contraste, el intestino delgado proximal de individuos sanos mantiene una carga bacteriana escasa, gracias a mecanismos protectores como la secreción gástrica ácida, el flujo biliar y pancreático, el peristaltismo coordinado y la función de la válvula ileocecal, que actúan conjuntamente para prevenir la colonización anómala(70). La alteración o pérdida de estos mecanismos por hipoclorhidria, dismotilidad, cirugía o inmunodeficiencia permite la proliferación bacteriana en un segmento que fisiológicamente debería permanecer con baja densidad microbiana, constituyendo el fundamento fisiopatológico del SIBO.

Históricamente, la primera descripción del cuadro se remonta a 1939, en el contexto del denominado “síndrome de asa ciega”, caracterizado por anemia macrocítica y esteatorrea en pacientes con alteraciones anatómicas posquirúrgicas del tracto gastrointestinal (71). A partir de ese modelo postoperatorio, el concepto evolucionó hacia un espectro más amplio de condiciones vinculadas a disbiosis, trastornos anatómicos y alteraciones de la motilidad intestinal. Los avances tecnológicos desde los cultivos cuantitativos tradicionales hasta las pruebas de aliento y, más recientemente, la secuenciación de nueva generación han permitido una caracterización más detallada de la microbiota del intestino delgado, demostrando que, en condiciones fisiológicas, este alberga poblaciones discretas pero funcionales, que no superan determinados umbrales bacterianos (70), (71).

En el ámbito diagnóstico, el aspirado yeyunal con cultivo bacteriano se ha considerado históricamente el “gold standard” para la confirmación del SIBO. Si bien en un inicio se utilizó un punto de corte $>10^5$ UFC/mL, la evidencia

más reciente propone umbrales más bajos ($>10^3$ UFC/mL) con el fin de mejorar la sensibilidad, aunque su correlación clínica continúa siendo objeto de debate(72). No obstante, la falta de estandarización metodológica y las limitaciones de las pruebas indirectas, como las de aliento con lactulosa o glucosa, han perpetuado la controversia en torno a la prevalencia real y relevancia clínica del SIBO. Esta variabilidad subraya la necesidad de una interpretación crítica de la literatura, considerando las técnicas diagnósticas utilizadas, sus limitaciones inherentes y la diversidad de criterios operativos que aún persistente (71).

5.2 Epidemiología

El conocimiento epidemiológico del SIBO está marcado por importantes limitaciones metodológicas y diagnósticas, que dificultan estimar con precisión tanto su prevalencia real como su carga de enfermedad en distintos contextos poblacionales. Una advertencia clave es la ausencia de estudios de base poblacional bien diseñados y representativos, capaces de dimensionar de forma fidedigna la frecuencia de SIBO en la población general. En contraste, la mayoría de los datos disponibles provienen de estudios retrospectivos u observacionales en cohortes sintomáticas o en individuos con factores predisponentes, lo que introduce un sesgo de selección considerable y tiende a sobrestimar la prevalencia respecto a la población general, al excluir a sujetos asintomáticos o de bajo riesgo (68).

A ello se suma la frecuente ausencia de grupos control conformados por individuos sanos y la falta de un ajuste adecuado por variables confusoras de alta relevancia clínica y epidemiológica, como la edad, la polifarmacia, el uso crónico de antibióticos o IBP, la velocidad del tránsito intestinal, la presencia de comorbilidades crónicas y degenerativas, y los patrones dietéticos (por ejemplo, consumo de fibra, alimentos fermentables o FODMAPs). En el adulto mayor, estos factores adquieren un peso aún mayor: la combinación de hipomotilidad, hipoclorhidria e inmunosenescencia, junto con la alta prevalencia de fragilidad y comorbilidad, amplifica tanto el riesgo de desarrollar SIBO como el impacto clínico de su subdiagnóstico. En conjunto, estas limitaciones metodológicas y contextuales restringen la validez externa de los hallazgos, dificultan la comparación entre estudios realizados en distintos escenarios clínicos y geográficos, y explican la amplia variabilidad en las cifras de prevalencia reportadas. Dicha heterogeneidad probablemente refleja más la influencia de sesgos y diferencias metodológicas que una verdadera distribución uniforme de la enfermedad en la población general (68).

Las diferencias en las metodologías diagnósticas constituyen otro factor determinante que limita la comparabilidad de resultados. La ausencia de un "gold standard" y la inespecificidad de la sintomatología atribuida al SIBO que incluye distensión y dolor abdominal, diarrea, constipación y fatiga generan una amplia superposición clínica con otras entidades funcionales y orgánicas. A esta problemática se añade la heterogeneidad en las herramientas diagnósticas empleadas, que varían desde el cultivo de aspirado yeyunal hasta las pruebas de aliento con glucosa o lactulosa. Las diferencias en los sustratos utilizados, los protocolos de muestreo y la falta de consenso sobre los puntos de corte de positividad contribuyen significativamente a la amplia dispersión de los resultados publicados (72).

En individuos asintomáticos, la prevalencia estimada de SIBO varía entre 0% y 35% según la prueba diagnóstica empleada, lo que pone en evidencia una alta tasa de falsos positivos y plantea la posibilidad de un estado subclínico o de portador, cuya relevancia clínica aún es incierta. En contraste, en pacientes con síntomas gastrointestinales particularmente aquellos diagnosticados con SII se han reportado tasas de positividad en pruebas de aliento que oscilan entre 30% y 85%, lo que ha originado la hipótesis de que un subgrupo de estos pacientes podría presentar una etiología orgánica asociada al sobrecrecimiento bacteriano. No obstante, esta asociación sigue siendo motivo de debate, ya que no está claramente establecido si el SIBO constituye la causa primaria de los síntomas o si, por el

contrario, son las alteraciones de motilidad e inmunidad propias del SII las que predisponen al sobrecrecimiento bacteriano (72).

En el ámbito quirúrgico, el riesgo de SIBO adquiere especial relevancia en pacientes sometidos a cirugía bariátrica, particularmente al bypass gástrico en Y de Roux . En este contexto, se ha documentado una prevalencia cercana al 29% durante los primeros tres años tras la intervención, que puede ascender hasta 53% en evaluaciones posteriores. Este incremento progresivo refleja la acumulación de factores predisponentes, entre ellos la formación de asas ciegas, la estasis luminal, la hipomotilidad y la reducción de la acidez gástrica, todos ellos determinantes en la alteración sostenida del ecosistema microbiano intestinal. La evolución temporal de la prevalencia pone de manifiesto cómo las modificaciones anatómicas y funcionales inducidas por la cirugía contribuyen de forma continua al riesgo de sobrecrecimiento bacteriano (72).

Finalmente, la investigación futura debe priorizar el diseño de estudios prospectivos y representativos, ajustados por edad y que incluyan grupos control sanos, estratificación por factores de riesgo y seguimiento longitudinal. Este enfoque permitiría caracterizar con mayor precisión el verdadero impacto del SIBO tanto en la población general como, de manera específica, en el adulto mayor. Asimismo, facilitaría la identificación de subgrupos de pacientes en los que el diagnóstico y tratamiento del SIBO podrían tener un mayor impacto clínico, sentando las bases para estrategias terapéuticas individualizadas y basadas en evidencia (68), (72).

5.3 Fisiopatología

El SIBO es una condición multifactorial resultante de la falla simultánea de diversos mecanismos de defensa fisiológicos encargados de limitar la colonización microbiana en este segmento del tubo digestivo. En condiciones normales, el intestino delgado alberga una baja densidad bacteriana (10^3 – 10^5 UFC/mL), dominada por aerobios y anaerobios facultativos como *Streptococcus* y *Enterococcus*, a diferencia del colon, que concentra hasta 10^{11} UFC/mL de bacterias anaerobias estrictas, principalmente *Bacteroides*, *Clostridium* y *Lactobacillus* (69),(70).

La homeostasis microbiana del intestino delgado depende de una serie de mecanismos de defensa que limitan la colonización bacteriana: la acidez gástrica, las secreciones pancreáticas y biliares con acción antimicrobiana, la válvula ileocecal que previene el reflujo colónico, la inmunidad de mucosas mediada por IgA y péptidos antimicrobianos, y la motilidad intestinal coordinada por el complejo motor migratorio , cuyas contracciones en fase III durante el ayuno cumplen una función de “barrido” intestinal (71). Cuando estos mecanismos se ven comprometidos por hipoclorhidria, dismotilidad, alteraciones anatómicas o inmunodeficiencia se genera un entorno favorable para la proliferación bacteriana patológica, siendo la disfunción motora el factor predisponente más relevante (68).

La hipomotilidad intestinal altera la capacidad de limpieza del intestino delgado y permite la acumulación progresiva de bacterias. Estudios con cápsulas inalámbricas de motilidad han demostrado que los pacientes con SIBO presentan tiempos de tránsito intestinal prolongados, reforzando la hipótesis de la dismotilidad como eje fisiopatológico central (72). En el adulto mayor, esta alteración se ve amplificada por múltiples factores, como la constipación crónica, el uso prolongado de opioides y otros fármacos hipomotilidad-inductores, así como por comorbilidades que afectan la motilidad, entre ellas la neuropatía autonómica diabética, enfermedades neurológicas(enfermedad de Parkinson o evento. cerebrovascular), endocrinológicas e intestinales crónicas (68),(71),(72).

La combinación de dismotilidad y envejecimiento intestinal convierte al adulto mayor en un terreno fisiológicamente vulnerable al desarrollo persistente de SIBO y a su expresión clínica más grave.

Otro mecanismo fundamental es la reducción de la acidez gástrica, que compromete la función bactericida del estómago. La hipoclorhidria, frecuente en adultos mayores por gastritis atrófica o uso crónico de IBP, facilita la colonización bacteriana del intestino delgado. Un metaanálisis de Lo y Chan (2013) demostró que el uso de IBP se asocia con un riesgo casi triplicado de SIBO (OR 2.82), especialmente en estudios que emplearon cultivo de aspirado yeyunal como estándar diagnóstico (68). En geriatría, donde los IBP se prescriben de manera prolongada para la prevención de sangrado digestivo o el tratamiento de dispepsia, esta asociación adquiere una relevancia clínica sustancial, al incrementar la vulnerabilidad sostenida al sobrecrecimiento bacteriano.

La inmunidad mucosa intestinal constituye otra línea de defensa esencial. La IgA secretora, junto con defensinas, catelicidinas y células inmunitarias locales, limita la adhesión y proliferación bacteriana en la mucosa. Su deterioro ya sea por inmunodeficiencias primarias o secundarias, o por la inmunosenescencia propia del envejecimiento favorece el desarrollo de SIBO. En adultos mayores, esta disfunción se ve agravada por malnutrición proteico-calórica y deficiencias micro nutricionales, que reducen la respuesta inmunitaria y comprometen la integridad epitelial, permitiendo un sobrecrecimiento persistente (68), (71),(72),(73).

Asimismo, las alteraciones anatómicas del tubo digestivo constituyen un determinante adicional. Procedimientos quirúrgicos como gastrectomías tipo Billroth II, anastomosis latero-laterales o la presencia de asas ciegas facilitan la estasis y la colonización bacteriana. De igual forma, la enfermedad de Crohn con estenosis, la radioterapia abdominal y la resección de la válvula ileocecal actúan como factores mecánicos que favorecen la disbiosis y la colonización retrógrada desde el colon (68),(71),(72),(73). En la población geriátrica, la mayor prevalencia de cirugías abdominales previas, procesos oncológicos tratados con radiación y trastornos anatómicos adquiridos incrementa significativamente el riesgo de SIBO.

La suma de estos factores predisponentes en el adulto mayor favorece el desarrollo del SIBO, el cual desencadena una cascada de mecanismos fisiopatológicos que alteran la digestión, absorción y motilidad intestinal. Uno de los procesos más relevantes es la fermentación intraluminal precoz de carbohidratos en un entorno con exceso bacteriano, generando grandes volúmenes de H_2 , H_4 y H_2S (67),(72),(73). Esta fermentación aberrante incrementa la presión intraluminal, activa reflejos viscerales y modifica la motilidad intestinal, produciendo distensión, flatulencia y alteraciones en el tránsito. En el SIBO predominantemente hidrogeno-trófico, la diarrea osmótica es característica, atribuida a la producción de ácidos grasos de cadena corta con efecto secretor y osmótico (67),(72). En contraste, el SIBO metanogénico, asociado a la proliferación de arqueas como *Methanobrevibacter smithii*, se relaciona con estreñimiento, ya que el metano enlentece la motilidad intestinal al modular la contractilidad de la musculatura lisa (67),(72) síntomas que en el contexto geriátrico pueden confundirse con trastornos funcionales o atribuirse erróneamente a comorbilidades, retrasando el diagnóstico.

Simultáneamente, la desconjugación bacteriana de las sales biliares compromete la formación de micelas y reduce la absorción de grasas y vitaminas liposolubles, además de generar malabsorción de ácidos biliares (68).

La degradación bacteriana de proteínas y aminoácidos conduce a hipoproteinemia y pérdida de masa magra, contribuyendo a sarcopenia, fragilidad y deterioro funcional, hallazgos de gran relevancia clínica en el adulto mayor. Además, la proteólisis bacteriana libera metabolitos tóxicos como amoníaco y aminos biogénicas, que agravan la sintomatología intestinal y pueden exacerbar la encefalopatía hepática en pacientes con hepatopatía avanzada.

La lesión mucosa inducida por el sobrecrecimiento bacteriano ocasiona atrofia vellosa y deficiencia de

disacaridasas (lactasa, sacarasa, maltasa), condicionando intolerancias secundarias a carbohidratos y favoreciendo la diarrea y el malestar postprandial (68).

Por otra parte, el SIBO incrementa la permeabilidad intestinal mediante la acción de lipopolisacáridos y metabolitos bacterianos que alteran las uniones estrechas entre enterocitos, favoreciendo la translocación bacteriana y la activación de TLR4 en células de Kupffer, con liberación de citocinas como TNF- α e IL-6, que promueven resistencia a la insulina, lipogénesis hepática y progresión hacia esteatosis hepática no alcohólica (68). En el paciente mayor, este proceso inflamatorio crónico se suma al estado de “inflammaging”, amplificando sus efectos metabólicos y sistémicos.

En conjunto, el SIBO debe entenderse como la consecuencia de la falla de múltiples barreras protectoras hipoclorhidria, dismotilidad, alteraciones anatómicas, inmunodeficiencia y disbiosis que desencadenan una cascada de eventos fisiopatológicos: fermentación aberrante de carbohidratos, degradación bacteriana de proteínas, competencia por vitamina B12, desconjugación de sales biliares, pérdida de integridad mucosa y translocación bacteriana. Comprender estos mecanismos resulta esencial para reconocer que el SIBO no es solo un trastorno digestivo, sino una condición con profundas repercusiones nutricionales, metabólicas, hepáticas y sistémicas, cuyo diagnóstico y tratamiento oportunos pueden revertir gran parte de estas alteraciones, prevenir la progresión de la malnutrición y mejorar significativamente la calidad de vida, especialmente en adultos mayores frágiles y polimórbidos (68),(71).

5.4 Clínica

Esta condición genera una amplia gama de manifestaciones clínicas que reflejan la interacción entre la magnitud y el tipo de sobrecrecimiento bacteriano, el perfil metabólico de la microbiota involucrada ya sea aerobia, anaerobia o productora de metano y las características fisiológicas, estructurales e inmunológicas del huésped (67). La presentación clínica es altamente variable y, en muchos casos, inespecífica, lo que representa un desafío diagnóstico considerable, pues puede pasar inadvertido o ser malinterpretado como otros trastornos gastrointestinales funcionales, especialmente el síndrome de intestino irritable o la dispepsia funcional, con los cuales presenta un amplio solapamiento sintomático. De hecho, estudios recientes han sugerido que una proporción significativa de pacientes diagnosticados con otras patologías gastrointestinales podrían tener SIBO como causa subyacente, lo que resalta la importancia de considerarlo activamente en el diagnóstico diferencial (73).

Los síntomas más frecuentes incluyen distensión abdominal postprandial, diarrea crónica, malabsorción, flatulencia excesiva, eructos y dolor abdominal tipo cólico (67),(72),(73). El inicio suele ser gradual, crónico e intermitente, con exacerbaciones claramente relacionadas con la ingesta de alimentos ricos en carbohidratos fermentables, lo que refuerza la hipótesis de una fisiopatología fermentativa en un compartimento intestinal que, en condiciones fisiológicas, posee baja densidad bacteriana (72).

En fases más avanzadas o en casos de sobrecrecimiento prolongado, el SIBO puede ocasionar malabsorción de macronutrientes y micronutrientes. La desconjugación bacteriana de ácidos biliares interfiere con la formación de micelas, comprometiendo la absorción de grasas y vitaminas liposolubles (A, D, E y K). La captación bacteriana de vitamina B12 genera deficiencia de cobalamina, con anemia macrocítica o megaloblástica y alteraciones neurológicas como neuropatía periférica y ataxia (67),(73). La deficiencia de hierro, común en SIBO, se explica por el daño epitelial, la inflamación local de bajo grado y la alteración de transportadores de membrana causada por ácidos biliares no conjugados, manifestándose como anemia microcítica hipocrómica (73). La deficiencia de vitamina D contribuye a la

pérdida de densidad mineral ósea y a la osteoporosis, la carencia de vitamina E puede producir neuropatía periférica sensitiva y disfunción inmunológica, y el déficit de vitamina A se ha vinculado con ceguera nocturna. Curiosamente, los niveles de vitamina K y ácido fólico pueden encontrarse normales o elevados debido a la síntesis bacteriana de mena-quinonas y folatos, lo que puede enmascarar desequilibrios nutricionales subyacentes (67) (73). En geriatría, estas carencias se traducen en mayor riesgo de caídas, fracturas, sarcopenia y deterioro funcional, lo que amplifica las consecuencias clínicas de un SIBO no diagnosticado.

Más allá de los síntomas digestivos y de la malabsorción, el SIBO se asocia con manifestaciones sistémicas y neuropsiquiátricas. Se ha descrito un vínculo con síntomas como confusión mental, ansiedad y depresión, mediados por la alteración del eje intestino-cerebro a través de vías inmunológicas, neuroendocrinas y metabólicas, incluyendo la producción aberrante de neurotransmisores o sus precursores como el triptófano y el GABA (67). En el adulto mayor, esta dimensión clínica adquiere mayor relevancia porque tales síntomas pueden confundirse con deterioro cognitivo inicial, depresión tardía o síndromes geriátricos, retrasando aún más el reconocimiento del SIBO.

En los adultos mayores, el SIBO adquiere particular relevancia por su tendencia a cursar con presentaciones atípicas, sutiles y de difícil reconocimiento. En esta población, la diarrea puede aparecer en ausencia de signos clásicos de malabsorción como esteatorrea, pérdida ponderal marcada o deficiencias vitamínicas manifiestas. Este fenotipo clínico menos característico representa un reto diagnóstico en el adulto mayor, en quien el SIBO puede ser una causa tratable de diarrea crónica o síntomas gastrointestinales inespecíficos que de otro modo se atribuirían erróneamente a procesos funcionales (68).

El examen físico, en la mayoría de los casos, aporta hallazgos inespecíficos como distensión abdominal y timpanismo, cuya utilidad diagnóstica es limitada en etapas tempranas (72). Por ello, el reconocimiento clínico de SIBO exige un elevado índice de sospecha sustentado en la integración de síntomas persistentes, factores de riesgo individuales y la evaluación del riesgo de malabsorción subclínica (67), (72). Comprender el amplio espectro clínico de SIBO que puede ir desde pacientes asintomáticos hasta aquellos con deficiencias nutricionales graves resulta esencial para evitar retrasos diagnósticos que perpetúen el daño funcional y metabólico. Finalmente, la evidencia acumulada sugiere que una proporción relevante de pacientes con diagnóstico de síndrome de intestino irritable podrían tener SIBO como etiología subyacente, lo que refuerza la necesidad de una evaluación exhaustiva y proactiva en contextos clínicos compatibles (73).

5.4 Diagnóstico

5.4.1 El cultivo de aspirado del intestino delgado

El cultivo de aspirado del intestino delgado, particularmente a nivel duodenal o yeyunal, ha sido históricamente considerado el estándar de referencia (“gold standard”) para el diagnóstico del SIBO. Tradicionalmente se adoptó como criterio diagnóstico un recuento bacteriano $\geq 10^5$ unidades formadoras de colonias por mililitro (UFC/mL), basado en estudios antiguos realizados en pacientes con asas ciegas posquirúrgicas (71). Sin embargo, evidencia posterior demostró que en individuos sanos asintomáticos la concentración bacteriana en el duodeno rara vez supera las 10^3 UFC/mL, por lo que consensos recientes favorecen un umbral más bajo ($\geq 10^3$ UFC/mL) cuando la muestra se obtiene del duodeno, ya que este punto de corte ofrece mayor sensibilidad sin comprometer significativamente la especificidad (67),(70). Esta técnica no solo permite cuantificar la carga bacteriana, sino también identificar las

especies presentes, como *Bacteroides*, *Enterococcus*, *Lactobacillus* y otras, con la ventaja adicional de posibilitar estudios de sensibilidad antimicrobiana para guiar el tratamiento en casos refractarios o complejos (72).

A pesar de su valor histórico, el cultivo de aspirado yeyunal o duodenal presenta limitaciones que condicionan su uso clínico rutinario. Es un procedimiento invasivo que requiere endoscopia digestiva alta bajo sedación para obtener la muestra, es costoso, demanda infraestructura especializada y personal entrenado, y su disponibilidad está restringida a centros con capacidad endoscópica avanzada (67),(69),(72). En el adulto mayor, estos factores adquieren especial relevancia: la fragilidad, la mayor prevalencia de comorbilidades cardiovasculares y respiratorias, y el riesgo de complicaciones asociadas a la sedación limitan aún más su aplicabilidad, haciendo que la balanza riesgo-beneficio resulte menos favorable que en pacientes jóvenes. Además, la obtención de la muestra no está exenta de problemas metodológicos: la contaminación con flora orofaríngea o gástrica puede ocurrir hasta en un 20% de los procedimientos, generando falsos positivos, mientras que la distribución parcheada del sobrecrecimiento a lo largo del intestino delgado puede originar falsos negativos si la muestra se toma de una zona no representativa (67),(68) (72). A esto se suma que la cuantificación bacteriana por cultivo convencional solo permite identificar una fracción limitada del microbioma intestinal aproximadamente 20–40% de las especies presentes, excluyendo bacterias de difícil cultivo y arqueas metanogénicas como *Methanobrevibacter smithii*, cada vez más reconocidas en la fisiopatología de SIBO y del estreñimiento asociado a metano (67), (73).

Otro desafío importante es la falta de estandarización metodológica. Existen variaciones significativas entre estudios en cuanto al sitio de muestreo (duodeno vs yeyuno), volumen de aspirado, tipo de catéter utilizado (uno o doble lumen), condiciones de transporte y técnicas de cultivo, lo que genera una alta heterogeneidad en los resultados y dificulta la comparación entre centros (70),(71).

Históricamente, el cultivo de aspirado de intestino delgado fue clave para establecer la definición clásica de SIBO y validar otros métodos diagnósticos, como las pruebas de aliento con lactulosa o glucosa. Sin embargo, estas últimas han ido ganando protagonismo en la práctica clínica diaria debido a su carácter no invasivo, menor costo, mayor accesibilidad y aceptable capacidad diagnóstica, pese a sus propias limitaciones(67),(69). El principal problema conceptual radica en que, a pesar de su estatus como “gold standard”, el cultivo de aspirado intestinal está lejos de ser una herramienta diagnóstica perfecta: su invasividad, costo, baja sensibilidad para SIBO parcheado o distal y su limitada capacidad para reflejar la complejidad de la microbiota intestinal hacen que su utilidad clínica real sea cuestionada en la era de las técnicas moleculares avanzadas (68), (70),(72),(73). En la práctica clínica, y especialmente en adultos mayores en quienes el riesgo de procedimientos invasivos es mayor, el cultivo de intestino delgado se reserva para casos complejos en los que persiste una alta sospecha clínica de SIBO con resultados inconclusos en pruebas no invasivas, en pacientes con recurrencias frecuentes o refractarios al tratamiento antibiótico, o cuando resulta necesario identificar especies bacterianas específicas y realizar estudios de sensibilidad antimicrobiana que orienten la terapia (67).

5.4.2 Pruebas de aliento

Las BT se han consolidado como la herramienta diagnóstica de primera línea para la detección no invasiva del sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado, desplazando progresivamente al cultivo de aspirado de intestino delgado por su mayor accesibilidad, bajo costo, carácter ambulatorio y ausencia de riesgos asociados a procedimientos invasivos (67),(69),(71),(72). En el adulto mayor, estas ventajas adquieren particular relevancia, ya que se trata de una población más vulnerable a las complicaciones de técnicas invasivas y a los riesgos de la sedación, lo que convierte a la BT en una alternativa diagnóstica especialmente adecuada y costo-efectiva en este grupo etario.

Su fundamento fisiopatológico se basa en la capacidad de ciertas bacterias intestinales de fermentar carbohidratos no absorbidos y producir gases como hidrógeno, metano y, en menor proporción, sulfuro de hidrógeno. Estos gases atraviesan la mucosa intestinal, ingresan a la circulación portal y sistémica, alcanzan los pulmones y son eliminados en el aire espirado, donde pueden ser cuantificados de forma seriada mediante analizadores específicos (67), (70). La producción de estos gases refleja la interacción dinámica entre bacterias productoras de hidrógeno y microorganismos consumidores de hidrógeno, como las arqueas metanogénicas (*Methanobrevibacter smithii*) y las bacterias reductoras de sulfato, que lo transforman en metano o H₂S, respectivamente. Este fenómeno explica por qué la medición aislada de H₂ puede generar falsos negativos, ya que entre 8% y 27% de los individuos son “no productores de hidrógeno” y hasta un 30% de la población alberga una microbiota intestinal con predominio de arqueas metanogénicas, lo que obliga a medir simultáneamente H₂ y CH₄ para mejorar la sensibilidad diagnóstica, particularmente en pacientes con estreñimiento crónico y tránsito intestinal lento (67),(71), (73).

El procedimiento se realiza habitualmente en la mañana, tras un ayuno estricto de 8 a 12 horas, administrando un sustrato fermentable generalmente glucosa o lactulosa disuelto en 250 mL de agua seguido de la toma seriada de muestras de aire espirado cada 15 a 20 minutos durante 2 a 3 horas (67), (72). La glucosa, por ser un monosacárido absorbible en el intestino proximal, presenta una mayor especificidad diagnóstica (83%), ya que un incremento temprano de gases refleja actividad fermentativa en el duodeno o yeyuno; sin embargo, su sensibilidad es limitada (54%) porque no evalúa segmentos distales, por lo que puede pasar por alto SIBO localizado en íleon (67). La lactulosa, en cambio, es un disacárido no absorbible que recorre todo el intestino delgado, lo que permite evaluar sobrecrecimiento distal, aunque con menor especificidad (70%) y sensibilidad (42%), además de mayor riesgo de falsos positivos por fermentación colónica precoz, especialmente en pacientes con tránsito acelerado o diarrea funcional (67),(70). En geriatría, donde la frecuencia de tránsito lento y estreñimiento es elevada, la elección del sustrato y la interpretación de los resultados requieren especial precaución para evitar sobrediagnóstico o confusión con alteraciones propias de la edad.

La preparación adecuada del paciente es un factor crítico para reducir los falsos positivos o negativos. Se recomienda suspender antibióticos al menos cuatro semanas antes de la prueba, así como procinéticos, laxantes y probióticos entre 24 horas y una semana antes, según la vida media del fármaco. Además, se indica una dieta baja en carbohidratos fermentables durante las 24 horas previas, evitar tabaco, goma de mascar, caramelos y ejercicio intenso. El uso de enjuague bucal antiséptico previo a la prueba puede disminuir la fermentación orofaríngea, reduciendo falsos positivos. También se ha propuesto una caminata ligera de una hora antes del examen para evitar la acumulación nocturna de hidrógeno en el colon secundaria a hipoventilación, mejorando así la calidad de la línea basal (67).

Los criterios diagnósticos más aceptados provienen del consenso norteamericano de 2017: un incremento de H₂ ≥20 ppm sobre la línea basal dentro de los primeros 90 minutos tras la ingesta del sustrato, un aumento de CH₄ ≥10 ppm en cualquier momento o un incremento combinado de H₂ y CH₄ ≥15 ppm (67),(71). Las guías europeas de 2023 han propuesto umbrales más bajos para H₂ (10–12 ppm) con el objetivo de aumentar la sensibilidad, aunque esto podría incrementar el riesgo de falsos positivos y sobrediagnóstico (67). La interpretación del test también debe considerar el tiempo de tránsito oro-cecal: un tránsito acelerado puede simular un pico temprano por fermentación colónica, mientras que un tránsito lento puede retrasar la fermentación y generar falsos negativos (67),(68).

Pese a su utilidad, la BT presenta limitaciones importantes: ausencia de estandarización internacional en protocolos (dosis de sustrato, tiempos de muestreo y puntos de corte), heterogeneidad en los dispositivos de medición y falta

de validación universal de los criterios diagnósticos (67),(70),(73). Su rendimiento diagnóstico también puede verse afectado en condiciones clínicas particulares, como malabsorción de glucosa, antecedentes de cirugía gastrointestinal, disbiosis distal o variaciones importantes en la microbiota individual (67),(68),(69). Aunque algunos estudios sugieren una correlación entre la negativización de la BT y la mejoría clínica tras el tratamiento antibiótico, otros no han encontrado una relación consistente, lo que limita su utilidad como herramienta de seguimiento (67).

En la práctica clínica, la elección del sustrato debe individualizarse según el perfil del paciente: la glucosa es preferible en casos con alta sospecha de SIBO proximal, mientras que la lactulosa puede ser más útil para explorar sobrecrecimiento distal o en pacientes con cirugías que alteran la anatomía del tracto digestivo. En el adulto mayor, esta individualización cobra mayor importancia por la coexistencia de comorbilidades, la polifarmacia y la frecuencia de alteraciones en la motilidad intestinal, que pueden modificar tanto la producción de gases como su interpretación clínica. Así, aunque la BT constituye una herramienta accesible, segura y útil, su valor diagnóstico depende de una preparación rigurosa, de la correcta elección del sustrato y de la integración de los hallazgos con el contexto clínico de cada paciente, evitando interpretaciones aisladas que puedan conducir a diagnósticos erróneos o tratamientos innecesarios (67),(69),(70),(71),(72),(73).

5.4.3 Incertidumbre diagnóstica en SIBO

La comparación entre el cultivo de aspirado del intestino delgado y las pruebas de aliento para el diagnóstico de SIBO ha puesto en evidencia una marcada discordancia en los resultados obtenidos, fenómeno ampliamente documentado en estudios clínicos y revisiones sistemáticas. Esta falta de concordancia refleja que ninguno de los métodos puede considerarse un estándar de referencia absoluto, ya que ambos presentan limitaciones sustanciales (70). En el adulto mayor, este escenario de incertidumbre se magnifica, pues la coexistencia de hipoclorhidria, polifarmacia y enfermedades crónicas frecuentes en esta población aumenta tanto la probabilidad preprueba de SIBO como el riesgo de falsos positivos, lo que obliga a una interpretación diagnóstica más prudente y contextualizada.

En ausencia de un método diagnóstico universalmente validado y reproducible, el diagnóstico de SIBO debe integrarse dentro de un enfoque clínico amplio, considerando no solo los resultados de estas pruebas, sino también la presencia de factores de riesgo, así como la compatibilidad de los síntomas con un cuadro de malabsorción o disbiosis intestinal clínicamente relevante. En pacientes con alta sospecha clínica, un test de aliento positivo puede tener valor confirmatorio, mientras que en individuos con síntomas inespecíficos como dispepsia funcional, distensión postprandial o fatiga, la probabilidad preprueba es baja y el riesgo de sobrediagnóstico y sobretratamiento es considerable, por lo que los hallazgos deben interpretarse con cautela y siempre correlacionarse con la evolución clínica y la respuesta a las intervenciones terapéuticas (71). En el caso de los adultos mayores, la inespecificidad de la presentación clínica y la frecuente coexistencia de comorbilidades digestivas y extradigestivas hacen aún más difícil establecer un diagnóstico certero, aumentando la posibilidad de atribuir erróneamente síntomas propios del envejecimiento o de otras enfermedades a un SIBO no confirmado.

Ante este escenario de incertidumbre diagnóstica, algunos autores han propuesto la estrategia del “ensayo terapéutico” como alternativa para confirmar el diagnóstico en pacientes con alta sospecha de SIBO. Esta práctica, utilizada en cerca de un tercio de los estudios clínicos publicados, consiste en administrar un tratamiento antibiótico empírico y evaluar la respuesta clínica y bioquímica subsecuente. La mejoría de síntomas gastrointestinales, la normalización de parámetros nutricionales como la vitamina B12, la ganancia ponderal y, en algunos casos, la reducción de la esteatorrea ha sido considerados marcadores indirectos de resolución del sobrecrecimiento

bacteriano (73). No obstante, este enfoque carece de estandarización, ya que existe gran heterogeneidad en la elección del antibiótico, la dosis y la duración del tratamiento; además, las tasas de respuesta clínica reportadas son extremadamente variables, oscilando entre el 35% y el 100%, lo que limita su aplicabilidad como herramienta diagnóstica definitiva (73). En geriatría, la decisión de un ensayo terapéutico requiere especial cautela, considerando la fragilidad, la polifarmacia y el mayor riesgo de efectos adversos por antibióticos, factores que pueden comprometer tanto la seguridad como la calidad de vida del paciente.

Incluso cuando se observa una mejoría tras el tratamiento empírico, debe tenerse en cuenta que esta respuesta puede deberse a efectos inespecíficos sobre la microbiota intestinal o a la modificación de una disbiosis no necesariamente limitada al intestino delgado. Por ello, las guías internacionales recomiendan que la decisión de tratar de manera empírica se base en una evaluación integral del riesgo-beneficio, considerando factores como la carga sintomática del paciente, la presencia de comorbilidades, la posibilidad de efectos adversos de los antibióticos y la recurrencia frecuente del SIBO tras la finalización del tratamiento (71),(73). En consecuencia, mientras no se disponga de un método diagnóstico estandarizado y validado, la prueba de aliento seguirá siendo la herramienta de primera línea para la evaluación inicial, pero su verdadero valor clínico radica en la integración de sus resultados con la historia clínica, el contexto fisiopatológico y la evolución posterior del paciente, lo cual en el adulto mayor exige un abordaje aún más individualizado y cuidadoso, evitando basar la toma de decisiones exclusivamente en parámetros numéricos aislados.

5.5 Tratamiento

El tratamiento del SIBO debe entenderse como una intervención dentro de un abordaje integral, escalonado e individualizado, cuyo objetivo no es únicamente la erradicación de la proliferación bacteriana anómala, sino también la identificación y corrección de las causas predisponentes, la prevención de recurrencias y la optimización del estado nutricional del paciente (67), (70), (71),(72),(73). Una vez confirmado o altamente sospechado el diagnóstico, el primer paso consiste en reconocer y tratar aquellas condiciones subyacentes que favorecen la disbiosis intestinal (67),(71). En algunos casos, estas causas son potencialmente modificables, por ejemplo, mediante la reducción progresiva de opioides, el uso de antagonistas periféricos de receptores μ -opioides (naldemedina, metilnaltrexona), la suspensión de IBP innecesarios o la optimización del control glucémico en pacientes con diabetes mellitus. Sin embargo, en otras situaciones como las enfermedades del tejido conectivo, enfermedades neurológicas, la pancreatitis crónica o la cirrosis hepática la reversibilidad de la causa primaria puede ser limitada, lo que obliga a implementar estrategias centradas en el control sintomático y la prevención de recurrencias (71),(72).

Paralelamente, la valoración y corrección de las deficiencias nutricionales constituye un pilar fundamental del manejo, dado que el SIBO se asocia con malabsorción crónica de micronutrientes clave como vitamina B12, hierro, folato y vitaminas liposolubles (67), (71), (73). En casos de deficiencia significativa o malabsorción grave, puede requerirse suplementación oral o parenteral, así como soporte nutricional especializado orientado a prevenir complicaciones como anemia megaloblástica, osteoporosis o alteraciones de la coagulación (71), (73). Este aspecto es particularmente relevante en adultos mayores, donde la combinación de dieta inadecuada, sarcopenia, polifarmacia y enfermedades crónicas eleva el riesgo de malnutrición y fragilidad, de modo que la intervención nutricional debe individualizarse según la severidad de las deficiencias, la capacidad funcional y las metas terapéuticas de cada paciente.

En el plano farmacológico, los antibióticos constituyen la piedra angular del tratamiento, con rifaximina como agente de elección en la mayoría de guías internacionales, gracias a su acción intraluminal, su amplio espectro y un perfil de seguridad favorable (67). No obstante, en situaciones donde la rifaximina no es accesible o eficaz, pueden emplearse antibióticos sistémicos como ciprofloxacina, metronidazol, doxiciclina, tetraciclina, neomicina o amoxicilina/ácido clavulánico, que han mostrado eficacia clínica y microbiológica en diversos estudios (67),(70). Aun así, la evidencia que respalda su uso sigue siendo heterogénea, con limitaciones metodológicas relevantes, ausencia de consenso sobre dosis y duración óptimas, y una tasa de recurrencia elevada tras la suspensión del tratamiento (70),(71). Esto hace indispensable que la terapia antibiótica se inserte en un plan de manejo más amplio, que incluya la corrección de los factores perpetuantes, la implementación de medidas preventivas y la educación del paciente respecto al carácter crónico-recidivante del SIBO (70),(72),(73).

En síntesis, el tratamiento del SIBO debe ir más allá de la simple prescripción de antibióticos: requiere una aproximación global que abarque la identificación y, cuando sea posible, la corrección de la causa subyacente, el abordaje proactivo de las deficiencias nutricionales, la optimización de la motilidad intestinal y la implementación de estrategias de mantenimiento dirigidas a reducir la elevada tasa de recurrencias. Esta visión integral es particularmente relevante en los adultos mayores, quienes representan un grupo de especial vulnerabilidad debido a la coexistencia de comorbilidades, la polifarmacia, la inmunosenescencia y las frecuentes alteraciones de la motilidad intestinal. En ellos, la probabilidad de fracaso terapéutico y de complicaciones asociadas es mayor, por lo que el plan de tratamiento debe equilibrar cuidadosamente eficacia, seguridad y sostenibilidad a largo plazo, priorizando siempre la preservación de la funcionalidad y la calidad de vida (67),(70),(71),(72),(73).

5.5.1 Antibióticos sistémicos

Los antibióticos sistémicos constituyen una alternativa terapéutica histórica y vigente para el manejo del SIBO, especialmente en contextos donde la rifaximina no está disponible sin embargo ha mostrado eficacia limitada o se considera necesaria una cobertura antimicrobiana más amplia, como en casos de SIBO distal, sobrecrecimiento por bacterias anaerobias estrictas, coinfecciones o pacientes con antecedentes de cirugía abdominal que generan estasis luminal (67),(70). Esta estrategia también adquiere relevancia en escenarios con acceso limitado a métodos diagnósticos objetivos, una situación común en países con infraestructura sanitaria insuficiente o sistemas de salud con restricciones económicas. En estos casos, iniciar un tratamiento empírico puede ser razonable cuando la sospecha clínica de SIBO es alta (67). Esta intervención empírica busca reducir de forma temprana la carga bacteriana patológica, prevenir complicaciones nutricionales y mejorar la calidad de vida, pero debe implementarse con precaución, bajo estrecha vigilancia médica, limitando la duración del tratamiento y valorando el riesgo de resistencia bacteriana, disbiosis colónica y colitis por *Clostridioides difficile*, complicación particularmente relevante en adultos mayores, frágiles o inmunocomprometidos (67),(70).

Diversos antibióticos sistémicos han mostrado eficacia tanto en la mejoría clínica como en la normalización de pruebas de aliento. Entre los agentes más estudiados se incluyen ciprofloxacina, metronidazol, neomicina, norfloxacina, amoxicilina/ácido clavulánico, doxiciclina, tetraciclina y trimetoprim-sulfametoxazol, con tasas de respuesta clínica que oscilan entre 60 % y 90 %, dependiendo del fármaco, la duración del tratamiento y la población estudiada (67),(70),(73).

Sin embargo, el uso de antibióticos sistémicos presenta limitaciones importantes. A diferencia de la rifaximina, que actúa de forma localizada en la luz intestinal con mínima absorción, los antibióticos sistémicos generan un impacto

más profundo sobre la microbiota colónica, aumentando el riesgo de disbiosis, diarrea asociada a antibióticos y colitis por *Clostridioides difficile* (67), (70). Además, el uso repetido o prolongado favorece la selección de cepas resistentes, un fenómeno preocupante desde la perspectiva de salud pública, especialmente en pacientes con múltiples exposiciones previas a antibióticos o con comorbilidades que requieren tratamientos frecuentes (70). Por ello, el ACG recomienda confirmar el diagnóstico de SIBO mediante pruebas objetivas antes de iniciar cualquier terapia antibiótica, reservando el tratamiento empírico para situaciones excepcionales (67).

Desde el punto de vista fisiopatológico, el objetivo del tratamiento antibiótico no es la erradicación total de la microbiota intestinal, sino la reducción de la carga bacteriana patológica en el intestino delgado, permitiendo la restauración de la función mucosa, la disminución de la fermentación anómala y el alivio sintomático (67). Los estudios muestran que el alivio sintomático obtenido con antibióticos sistémicos suele ser transitorio, con una duración promedio de aproximadamente seis días, y la recurrencia de síntomas es frecuente, lo que refuerza la necesidad de un manejo integral que incluya la identificación y corrección de factores predisponentes y estrategias de mantenimiento para prevenir recaídas (67),(70).

En conjunto, los antibióticos sistémicos siguen siendo una herramienta terapéutica útil en escenarios clínicos seleccionados, sobre todo cuando la rifaximina no es accesible, está contraindicada o se busca una acción más amplia sobre la microbiota patológica. Su uso debe ser racional e individualizado, considerando las características clínicas del paciente, la disponibilidad de fármacos, los patrones locales de resistencia y el perfil de seguridad de cada agente. En el caso de los adultos mayores, esta racionalidad terapéutica adquiere una dimensión aún más crítica: la indicación debe basarse en la necesidad real, en un estrecho seguimiento clínico y en la integración de medidas que minimicen riesgos y preserven la funcionalidad. A pesar de la evidencia que respalda su eficacia en la mejoría sintomática, persisten múltiples vacíos de conocimiento, lo que subraya la necesidad de estudios bien diseñados que comparen de forma directa distintos antibióticos sistémicos, definan dosis y duraciones óptimas y establezcan protocolos racionales y seguros que incluyan a las poblaciones envejecidas, quienes a menudo son las más afectadas por esta compleja condición (67),(69),(70),(72),(73).

5.5.2 Rifaximina

Un antibiótico no absorbible derivado de la rifamicina, se ha posicionado en la última década como la terapia de primera línea para el tratamiento del SIBO, de acuerdo con las principales guías internacionales, incluidas las del ACG, el consenso norteamericano y las sociedades europeas de gastroenterología, siempre que el diagnóstico haya sido confirmado mediante pruebas objetivas como la prueba de aliento con lactulosa o glucosa (67). Este fármaco presenta un amplio espectro de acción frente a bacterias grampositivas y gramnegativas, aerobias y anaerobias, con una absorción sistémica mínima (<0,4 %), lo que le confiere un perfil de seguridad excepcional al reducir la aparición de efectos adversos sistémicos y el riesgo de resistencia antimicrobiana en tejidos extraintestinales. A diferencia de otros antibióticos sistémicos, rifaximina ejerce su acción de forma casi exclusiva en la luz intestinal, lo que limita su impacto sobre la microbiota colónica y reduce las complicaciones relacionadas con la disbiosis generalizada (67),(70).

Su eficacia clínica ha sido demostrada en múltiples estudios. Un análisis retrospectivo con 443 pacientes diagnosticados de SIBO mostró una tasa de respuesta sintomática del 47,4 % en los casos dominados por producción de hidrógeno y hasta del 80 % en las formas mixtas (hidrógeno y metano) con un esquema de 550 mg tres veces al día durante 14 días (67). Los ensayos clínicos TARGET, realizados en pacientes con síndrome de intestino irritable entidad que comparte mecanismos fisiopatológicos con SIBO evidenciaron una mejoría significativa en la distensión abdominal (reducción del 40,2 % frente al 30,3 % con placebo; $p < 0,001$), así como en el dolor abdominal y la

consistencia de las heces (67),(73). Además, se ha identificado una relación dosis-respuesta, con mejores resultados clínicos a mayores dosis, aunque persiste la heterogeneidad en los estudios en cuanto a dosis y duración, que oscilan entre 600 y 1.600 mg diarios durante 5 a 28 días, siendo los regímenes de 10 a 14 días los más utilizados (69),(70).

Más allá de su efecto antibacteriano, rifaximina posee propiedades inmunomoduladoras y eubióticas que la distinguen de otros antibióticos. Se ha demostrado que reduce la inflamación mucosa, refuerza la integridad de la barrera intestinal mediante el fortalecimiento de las uniones estrechas y modula la microbiota intestinal incrementando poblaciones beneficiosas como *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, al tiempo que disminuye patobiontes asociados a disbiosis (67). Estos efectos pleiotrópicos explican por qué rifaximina no solo logra una reducción de la carga bacteriana patológica, sino que también contribuye a la restauración de la homeostasis intestinal, con menor riesgo de inducir disbiosis secundaria o efectos adversos sistémicos en comparación con antibióticos de absorción sistémica. Su perfil de seguridad es favorable: los efectos adversos son poco frecuentes, leves y autolimitados, y eventos graves como la colitis por *Clostridioides difficile* son extremadamente raros; menos del 5 % de los pacientes requieren la suspensión del tratamiento (70).

En el adulto mayor, la rifaximina ofrece ventajas clínicas relevantes frente a otros antibióticos sistémicos: su mínima absorción reduce el riesgo de interacciones farmacológicas en un contexto de polifarmacia, frecuente en esta población, y su bajo potencial de toxicidad sistémica disminuye la probabilidad de efectos adversos renales, hepáticos o cardiovasculares. No obstante, la alta tasa de recurrencias observada en todas las cohortes más del 30–50 % a los seis meses de seguimiento se vuelve aún más problemática en geriatría, pues cada recaída incrementa el riesgo de hospitalización, malnutrición y deterioro funcional, factores que pueden precipitar la fragilidad y la pérdida de independencia (69),(70). Asimismo, el uso repetido de antibióticos, incluso con un perfil seguro como la rifaximina, no está exento de riesgos en ancianos, ya que la inmunosenescencia y la alteración de barreras fisiológicas pueden favorecer la colonización por patógenos oportunistas y aumentar la vulnerabilidad a complicaciones como infecciones nosocomiales.

En conjunto, rifaximina constituye la piedra angular del tratamiento del SIBO gracias a su eficacia, seguridad y propiedades eubióticas únicas, pero debe considerarse como parte de un abordaje multimodal que incluya la identificación y corrección de factores predisponentes, la modulación de la motilidad intestinal y la educación del paciente sobre el carácter crónico-recidivante de la enfermedad. En el adulto mayor, este abordaje debe además integrar la evaluación geriátrica integral, con especial atención al estado nutricional, la fragilidad y la polifarmacia, para maximizar los beneficios del tratamiento y minimizar riesgos. Aunque la evidencia actual respalda su uso como la opción más eficaz y segura disponible, la alta tasa de recurrencia y la necesidad de retratamientos reiteran la urgencia de estudios clínicos bien diseñados que permitan establecer protocolos óptimos de dosis, duración y estrategias combinadas, particularmente en poblaciones envejecidas, donde los desenlaces clínicos trascienden el control de síntomas digestivos y se vinculan con la preservación de la funcionalidad y la calidad de vida (67),(69),(70),(72),(73).

5.5.3 Probióticos

El uso de probióticos en el tratamiento del SIBO representa un tema de creciente interés y debate, ya que, aunque estos microorganismos vivos han sido propuestos como herramientas potencialmente beneficiosas para modular la microbiota intestinal, restaurar la eubiosis y mejorar la integridad de la barrera epitelial, la evidencia científica actual sigue siendo limitada, heterogénea y con importantes deficiencias metodológicas. Los probióticos actúan mediante

diversos mecanismos: compiten con bacterias patógenas por nutrientes y sitios de adhesión, producen metabolitos beneficiosos como los ácidos grasos de cadena corta entre ellos el butirato, con efectos antiinflamatorios, inmunomoduladores y tróficos sobre la mucosa intestinal, regulan la función de la barrera epitelial, modulan la motilidad gastrointestinal y pueden ejercer efectos a través del eje intestino-cerebro, influyendo en la función neurológica y en la percepción de los síntomas digestivos (69), (70). Esta base fisiopatológica ha llevado a plantear su uso como una terapia complementaria en SIBO, con el objetivo de reducir la carga bacteriana patológica, mejorar síntomas y prevenir recurrencias.

La literatura científica incluye estudios y metaanálisis preliminares que sugieren un posible beneficio de los probióticos en el aumento de las tasas de erradicación bacteriana y en la mejoría de síntomas gastrointestinales cuando se utilizan como coadyuvantes de antibióticos como la rifaximina o en combinación con dietas específicas, como la dieta baja en FODMAPs (67),(69), (73). Un ensayo piloto con *Lactobacillus casei* reportó la negativización del test de aliento en un 64 % de los pacientes tras seis semanas de intervención aunque sin mejoría clínica significativa, mientras que un probiótico multiespecífico compuesto por *Lactobacillus plantarum*, *L.casei*, *Streptococcus faecalis* y *Bifidobacterium brevis* mostró superioridad clínica frente a metronidazol en la mejoría sintomática (73). Asimismo, algunos estudios observacionales han reportado que la combinación de rifaximina con probióticos mejora la respuesta clínica en pacientes con SIBO metano-dominante en comparación con la monoterapia antibiótica (69). No obstante, estas investigaciones comparten limitaciones relevantes: tamaños muestrales pequeños, ausencia de cegamiento, heterogeneidad en las cepas empleadas, dosis y duración del tratamiento, así como falta de estandarización en los criterios diagnósticos de SIBO y en los desenlaces evaluados, lo que limita la posibilidad de establecer recomendaciones sólidas y generalizables (67) (69),(70).

Un aspecto de creciente preocupación es que, en determinados escenarios clínicos, los probióticos pueden resultar ineficaces o incluso perjudiciales. Se han documentado casos de exacerbación de síntomas digestivos, incremento de la distensión abdominal, flatulencia y dolor tras su administración, así como episodios de acidosis D-láctica con manifestaciones neurocognitivas inespecíficas como “neblina mental”, cefalea, fatiga y trastornos de concentración en pacientes con sobrepopulación de bacterias productoras de D-lactato, particularmente algunas cepas de *Lactobacillus* (67),(69),(70). Además, se ha reportado un aumento de los niveles de metano en pruebas de aliento tras el uso de probióticos, lo que podría indicar una estimulación inadvertida de especies metanogénicas, sobre todo en pacientes con SIBO constipación-predominante (69). También se ha planteado que, en pacientes con alteraciones significativas de la motilidad intestinal como neuropatía diabética, esclerodermia o gastroparesia, la permanencia prolongada de microorganismos probióticos viables en el intestino delgado podría favorecer la colonización patológica, contribuyendo incluso al desarrollo de SIBO iatrogénico (70).

Si bien los probióticos suelen ser bien tolerados en la mayoría de los pacientes, estas observaciones resaltan que no todas las cepas son equivalentes ni seguras para todos los fenotipos de SIBO, por lo que su indicación debe basarse en una cuidadosa selección de la cepa, dosis, duración del tratamiento y perfil clínico del paciente (67),(69),(70). Actualmente, la falta de ensayos clínicos aleatorizados, controlados, con suficiente poder estadístico y protocolos homogéneos impide definir con claridad la eficacia diferencial de cepas específicas, el momento óptimo para su administración (durante o después del tratamiento antibiótico) y su verdadero impacto en la erradicación bacteriana y la prevención de recurrencias (67),(69),(70),(73).

En consecuencia, hasta que exista evidencia robusta y guías clínicas estandarizadas, el uso de probióticos en SIBO debe considerarse de manera prudente, individualizada y siempre supervisada por profesionales de la salud. En

geriatría, esta prudencia debe ser aún mayor: la decisión de iniciar probióticos debe integrar factores como el estado nutricional, la presencia de fragilidad, el riesgo de interacciones con otros tratamientos y la capacidad de monitorizar de cerca posibles efectos adversos. Su empleo podría reservarse para pacientes seleccionados en los que se anticipe un beneficio clínico superior a los riesgos potenciales, especialmente como coadyuvantes tras la terapia antibiótica y en combinación con estrategias dietéticas diseñadas para restaurar la eubiosis intestinal. Más allá de la promesa terapéutica, el uso indiscriminado o empírico de probióticos carece de respaldo científico suficiente y, en ciertos contextos, puede incluso perpetuar la disbiosis o inducir efectos adversos. De esta manera, se hace imprescindible la realización de estudios bien diseñados, multicéntricos y con un tamaño muestral adecuado, que permitan establecer el verdadero rol de los probióticos en el tratamiento de SIBO, identificar las cepas más eficaces y seguras, y determinar si su uso puede integrarse como parte de un abordaje terapéutico estandarizado que, en el adulto mayor, no solo busque el control de síntomas digestivos, sino también la preservación funcional y la calidad de vida (67),(69),(70), (73).

5.5.4 Intervenciones dietéticas

Las intervenciones dietéticas constituyen un pilar esencial en el manejo integral del SIBO, no como terapia curativa en sí misma, sino como un componente complementario capaz de modular la microbiota intestinal, mejorar los síntomas y reducir el riesgo de recurrencias dentro de un abordaje multimodal. La dieta es uno de los determinantes ambientales más influyentes sobre la composición, diversidad y función de la microbiota intestinal: patrones alimentarios ricos en fibra soluble, polifenoles y compuestos prebióticos como la inulina, los fructooligosacáridos y los almidones resistentes promueven una microbiota eubiótica, favoreciendo el crecimiento de bacterias beneficiosas como *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, estimulando la producción de SCFA, especialmente butirato, y fortaleciendo la integridad de la barrera intestinal. Por el contrario, las dietas occidentales, caracterizadas por un alto consumo de grasas saturadas, azúcares refinados, alimentos ultra procesados y bajo contenido de fibra, se asocian con disbiosis, inflamación subclínica y aumento de la permeabilidad intestinal, condiciones que pueden perpetuar el SIBO y dificultar la recuperación tras la erradicación antibiótica (67). Una vez completado el tratamiento antibiótico, el enfoque nutricional debe orientarse a restablecer la diversidad microbiana y la integridad de la mucosa intestinal mediante la inclusión progresiva de alimentos ricos en fibra soluble (avena, semillas de lino, plátano verde), fuentes naturales de polifenoles (frutos rojos, té verde, cúrcuma) y almidones resistentes presentes en legumbres, papa cocida y enfriada o arroz frío. En los adultos mayores, este patrón alimentario no solo modula favorablemente la microbiota, sino que también contribuye a preservar la masa muscular y la función ósea, aspectos clave para prevenir el deterioro funcional y la dependencia. Así, la transición dietética debe dirigirse desde esquemas restrictivos necesarios solo de forma temporal hacia patrones inclusivos, variados y sostenibles que favorezcan la resiliencia microbiana y prevengan recurrencias (67),(69).

La alta tasa de recurrencia observada luego de la terapia antibiótica evidencia que la intervención farmacológica, si no se acompaña de modificaciones dietéticas y del abordaje de otros factores de riesgo, difícilmente corrige la causa subyacente. Por ello, la dieta debe concebirse como parte de una estrategia de mantenimiento destinada a restablecer y preservar la homeostasis microbiana, más que como una intervención aislada o meramente sintomática (67).

También se utiliza la dieta baja en FODMAPs que ha sido más estudiada, especialmente en el SII, condición que comparte una notable superposición clínica con el SIBO. Al restringir la ingesta de carbohidratos de cadena corta rápidamente fermentables, esta pauta dietética disminuye la producción de gases y la carga osmótica en el intestino delgado, reduciendo síntomas como distensión, flatulencia, dolor abdominal y alteraciones del hábito intestinal (69),

(70). No obstante, su carácter restrictivo limita su uso prolongado, ya que puede disminuir la diversidad microbiana y reducir poblaciones beneficiosas como *Bifidobacterium spp.*, aumentando el riesgo de disbiosis secundaria y deficiencias nutricionales si no se implementa bajo supervisión especializada. Por ello, se recomienda aplicarla en fases estructuradas: una etapa inicial de eliminación de 2 a 6 semanas, seguida de la reintroducción gradual y personalizada de alimentos según la tolerancia individual, guiada por un nutricionista con experiencia en trastornos digestivos funcionales (67),(69),(70). Estudios clínicos han demostrado que la combinación de rifaximina con una dieta baja en FODMAPs proporciona una mejoría sintomática superior a la dieta sola, aunque sin evidencias claras de un incremento en la tasa de erradicación bacteriana, lo que refuerza la idea de que su beneficio es predominantemente clínico y no microbiológico (67).

En resumen, la dieta en el SIBO debe considerarse una herramienta terapéutica clave dentro de un enfoque multimodal, con potencial para mejorar la sintomatología, modular la ecología intestinal y reducir significativamente la recurrencia de la enfermedad. Su implementación debe ser siempre personalizada, supervisada por profesionales de la salud y adaptada al fenotipo clínico, estado nutricional y expectativas del paciente. En el adulto mayor, esta visión adquiere especial relevancia: la coexistencia de malnutrición, fragilidad y polifarmacia exige precauciones adicionales, convirtiendo a la intervención nutricional en un verdadero acto de balance clínico entre control de síntomas y preservación de la funcionalidad. Así, la dieta no debe entenderse como un recurso aislado, sino como un componente indispensable en la estrategia de mantenimiento a largo plazo, capaz de optimizar la efectividad del tratamiento antibiótico, mejorar el pronóstico global y favorecer una recuperación sostenida (67),(69),(70).

5.6 Recurrencia

La recurrencia del SIBO constituye una de las principales limitaciones terapéuticas y uno de los mayores retos en el manejo clínico a largo plazo, ya que, incluso después de una erradicación inicial exitosa con antibióticos como la rifaximina, una proporción importante de pacientes experimenta recaídas en un periodo relativamente corto. Este fenómeno no suele deberse a una falla del antibiótico per se, sino a la persistencia de factores fisiopatológicos subyacentes que favorecen la disbiosis y el sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado (67), (70).

Un estudio longitudinal en 80 pacientes tratados exitosamente con rifaximina (1.200 mg/día por 7 días) demostró tasas de recurrencia progresiva del 12,5 % a los tres meses, 27,5 % a los seis meses y 43,7 % a los nueve meses. El análisis multivariado identificó como predictores significativos de recaída la edad avanzada (OR 1,09 por año), la historia de apendicectomía (OR 5,9) y el uso crónico de IBP (OR 3,52). Estos datos evidencian la necesidad de una estratificación de riesgo posterior al tratamiento inicial, con el objetivo de diseñar estrategias individualizadas de seguimiento, prevención y tratamiento de las recurrencias (67). En geriatría, la edad avanzada no solo es un factor de riesgo estadísticamente significativo, sino también un marcador de fragilidad fisiológica y de mayor vulnerabilidad a desenlaces adversos cuando las recurrencias se acompañan de desnutrición, pérdida de masa muscular o deterioro funcional.

El manejo empírico mediante repetición de ciclos antibióticos, aunque frecuente en la práctica, resulta insuficiente y potencialmente perjudicial, ya que no aborda los factores perpetuadores y favorece la resistencia antimicrobiana, la disbiosis secundaria y la aparición de infecciones oportunistas como *Clostridioides difficile*. Las guías clínicas actuales no recomiendan la terapia antibiótica cíclica rutinaria ni existen protocolos estandarizados para el retratamiento (67), (70). En casos con etiología irreversible como esclerosis sistémica, síndrome de intestino corto, enteritis actínica

secundaria a radioterapia o pérdida de la válvula ileocecal, el SIBO adopta un curso crónico-recidivante. En estos escenarios, algunos expertos han propuesto esquemas antibióticos cíclicos o pulsátiles, alternando entre diferentes agentes (rifaximina, metronidazol, ciprofloxacina) para controlar los síntomas, reducir el riesgo de resistencia y evitar dependencia prolongada de un solo fármaco. Sin embargo, esta estrategia carece de validación en ensayos clínicos controlados y debe aplicarse con extrema precaución, bajo supervisión especializada y evitando su uso indiscriminado (70).

Ante recurrencias repetidas, se recomienda realizar una reevaluación integral, incluyendo, cuando sea factible, la identificación de los microorganismos mediante cultivo cuantitativo de aspirado yeyunal o duodenal con antibiograma, para aplicar el principio de “el antibiótico correcto para el germen correcto”, optimizando la eficacia terapéutica y reduciendo la resistencia bacteriana. Simultáneamente, la corrección de factores predisponentes modificables es esencial: se debe suspender o reducir el uso innecesario de IBP, opioides y anticolinérgicos, optimizar el control glucémico en pacientes diabéticos y, en casos seleccionados, considerar intervenciones quirúrgicas como adhesiolisis o resección de segmentos redundantes cuando se documenten alteraciones anatómicas que favorezcan la estasis intestinal (70).

La motilidad intestinal juega un papel clave en la prevención de recurrencias, fármacos procinéticos como eritromicina a dosis bajas, tegaserod, metoclopramida y, más recientemente, prucaloprida un agonista selectivo de receptores 5HT₄ con un mejor perfil de seguridad cardiovascular han mostrado resultados prometedores al estimular la actividad del complejo motor migratorio y reducir la estasis intestinal, disminuyendo así la probabilidad de recolonización bacteriana patológica. Aunque la evidencia sobre su uso profiláctico en SIBO recurrente es limitada y se basa principalmente en estudios observacionales o series de casos, su indicación como terapia coadyuvante podría ser de utilidad, especialmente en pacientes con hipomotilidad documentada o sospechada (67),(70),(72). En geriatría, la selección de procinéticos debe ser cuidadosa, valorando el perfil de seguridad y el riesgo de efectos adversos extrapiramidales, cardiovasculares o de interacciones medicamentosas.

El manejo óptimo del SIBO recurrente debe ser individualizado, integrando un abordaje multifactorial que combine la erradicación bacteriana inicial con la identificación y corrección de factores predisponentes, la modulación farmacológica y no farmacológica de la motilidad intestinal, y la educación del paciente respecto al carácter crónico y recidivante de la enfermedad. Esta aproximación es especialmente relevante en adultos mayores, población particularmente vulnerable debido a la coexistencia de comorbilidades, polifarmacia, inmunosenescencia y mayor riesgo de malnutrición. En ellos, la selección cuidadosa de las intervenciones tanto farmacológicas como dietéticas debe balancear riesgos y beneficios, priorizando estrategias seguras, efectivas y sostenibles a largo plazo(67),(70), (72). La ausencia de ensayos clínicos robustos que definan protocolos estandarizados de prevención y mantenimiento refuerza la urgente necesidad de investigaciones prospectivas y controladas que permitan establecer pautas basadas en evidencia. Mientras tanto, la práctica clínica debe basarse en la fisiopatología subyacente y el perfil individual de cada paciente, integrando medidas dirigidas a optimizar los desenlaces clínicos y reducir la elevada tasa de recurrencia que caracteriza a esta compleja condición (67), (70) ,(72).

6. Diarrea por ácido biliares

6.1 Introducción

La BAM fue descrita por primera vez en 1967 por Alan Hofmann, quien acuñó el término “diarrea colerética” para referirse a esta condición clínica particular(74). Desde entonces, nuestro entendimiento sobre esta entidad ha evolucionado considerablemente, BAM representa un trastorno fisiopatológico en el cual una cantidad excesiva de ácidos biliares, normalmente reabsorbidos en el íleon terminal, alcanza el colon, esta llegada anómala produce una estimulación desproporcionada de la motilidad colónica, junto con un incremento en la secreción de agua y electrolitos. Como consecuencia, los pacientes pueden desarrollar una sintomatología caracterizada por diarrea crónica acuosa, urgencia defecatoria y dolor abdominal tipo cólico, afectando de forma importante su calidad de vida(75).

En el contexto clínico, sin embargo, el término más utilizado es BAD, que alude específicamente a la manifestación sintomática de este proceso. BAD se emplea para describir a los pacientes que no solo presentan síntomas compatibles, sino que también experimentan una mejoría significativa con el uso de secuestrantes de ácidos biliares, lo que permite confirmar el diagnóstico de manera funcional y orientar el tratamiento de forma más precisa.(75)

6.2 Epidemiología

Lejos de ser una entidad infrecuente, la malabsorción de ácidos biliares o diarrea por ácidos biliares, cuando se manifiesta clínicamente, representa una causa común aunque ampliamente subestimada de diarrea crónica en la práctica clínica. Durante mucho tiempo, su prevalencia fue minimizada o ignorada, en parte por la ausencia de herramientas diagnósticas específicas y por su frecuente agrupación dentro de cuadros clínicos funcionales como el SII-D (76).

Sin embargo, la evidencia reciente ha cambiado esta perspectiva, se estima que aproximadamente el 1% de la población general padece BAD, cifra que se eleva considerablemente en poblaciones seleccionadas. En particular, se ha documentado que entre el 25% y el 35% de los pacientes con diarrea crónica inexplicada podrían tener en realidad una malabsorción subyacente de ácidos biliares (74),(76). De hecho, una revisión sistemática que abarcó 36 estudios e incluyó a más de 5000 pacientes evaluados mediante distintas metodologías (como pruebas fecales, biomarcadores séricos y retención de ⁷⁵SeHCAT) halló una prevalencia promedio de 30% de BAD en pacientes con diarrea crónica (75).

Uno de los contextos clínicos donde esta condición se manifiesta con especial frecuencia es el síndrome de intestino irritable con predominio de diarrea. Diversos estudios han demostrado que hasta un 30% de estos pacientes presentan BAD idiopática, es decir, sin evidencia de una causa anatómica o inflamatoria clara. Estos hallazgos no solo sugieren una superposición clínica entre ambas entidades, sino que también resaltan la necesidad de considerar activamente BAM como parte del abordaje diagnóstico en pacientes con SII-D refractario a tratamiento convencional (74) (76),(77).

Pese a su alta prevalencia, la BAM continúa siendo infradiagnosticada. Esta brecha se debe, en parte, a la limitada disponibilidad de pruebas diagnósticas específicas, así como a una falta de conciencia clínica sobre su existencia. Muchos pacientes permanecen durante años con síntomas molestos, recibiendo tratamientos empíricos sin una evaluación dirigida al origen real del problema. Identificar adecuadamente la BAD no solo permite ofrecer una

terapéutica más efectiva, sino que también mejora de forma significativa la calidad de vida de quienes padecen diarrea crónica sin causa clara (76),(78).

En el caso del adulto mayor, la infradiagnóstico es aún más marcada debido a que la diarrea crónica suele presentarse con síntomas inespecíficos, frecuentemente solapados con múltiples diagnósticos diferenciales propios de esta etapa de la vida, como colitis microscópica, enfermedad celíaca de inicio tardío, efectos secundarios farmacológicos, insuficiencia pancreática o incluso cambios funcionales atribuidos al envejecimiento intestinal. Este solapamiento clínico conduce a retrasos diagnósticos y a la administración de terapias sintomáticas que no abordan la fisiopatología de fondo. Reconocer la BAM en geriatría implica, por tanto, ampliar el espectro diagnóstico frente a cuadros de diarrea crónica, integrando el análisis con la valoración de comorbilidades, polimedicación y estado funcional del paciente.

En conjunto, estos hallazgos sustentan una conclusión clara: la diarrea por ácidos biliares no es una enfermedad rara, sino una condición frecuente y subdiagnosticada que debe ser considerada de manera sistemática en todo paciente con diarrea crónica, especialmente cuando no existe una causa evidente o cuando se ha diagnosticado SII-D sin respuesta terapéutica adecuada (6). En los adultos mayores, este enfoque cobra aún más relevancia, dado que la identificación temprana puede evitar deterioro funcional, complicaciones por deshidratación y pérdida de independencia asociada a síntomas persistentes.

6.3 Manifestaciones clínicas

La BAM suele presentarse como un cuadro persistente de diarrea crónica acuosa, frecuentemente subestimado por su presentación insidiosa. Los síntomas más comunes incluyen un incremento significativo en la frecuencia de las deposiciones, urgencia fecal y en estadios más avanzados, episodios de incontinencia fecal, todos ellos con consecuencias funcionales, emocionales y sociales relevantes. Se estima que aproximadamente el 80% de los pacientes reporta evacuaciones líquidas o pastosas, mientras que hasta el 85% refiere urgencia defecatoria, lo que limita su capacidad de respuesta y compromete el control voluntario del esfínter anal (74),(76) En adultos mayores, estas manifestaciones se asocian a mayor riesgo de caídas, aislamiento social y dependencia en actividades de la vida diaria, ya que la urgencia y la incontinencia fecal impactan directamente en la movilidad, la seguridad y la autopercepción de dignidad.

Además, más del 50% de los afectados manifiestan distensión abdominal o una sensación constante de hinchazón, síntomas que, aunque inespecíficos, son comunes en los trastornos funcionales intestinales y contribuyen a una percepción global de malestar y deterioro del bienestar (76). En la población geriátrica, esta sintomatología inespecífica puede confundirse con dispepsia funcional, síndrome de intestino irritable o cambios digestivos atribuidos al envejecimiento, lo que favorece la demora diagnóstica y perpetúa el sufrimiento del paciente.

En algunos casos, la sintomatología trasciende el aparato digestivo: la exposición continua del colon a concentraciones elevadas de ácidos biliares puede generar efectos sistémicos, como fatiga crónica, mareos e incluso presíncope, síntomas que podrían estar relacionados con alteraciones hidroelectrolíticas secundarias a la diarrea prolongada y con una posible desregulación autonómica (74). En el adulto mayor, estos síntomas revisten especial gravedad, ya que la deshidratación y los trastornos electrolíticos pueden precipitar delirium, caídas y hospitalizaciones, con un impacto directo en la morbimortalidad y la calidad de vida.

Uno de los aspectos más críticos en el abordaje de la BAM es el retraso diagnóstico: se ha documentado que hasta la mitad de los pacientes convive con síntomas durante más de cinco años antes de recibir un diagnóstico adecuado

(74). Esta prolongada incertidumbre médica no solo retrasa el tratamiento eficaz, sino que también contribuye al desarrollo de síntomas afectivos, como depresión, ansiedad y sentimientos de desesperanza, elementos que empeoran aún más la calidad de vida. De hecho, en encuestas realizadas por organizaciones de apoyo a pacientes, como BAM Support UK, hasta el 80% de los encuestados reportó consecuencias emocionales negativas y el 44% señaló limitaciones laborales importantes, incluyendo cambios de puesto, reducción de jornadas o restricciones en sus desplazamientos diarios (76). En geriatría, el impacto emocional y social puede ser aún más devastador, pues a la carga sintomática se suma el riesgo de dependencia, pérdida de roles sociales y sobrecarga del cuidador, configurando un círculo vicioso de vulnerabilidad clínica y psicosocial.

6.4 Fisiopatología

La síntesis y circulación enterohepática de los Bas constituyen un eje fisiológico altamente eficiente y regulado, fundamental para la digestión y absorción de lípidos. En condiciones normales, los ácidos biliares primarios ácido cólico y ácido quenodesoxicólico son sintetizados en el hígado a partir del colesterol, principalmente a través de la vía clásica catalizada por la enzima CYP7A1, considerada el paso limitante de este proceso. Una vez conjugados con glicina o taurina, son secretados hacia el intestino delgado en respuesta a la estimulación por colecistoquinina. Su estructura anfipática les permite actuar como detergentes naturales, facilitando la formación de micelas de 4–5 nm que emulsifican los lípidos dietéticos y permiten la absorción de ácidos grasos y vitaminas liposolubles (A, D, E y K). Tras cumplir su función digestiva, alrededor del 95% de los ácidos biliares son reabsorbidos activamente en el íleon terminal mediante el transportador ASBT, completando entre 4 y 12 ciclos enterohepáticos diarios, lo que permite mantener un pool funcional estable de 3 a 4 gramos, con pérdidas fecales mínimas (200–400 mg/día), compensadas por una síntesis hepática continua (74), (77).

La homeostasis del sistema enterohepático está finamente regulada por el eje FXR–FGF19–CYP7A1. Cuando los ácidos biliares alcanzan el íleon, activan el receptor nuclear FXR en los enterocitos, lo que induce la secreción de la hormona FGF19 hacia la circulación portal. Esta señalización llega al hígado, donde FGF19 se une a su receptor FGFR4 en presencia del correceptor β -Klotho, inhibiendo la expresión de CYP7A1 y reduciendo así la síntesis de nuevos ácidos biliares (74), (77). Este mecanismo de retroalimentación negativa no solo evita la sobreproducción hepática, sino que también contribuye al mantenimiento del equilibrio digestivo, la prevención de toxicidad colónica y la adecuada modulación de la motilidad intestinal. Además, FGF19 actúa sobre la vesícula biliar, inhibiendo su contracción postprandial, lo que ayuda a modular el vaciamiento biliar y evitar una descarga excesiva de BAs hacia el intestino (74).

Cuando esta compleja red reguladora se ve alterada, ya sea por malabsorción ileal o por disfunción del eje FXR–FGF19, los ácidos biliares pueden acumularse en el colon. En la BAD secundaria, esto ocurre por resección ileal, enfermedad de Crohn o radioterapia, que reducen la capacidad de reabsorción ileal, permitiendo que los BAs lleguen en exceso al colon. En la BAD primaria o idiopática, el problema radica en una señalización defectuosa: la activación de FXR o la producción de FGF19 es insuficiente, lo que impide inhibir adecuadamente CYP7A1, resultando en una sobreproducción hepática de BAs que eventualmente desborda la capacidad de absorción del íleon intacto (74), (77), (79). En adultos mayores, este desequilibrio puede tener repercusiones más marcadas, ya que la combinación de malabsorción relacionada con la edad, cambios en la microbiota intestinal y deficiencias nutricionales preexistentes aumenta el riesgo de diarrea crónica, deshidratación y pérdida de masa muscular, lo que impacta de forma directa en la funcionalidad y el riesgo de fragilidad.

La presencia excesiva de BAs en el colon tiene efectos colónicos bien definidos: estimula receptores como TGR5 en los colonocitos, promoviendo la secreción activa de sodio y cloro, y secundariamente de agua, lo que explica la diarrea acuosa. Además, los BAs inducen contracciones propagadas de alta amplitud, acelerando el tránsito intestinal y generando síntomas como urgencia e incontinencia fecal. A largo plazo, la exposición sostenida a estos compuestos altera la integridad epitelial, aumenta la permeabilidad colónica y favorece la disbiosis, lo cual puede cronificar los síntomas y perpetuar el cuadro diarreico (77),(79). En geriatría, estos efectos colónicos adquieren una dimensión particular: la urgencia y la incontinencia se asocian a mayor riesgo de aislamiento social, caídas y pérdida de autonomía, mientras que la disbiosis puede coexistir con otras condiciones de la edad como sarcopenia y síndrome de fragilidad.

En conjunto, este desequilibrio entre síntesis hepática, reabsorción ileal y acción colónica de los BAs representa el núcleo fisiopatológico de la BAD, una condición muchas veces infradiagnosticada pero potencialmente reversible mediante el adecuado reconocimiento clínico y tratamiento dirigido (74),(77),(79). En el adulto mayor, reconocer tempranamente esta alteración no solo permite aliviar los síntomas digestivos, sino también prevenir complicaciones sistémicas que afectan directamente su calidad de vida y su independencia funcional.

6.5 Clasificación

El tipo 1 o BAD secundaria a disfunción ileal estructural ocurre en el contexto de daño anatómico o funcional del íleon terminal, que compromete el sitio principal de reabsorción activa de ácidos biliares. Las causas más frecuentes incluyen la enfermedad de Crohn con afectación ileal, resecciones quirúrgicas del íleon (como hemicolectomía derecha), y la radioterapia pélvica en pacientes con cáncer de próstata, recto o ginecológico. En estos escenarios, no solo se altera la absorción de BAs, sino también la señalización hormonal a través del eje FXR-FGF19-CYP7A1, perpetuando la sobreproducción hepática. La prevalencia de BAD en pacientes con resección ileal supera el 90%, y se ha documentado retención de SeHCAT <15% en todos los casos irradiados pélvicamente con síntomas persistentes, lo que subraya la relevancia clínica de este subtipo (77). En geriatría, este tipo cobra especial interés ya que tanto la radioterapia como las resecciones intestinales son más frecuentes en cánceres del tracto digestivo y urogenital asociados a la edad, lo que hace que la BAM tipo 1 sea una entidad relevante en la práctica clínica del adulto mayor.

El tipo 2 o BAD primaria (idiopática) se caracteriza por presentarse en pacientes sin enfermedad intestinal estructural, muchas veces diagnosticados inicialmente con SII-D. Su fisiopatología radica en un defecto funcional del eje de retroalimentación negativa que regula la síntesis hepática de BAs: bien sea por producción deficiente de FGF19 en los enterocitos ileales, o por resistencia hepática a su acción. Esta disfunción impide la inhibición de la enzima CYP7A1, lo que conduce a una sobreproducción hepática crónica de ácidos biliares, que sobrepasan la capacidad absorptiva del íleon y alcanzan el colon en concentraciones patológicas (74),(77),(79). En población mayor, este subtipo puede confundirse con enfermedades de etiología funcional, lo que puede retrasar un tratamiento específico. Además, la coexistencia de comorbilidades metabólicas como diabetes o hipertensión puede modificar la expresión clínica y dificultar la identificación temprana.

El tipo 3 o BAD secundaria a enfermedades digestivas sin disfunción ileal directa incluye un grupo heterogéneo de condiciones que alteran indirectamente el equilibrio del circuito enterohepático. Ejemplos relevantes son la colecistectomía, donde la pérdida del control posprandial de la bilis genera una liberación continua que puede saturar la capacidad de reabsorción ileal; la colitis microscópica que puede extenderse al íleon y afectar la absorción; la enfermedad celíaca activa; SIBO; la pancreatitis crónica; y la vagotomía. En estos casos, los mecanismos implicados

son mixtos: dismotilidad intestinal, disbiosis, inflamación mucosa subclínica o disrupción de la señal hormonal FGF19. Cabe destacar que en colitis microscópica, hasta un 44% de los pacientes presentan retención de SeHCAT <10% y que el 78% responde clínicamente a colestiramina, lo que justifica el uso empírico de secuestrantes de ácidos biliares en contextos clínicos sugestivo (74),(79). En adultos mayores, este subtipo es de particular interés, dado que tanto la colecistectomía como la colitis microscópica y la enfermedad celíaca de diagnóstico tardío tienen una prevalencia significativa en esta población, por lo que la BAM tipo 3 puede representar un diagnóstico oculto en cuadros de diarrea crónica previamente atribuidos a “cambios funcionales de la edad”.

Finalmente, el tipo 4 de BAD corresponde a una forma más recientemente descrita, en la que no existe daño intestinal evidente, pero sí una sobreproducción hepática de ácidos biliares, atribuida a alteraciones metabólicas sistémicas. Se ha observado en pacientes con condiciones como obesidad, dislipidemia, enfermedad hepática grasa no alcohólica o en tratamiento con metformina, sin que haya evidencia de disfunción ileal o enfermedad gastrointestinal estructural. En este contexto, se postula que estas condiciones afectan de manera indirecta el eje regulador FGF19–FXR–CYP7A1, ya sea disminuyendo la producción de FGF19 o generando resistencia hepática a su acción. Esto impide la adecuada inhibición de la síntesis biliar, lo que da lugar a una producción hepática excesiva de ácidos biliares que eventualmente alcanza el colon y desencadena síntomas. Aunque algunos autores consideran que esta presentación podría ser una variante del tipo 3, su perfil bioquímico distintivo caracterizado por niveles elevados de C4 en sangre y ausencia de patología ileal ha motivado su reconocimiento como una categoría funcional independiente, especialmente útil para orientar el diagnóstico en pacientes con trastornos metabólicos y diarrea crónica sin causa aparente (74),(79). Desde la perspectiva geriátrica, este subtipo es altamente relevante, ya que la obesidad, la enfermedad hepática grasa no alcohólica y la polimedicación con fármacos como la metformina son condiciones prevalentes en mayores de 65 años, lo que convierte a la BAM tipo 4 en un diagnóstico emergente en la práctica clínica cotidiana con adultos mayores.

6.6 Diagnóstico de la malabsorción de ácidos biliares

Uno de los factores más relevantes en el subdiagnóstico de la BAD es la ausencia de una definición universalmente aceptada de la condición. Esta falta de consenso repercute directamente en la variabilidad de las estrategias diagnósticas a nivel global. La disponibilidad de pruebas diagnósticas varía considerablemente entre países, y muchas de ellas sólo se encuentran en centros especializados, lo que limita su acceso en la práctica clínica habitual. Sin embargo, el mensaje central de esta sección es que la principal barrera diagnóstica no es de naturaleza técnicas sino clínica, la escasa sospecha diagnóstica por parte de los médicos constituye el obstáculo más determinante para su identificación temprana (79).

A continuación, revisaremos de forma detallada los métodos diagnósticos disponibles para la detección de BAD, analizando su fundamento fisiopatológico, rendimiento, limitaciones y aplicabilidad en distintos escenarios clínicos.

6.6.1 Estudio nuclear: prueba con ⁷⁵SeHCAT

En el contexto clínico de la diarrea crónica, particularmente cuando se sospecha BAM, la prueba con ⁷⁵SeHCAT se ha posicionado como el estándar diagnóstico más robusto y validado en los países donde se encuentra disponible, como el Reino Unido y varias regiones de Escandinavia (74),(76),(77),(79). Esta prueba de medicina nuclear consiste en la administración oral de un análogo sintético de los ácidos biliares que no es desconjugado por la microbiota intestinal y permite evaluar, mediante gamma-cámara, la retención abdominal del marcador al séptimo día. Su principio fisiológico es replicar el ciclo enterohepático normal: el marcador es absorbido en el íleon, excretado por bilis y luego

reabsorbido, por lo que una baja retención indica ya sea una alteración en la reabsorción ileal o un exceso en la producción hepática de ácidos biliares (74),(79).

Los resultados se expresan como porcentaje de retención a los siete días, y permiten una estratificación diagnóstica: menos del 5% indica BAM severa, entre 5–10% moderada y entre 10–15% leve (74),(76),(77),(79). Este valor tiene implicaciones clínicas trascendentales, ya que existe una fuerte correlación entre el grado de retención y la respuesta sintomática al tratamiento con secuestrantes de ácidos biliares como colestiramina o colesevelam. Por ejemplo, los pacientes con retención menor al 5% muestran tasas de respuesta clínica cercanas al 96% (74),(77). Esta capacidad de predecir la eficacia terapéutica convierte al SeHCAT no solo en una prueba diagnóstica, sino también en una valiosa herramienta pronóstica (79). En adultos mayores, este aspecto cobra especial relevancia, pues permite reducir la exposición innecesaria a ensayos terapéuticos prolongados que pueden resultar en abandono precoz del tratamiento debido a efectos adversos o interacciones farmacológicas, fenómenos particularmente frecuentes en pacientes polimedicados.

El protocolo del estudio requiere dos adquisiciones gamma-gráficas: una inicial a las tres horas y otra al séptimo día post-ingesta, con recomendaciones específicas como el ayuno previo y la suspensión temporal de secuestrantes de ácidos biliares para evitar interferencias en la absorción del trazador (74). Si bien se trata de un procedimiento no invasivo y con baja exposición a radiación (0.26 mSv), su implementación presenta limitaciones prácticas: no está disponible en muchos países, incluidos Estados Unidos, requiere acceso a instalaciones de medicina nuclear y personal especializado, y la logística de una prueba extendida a siete días puede representar un desafío para algunos pacientes y servicios ambulatorios (74),(76),(77),(79). En el adulto mayor, la necesidad de desplazamientos múltiples y la dependencia funcional o cognitiva pueden constituir barreras adicionales, por lo que la factibilidad de realizar esta prueba debe evaluarse en el marco de una valoración geriátrica integral.

En conjunto, el SeHCAT representa una herramienta diagnóstica y terapéutica de alto valor en el abordaje de la BAM, especialmente útil cuando se enfrenta a pacientes con diarrea crónica inexplicada o síndrome de intestino irritable con predominio diarreico. Su capacidad de estratificar la severidad de la enfermedad, predecir la respuesta al tratamiento, y su elevada sensibilidad y especificidad, lo consolidan como el gold standard en los contextos donde su uso es factible (74) (76),(77),(79). En geriatría, además, su rol se amplifica al facilitar decisiones terapéuticas más personalizadas, minimizar la exposición a tratamientos empíricos ineficaces y, en última instancia, contribuir a preservar la calidad de vida en un grupo poblacional particularmente vulnerable a las complicaciones de la diarrea crónica.

6.6.2 Marcadores séricos: C4 y FGF19

En el diagnóstico BAD, los biomarcadores séricos han emergido como herramientas complementarias o alternativas especialmente valiosas en contextos donde no se dispone de estudios especializados como el ⁷⁵SeHCAT o la cuantificación fecal de ácidos biliares. Entre los marcadores más estudiados destacan la 7 α -hidroxi-4-colesten-3-ona (C4) y el factor de crecimiento de fibroblastos 19 (FGF19), cuya utilidad se basa en su capacidad para reflejar el estado funcional del eje regulador enterohepático, que controla la síntesis y reciclaje de los ácidos biliares (74),(75),(77),(79). El C4 es un intermediario en la vía clásica de síntesis hepática de ácidos biliares, catalizada por la enzima CYP7A1. Cuando se interrumpe la reabsorción ileal por daño funcional o anatómico disminuye la producción de FGF19, lo cual desinhibe la actividad de CYP7A1 y eleva la concentración plasmática de C4, reflejando una sobreproducción hepática compensatoria. En contraste, el FGF19 es una hormona entérica producida por los enterocitos ileales en respuesta a la activación del receptor nuclear FXR, tras la reabsorción de ácidos biliares, cuya función es inhibir la síntesis hepática

de estos compuestos. Por tanto, un nivel elevado de C4 y uno disminuido de FGF19 representan una expresión bioquímica directa del fallo en la retroalimentación íleo-hepática, el mecanismo fisiopatológico central en la BAD idiopática (74),(79).

Desde el punto de vista diagnóstico, se ha propuesto como umbral sugestivo de BAM un valor de C4 >48.4 ng/mL, con una sensibilidad del 90%, especificidad del 79% y un valor predictivo negativo cercano al 98%, muestra una razón de probabilidad negativa del 94% y positiva del 71% lo que le otorga un rol clave como prueba de exclusión en entornos clínicos donde se busca optimizar recursos (74),(75),(77). El FGF19, por su parte, muestra valores disminuidos en la BAM, y un punto de corte <145 pg/mL se ha asociado a una sensibilidad del 58% y especificidad del 84% frente al SeHCAT <10% como referencia, con un valor predictivo negativo de 82% (74),(77). Aunque su sensibilidad diagnóstica individual es más baja que la del C4, su principal fortaleza radica en su complementariedad, ya que la combinación de C4 elevado y FGF19 bajo fortalece la sospecha diagnóstica cuando no se cuenta con pruebas nucleares o fecales cuantitativas (74),(75),(79). Ambos biomarcadores deben medirse en ayunas y preferiblemente antes de las 9:00 a.m, debido a su variabilidad circadiana: el C4 presenta picos postprandiales, y el FGF19 se eleva tras la ingesta de alimentos. Esta dependencia del ritmo diurno requiere protocolos estrictos de toma de muestra para asegurar su interpretación clínica adecuada (74),(75).

A pesar de sus ventajas, ambos marcadores tienen limitaciones. El C4, aunque altamente sensible, puede elevarse en presencia de hepatopatías, hipertrigliceridemia, uso de estatinas o enzimas hepáticas elevadas, lo que reduce su especificidad en ciertos contextos clínicos. Además, su determinación requiere tecnología especializada como la cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas, que no está disponible en todos los laboratorios (74),(79). En contraste, el FGF19 se mide mediante ELISA, una técnica más accesible, aunque su rendimiento diagnóstico es más limitado y presenta una amplia variabilidad interindividual (75).

En conjunto, estos biomarcadores no sustituyen a las pruebas de referencia como SeHCAT, pero representan alternativas razonables, accesibles y menos invasivas, que pueden contribuir significativamente al diagnóstico de BAM cuando se interpretan en el contexto clínico adecuado, especialmente en entornos donde las herramientas diagnósticas tradicionales no están disponibles (74),(75),(77),(79).

6.6.3 Cuantificación de ácidos biliares en heces

En ausencia de la prueba con ⁷⁵SeHCAT, especialmente en países donde esta no está disponible, la medición fecal de ácidos biliares durante 48 horas representa una alternativa diagnóstica objetiva y fisiológicamente coherente para evaluar la presencia de BAD. Esta estrategia se basa en la cuantificación directa de los ABs eliminados por vía intestinal, mediante la recolección completa de heces durante un período de 48 horas. La correcta realización del estudio requiere que el paciente mantenga una dieta rica en grasas (100 g de lípidos por día) durante al menos dos días consecutivos, lo que garantiza una adecuada estimulación de la secreción biliar y mejora la sensibilidad del estudio (74). Posteriormente, las muestras son analizadas mediante técnicas especializadas como cromatografía líquida, cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas, o cromatografía líquida de alta resolución, que permiten cuantificar tanto el contenido total de ABs como la proporción relativa de los ácidos biliares primarios ácido cólico y ácido chenodeoxicólico (74),(77). Los criterios diagnósticos más utilizados incluyen una excreción total ≥ 2337 $\mu\text{mol}/48\text{h}$, una proporción de ABs primarios >10%, o bien una combinación de ABs ≥ 1000 $\mu\text{mol}/48\text{h}$ con más de 4% de primarios. Estos umbrales han mostrado buena correlación con síntomas clínicos como diarrea acuosa, urgencia y aumento en el volumen y frecuencia de las deposiciones (74),(75),(76). A pesar de su utilidad, este método tiene limitaciones importantes: exige una alta adherencia del paciente tanto a la dieta como al protocolo de recolección, y

su implementación requiere acceso a plataformas analíticas sofisticadas, lo cual puede restringir su aplicabilidad en la práctica ambulatoria (74),(77),(79). Además, se ha observado que el análisis exclusivo de los ABs totales puede subestimar la prevalencia de BAD: en un estudio retrospectivo de 986 pacientes con diarrea crónica, solo el 26% presentaba valores elevados de ABs totales, mientras que hasta un 46% tenía proporciones elevadas de ABs primarios, lo que refuerza la importancia de evaluar no solo la cantidad, sino también la composición de los ácidos biliares fecales (75). Aunque se han explorado alternativas como el análisis de muestras fecales puntuales o técnicas como "muestras de heces secas en papel", estas aún carecen de validación clínica suficiente y no han demostrado sensibilidad adecuada para sustituir el protocolo clásico de 48 horas (77),(79). Por otro lado, a diferencia del SeHCAT, esta prueba no ha sido correlacionada de forma consistente con la respuesta terapéutica a secuestrantes de ácidos biliares, lo que limita su valor pronóstico individual (74). No obstante, sigue siendo una herramienta valiosa y disponible en países como Estados Unidos, y en entornos sin acceso a medicina nuclear, puede representar una alternativa razonable para el diagnóstico de BAM, especialmente si se combina con criterios clínicos y otros apoyos diagnósticos (75),(76).

6.6.4 Ensayo terapéutico con secuestrantes de ácidos biliares

En pacientes con diarrea crónica de etiología no aclarada, especialmente en contextos donde no se dispone de pruebas diagnósticas específicas como el SeHCAT, la medición sérica de C4, FGF19 o análisis fecales de ácidos biliares, el uso empírico de secuestrantes de ácidos biliares ha sido propuesto como una estrategia diagnóstica indirecta razonable. Esta práctica, conocida como "ensayo terapéutico", consiste en iniciar tratamiento con colestiramina, colesevelam o colestipol sin contar con confirmación diagnóstica previa, con el objetivo de evaluar si una mejoría clínica posterior puede sugerir malabsorción de ácidos biliares como causa subyacente de la diarrea (74),(76),(79). Históricamente, esta estrategia ha sido empleada en pacientes con sospecha de BAM tipo 2 (idiopática) o tipo 3 (postcolecistectomía, colitis microscópica), así como en individuos con antecedentes gastrointestinales de alto riesgo, como enfermedad de Crohn ileal, resección ileal, o hemicolectomía derecha(79). En el caso de los adultos mayores, este enfoque adquiere un matiz particular: la diarrea crónica no solo impacta en el confort, sino que conlleva un riesgo elevado de deshidratación, deterioro funcional, caídas y hospitalizaciones, de modo que incluso un ensayo terapéutico puede convertirse en una intervención clínica con repercusiones directas en la autonomía y la calidad de vida.

No obstante, su utilidad como herramienta diagnóstica ha sido objeto de controversia. La BSG actualmente desaconseja su uso como prueba de primera línea, debido a su baja especificidad y al riesgo significativo de falsos negativos, especialmente en casos de mala adherencia al tratamiento, efectos adversos gastrointestinales o dosis subterapéuticas. Por ejemplo, hasta un 44% de los pacientes no responden adecuadamente a colestiramina, y algunos de estos "no respondedores" sí presentan mejoría con colesevelam, lo que subraya la variabilidad en la respuesta y la limitada utilidad diagnóstica del enfoque empírico basado solo en la clínica (74),(77). En la población geriátrica, este fenómeno puede verse agravado por la polifarmacia, que incrementa las probabilidades de interacciones medicamentosas, y por la menor tolerancia a efectos adversos gastrointestinales, lo cual eleva el riesgo de abandono precoz del tratamiento.

Además, esta estrategia presenta desafíos prácticos relevantes: el sabor desagradable y la textura arenosa de la colestiramina suelen dificultar la adherencia, y la valoración de la respuesta clínica puede ser subjetiva y poco reproducible (74),(76),(79). En estudios observacionales, solo un 28% de los pacientes tratados empíricamente con colestiramina mostraron una respuesta clínica sostenida a seis meses, y esta respuesta no siempre se correlacionó con pruebas objetivas como el SeHCAT (79). En adultos mayores, donde la percepción de eficacia puede verse

modulada por comorbilidades (como incontinencia o deterioro cognitivo leve), la subjetividad en la valoración clínica se convierte en un reto aún mayor. A pesar de estas limitaciones, el ensayo terapéutico puede ser razonable en entornos de bajos recursos o cuando se sospecha fuertemente BAM con base en factores de riesgo claros. En estos escenarios, una respuesta clínica favorable puede mejorar rápidamente la calidad de vida del paciente y orientar decisiones terapéuticas. (75),(79). Sin embargo, cuando la respuesta es dudosa o ausente, el ensayo empírico puede llevar a diagnósticos erróneos, sobreuso de medicamentos y abandono precoz del tratamiento, sin resolver la causa subyacente de la diarrea (75),(76).

Diversas guías internacionales, incluyendo las del Reino Unido y Canadá, reconocen esta estrategia como aceptable cuando no hay acceso a pruebas especializadas, aunque enfatizan que, siempre que sea posible, debe preferirse una aproximación diagnóstica basada en biomarcadores objetivos (75),(76). En este sentido, estudios han demostrado que la severidad de la malabsorción se correlaciona con la magnitud de la respuesta a BAST, y que la disponibilidad de un diagnóstico validado mediante SeHCAT, C4 o determinaciones fecales, no solo optimiza el tratamiento, sino que mejora la adherencia del paciente, al ofrecer una explicación fisiopatológica clara y comprensible (75). En la práctica geriátrica, este punto resulta fundamental: un diagnóstico objetivo no solo reduce la incertidumbre clínica, sino que también fortalece la alianza terapéutica, al proporcionar a pacientes y cuidadores una justificación clara para mantener un tratamiento a largo plazo. Adicionalmente, un abordaje diagnóstico dirigido puede disminuir el uso innecesario de procedimientos: en una cohorte retrospectiva de cerca de 1,000 pacientes con diarrea crónica inexplicada, se encontró que un diagnóstico confirmado de BAM redujo significativamente la realización de estudios de imagen, endoscopías y otras pruebas misceláneas por paciente (75). En resumen, aunque el ensayo terapéutico con secuestrantes de ácidos biliares puede tener utilidad clínica como estrategia inicial o de "tamizaje", su aplicación debe ser cuidadosa, contextualizada y, siempre que sea factible, complementada o reemplazada por pruebas objetivas que permitan un diagnóstico certero y una terapia personalizada (74),(75),(76),(77),(79).

6.7 Manejo

6.7.1 Secuestrantes de ácidos biliares

Los BAST constituyen la piedra angular del tratamiento en pacientes con BAD, ya sea confirmada mediante estudios diagnósticos o sospechada clínicamente. Estas resinas no absorbibles con carga positiva se unen a los ácidos biliares libres en la luz intestinal, especialmente en el íleon y colon, formando complejos insolubles que se eliminan por las heces. Esta acción interrumpe la reabsorción ileal de los BA, disminuyendo su llegada al colon, donde su efecto irritante y prosecretor sobre el epitelio intestinal y su capacidad para estimular la motilidad colónica suelen ser los principales mecanismos fisiopatológicos de la diarrea acuosa crónica observada en estos pacientes (74),(75),(76) (77),(79). En la población geriátrica, este mecanismo resulta especialmente relevante dado que la diarrea crónica puede asociarse con deshidratación, deterioro funcional y riesgo aumentado de caídas, lo que convierte a los BAST en una herramienta de impacto clínico más allá del control sintomático.

Adicionalmente, los BAST pueden influir sobre el eje enterohepático FXR–FGF19, cuya señalización normal modula negativamente la síntesis hepática de BA. Al impedir la reabsorción ileal de estos compuestos, los secuestrantes interrumpen esta retroalimentación negativa, lo que puede llevar a una síntesis hepática compensatoria aumentada de BA. Aunque este fenómeno es irrelevante en la mayoría de los casos clínicos, en pacientes con malabsorción persistente puede perpetuar parcialmente el ciclo patológico (79).

Actualmente se dispone de tres agentes principales: colestiramina, colestipol y colesevelam, cada uno con características particulares en cuanto a formulación, tolerancia y evidencia de eficacia. A continuación se detallan sus propiedades y consideraciones clínicas relevantes: La colestiramina fue el primer secuestrante desarrollado, con uso documentado desde hace más de cinco décadas. Su eficacia clínica ha sido ampliamente validada, especialmente en pacientes con malabsorción severa (<5% de retención en prueba ⁷⁵SeHCAT), en quienes se ha reportado hasta un 96% de respuesta clínica, reduciéndose progresivamente en casos moderados (80%) y leves (70%) . Un ensayo controlado reciente mostró que una dosis de 4 g BID durante 8 semanas redujo significativamente la frecuencia de deposiciones líquidas respecto al placebo (79).

Sin embargo, su perfil de tolerancia limita el cumplimiento a largo plazo: presenta sabor desagradable, textura arenosa y efectos adversos como náuseas, distensión abdominal, flatulencia y constipación (74),(77),(79). Además, puede interferir con la absorción de múltiples fármacos orales (levotiroxina, estatinas, warfarina, digoxina, anticonceptivos), por lo que se recomienda administrarla al menos 1 hora antes o 4–6 horas después de otros medicamentos (74),(75),(76),(77). Este punto adquiere especial importancia en la geriatría, dado que la polifarmacia es un fenómeno frecuente y el riesgo de interacciones puede condicionar tanto la adherencia como la seguridad terapéutica. En dosis altas (>32 g/día), puede generar malabsorción de vitaminas liposolubles (A, D, E, K), con riesgo de diátesis hemorrágica u osteomalacia, y en casos aislados de insuficiencia renal o uso concomitante de espironolactona, se ha descrito acidosis metabólica hiperclorémica (74),(75). En el adulto mayor, estas complicaciones pueden tener repercusiones más graves, pues la deficiencia de vitamina D o K se asocia con mayor riesgo de fracturas y sangrado, respectivamente, lo que refuerza la necesidad de un monitoreo cercano. En la práctica clínica, algunos pacientes refieren mayor eficacia al administrarla antes de dormir y alejada de las comidas, aprovechando el pico nocturno de llegada de BA al colon; sin embargo, esta estrategia aún requiere validación en ensayos clínicos (75),(79).

El colestipol, estructuralmente similar a la colestiramina, comparte su mecanismo de acción y ha mostrado eficacia en pacientes con BAM confirmada por prueba ⁷⁵SeHCAT (<20%) (75),(77). Aunque su evidencia es más limitada y su disponibilidad ha disminuido en muchos países, en estudios abiertos ha demostrado beneficios sobre la frecuencia evacuatoria y síntomas (75). Presenta un sabor y textura más aceptables que la colestiramina, lo cual podría mejorar la adherencia al tratamiento (76). En adultos mayores, la mayor palatabilidad y mejor tolerancia pueden representar ventajas para lograr continuidad terapéutica.

El colesevelam representa una evolución terapéutica dentro del grupo de BAST. Se presenta en formulación en comprimidos, con una afinidad de unión 4 a 6 veces mayor a los BA que sus predecesores y un perfil de tolerancia gastrointestinal significativamente mejor (74),(75),(76). No posee sabor desagradable, tiene menos efectos adversos gastrointestinales y menor riesgo de interacciones medicamentosas, lo que facilita su uso sostenido (74),(76). En pacientes geriátricos, la disponibilidad en comprimidos facilita la administración y reduce el rechazo asociado a la textura de las resinas en polvo, factor clave para mantener la adherencia en el tiempo.

Se ha observado que colesevelam modula parámetros fisiopatológicos como la excreción fecal de BA y la expresión de receptores como FXR , lo que podría reflejar mecanismos adaptativos compensatorios (75),(76). Un hallazgo emergente es la relación entre la microbiota intestinal y la respuesta clínica a colesevelam. Se ha reportado que pacientes con mayor abundancia de géneros bacterianos como *Fuso*-bacteria y *Ruminococcus* presentan mejoría sintomática, lo cual abre la posibilidad futura de emplear perfiles microbianos como biomarcadores de respuesta terapéutica (76). Aunque aún preliminar, este hallazgo cobra particular interés en la geriatría, donde la disbiosis relacionada con la edad podría explicar parte de la variabilidad en la respuesta clínica.

Desde el punto de vista práctico, es crucial tomar en cuenta las potenciales interacciones farmacológicas y nutricionales de los BAST. Además de interferir con otros medicamentos, pueden inducir deficiencias de vitaminas liposolubles, por lo que se recomienda monitorear periódicamente niveles de vitaminas A y D y el tiempo de protrombina, especialmente en tratamientos prolongados (75),(76). En el adulto mayor, este monitoreo debe integrarse dentro de un enfoque de prevención de fragilidad y caídas, asegurando que el beneficio terapéutico de los BAST no se vea eclipsado por complicaciones nutricionales o farmacológicas. Los BAST continúan siendo una herramienta terapéutica fundamental en el tratamiento de la diarrea por ácidos biliares. Su elección debe considerar la gravedad de la BAM, la tolerancia individual, la disponibilidad del fármaco y, cuando sea posible, los resultados de pruebas diagnósticas. A medida que se avanza en la comprensión de los mecanismos fisiopatológicos y los determinantes de respuesta, como la microbiota intestinal, se espera una personalización creciente de la terapia, con el objetivo de maximizar la efectividad clínica y minimizar efectos adversos (74) ,(75),(76),(77),(79).

6.7.2 Fármacos agonistas del receptor farnesoide X

El uso de agonistas del FXR en el tratamiento de la BAD se basa en una sólida comprensión de la fisiopatología de la enfermedad y en estudios que han demostrado su impacto positivo sobre la homeostasis de los ácidos biliares además han mostrado efectos directos sobre la mucosa colónica, inhibiendo la secreción de cloro mediada por AMPc y calcio, lo cual contribuye a reducir la pérdida fecal de agua y electrolitos (75),(76),(79).

En la BAD, el mecanismo de retroalimentación suele estar disfuncional, ya sea por malabsorción ileal o por alteraciones en la señalización del eje FXR–FGF19, lo que ha motivado el desarrollo de terapias que restauren esta vía reguladora. En modelos preclínicos, los agonistas de FXR han mostrado reducción de la secreción colónica inducida por BA, enlentecimiento del tránsito colónico y disminución de la excreción fecal de agua, hallazgos que respaldaron el diseño de estudios clínicos en humanos (75),(79).

Uno de los agonistas más estudiados es el ácido obeticólico , un derivado semisintético del ácido chenodesoxicólico aprobado actualmente para el tratamiento de la colangitis biliar primaria. En estudios piloto y en un ensayo clínico fase 2, OCA ha demostrado una mejoría clínica significativa en pacientes con BAD primaria y secundaria, con disminución en la frecuencia de deposiciones, mejora en la forma de las heces, reducción del índice total de diarrea, y cambios bioquímicos relevantes, como el aumento de FGF19 y la disminución de C4 . También se documentó una menor excreción fecal de BA, lo cual sugiere un control más efectivo del ciclo enterohepático (75),(76),(79).

No obstante, el uso clínico de OCA enfrenta desafíos importantes. En diversos estudios, se ha reportado prurito como efecto adverso dosis-dependiente, con una razón de riesgo (RR) de 3.93 a dosis de 25 mg/día y 1.65 a dosis de 10 mg/día. Este síntoma ha sido especialmente problemático en pacientes con esteatohepatitis no alcohólica ,incluso en ausencia de colestasis, lo cual puede limitar tanto la aceptación del tratamiento como la adherencia a largo plazo. Adicionalmente, aunque existen reportes de uso sostenido con resultados favorables, se carece aún de ensayos clínicos aleatorizados de gran escala que avalen su eficacia y seguridad prolongada específicamente en BAD. Por ende, su implementación en la práctica clínica sigue siendo cautelosa (75),(76),(79).

Otro agonista en evaluación es tropifexor, un compuesto no esteroideo con capacidad de activación de FXR. Ha mostrado un perfil farmacodinámico consistente, con aumento de FGF19, reducción de C4 y enlentecimiento del vaciamiento del colon ascendente. En un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado y doble ciego, fue bien tolerado y mostró seguridad general adecuada. Sin embargo, a pesar de su impacto bioquímico positivo, no logró demostrar

beneficios clínicos significativos sobre los síntomas digestivos, lo que sugiere que su efectividad podría depender de la duración del tratamiento, el fenotipo del paciente o la necesidad de combinarlo con otros agentes terapéuticos (75),(76),(79).

Una estrategia alternativa ha sido el desarrollo de aldafermin, un análogo sintético de FGF19 que actúa directamente como reemplazo de la hormona enteral. En estudios piloto, la administración de 1 mg diarios redujo los niveles de C4 y los ácidos biliares fecales, además de mostrar cierta mejoría en la consistencia de las heces a las cuatro semanas. Sin embargo, los efectos clínicos fueron modestos y no sostenidos, y su potencial terapéutico en BAD aún es incierto (79).

En conjunto, los agonistas de FXR representan una estrategia terapéutica prometedora para BAD, con una base fisiopatológica sólida y efectos bioquímicos consistentes. Sin embargo, hasta la fecha, los beneficios clínicos han sido limitados o variables, y existen múltiples barreras que dificultan su incorporación como tratamiento de rutina. Entre estas destacan la escasa evidencia clínica de alta calidad, la variabilidad interindividual en la respuesta, la aparición de efectos adversos como el prurito, el costo elevado, la disponibilidad restringida, y la falta de datos de seguridad a largo plazo. En consecuencia, estos fármacos no deben considerarse actualmente como terapia de primera línea, pero podrían tener un rol futuro en pacientes seleccionados o como parte de un enfoque combinado, conforme se acumulen datos más robustos sobre su efectividad clínica y tolerabilidad (75),(76),(79).

6.7.3 Intervenciones dietéticas

El enfoque dietético representa una herramienta terapéutica complementaria de gran relevancia en el abordaje integral de BAD. Muchos pacientes identifican de forma espontánea una relación directa entre la ingesta de alimentos ricos en grasa y la exacerbación de síntomas como urgencia fecal, distensión abdominal, flatulencia o deposiciones nocturnas. Esta percepción clínica ha sido corroborada por múltiples estudios observacionales y prospectivos, que han documentado mejoras sintomáticas significativas tras la implementación de dietas bajas en grasa (74),(77),(79). En términos cuantitativos, se ha propuesto como objetivo una ingesta lipídica inferior a 40 g por día, o bien menos del 20 % del total calórico diario proveniente de grasas, lo cual disminuye el estímulo posprandial para la liberación de bilis desde la vesícula, reduciendo así la sobrecarga colónica de ácidos biliares (74),(77).

En un estudio prospectivo que incluyó a 42 pacientes con BAD sintomática, una intervención dietética orientada a reducir el consumo de grasa logró una mejoría significativa en la frecuencia fecal, la urgencia y la distensión abdominal, sin necesidad de tratamiento farmacológico adicional (74). Más recientemente, se ha planteado que el enfoque combinado es decir, dieta baja en grasas junto con secuestrantes de ácidos biliares como colestevlam podría tener un efecto sinérgico superior al de cada intervención por separado, logrando una reducción más pronunciada de los síntomas digestivos (74). Este enfoque resulta particularmente útil en escenarios donde el acceso a estudios diagnósticos como el SeHCAT es limitado, o cuando se desea minimizar la exposición a medicamentos en pacientes polimedicados.

Desde una perspectiva metabólica, la recomendación dietética adquiere aún más peso, ya que muchos pacientes con BAD presentan comorbilidades como obesidad, dislipidemia o hígado graso no alcohólico, condiciones que se han asociado con una síntesis hepática aumentada de ácidos biliares. En este contexto, la modificación del patrón dietético no solo impacta en los síntomas gastrointestinales, sino que también contribuye al manejo del riesgo cardiovascular y metabólico general del paciente. (79)

En adultos mayores, estas recomendaciones deben aplicarse con especial precaución. Una restricción lipídica estricta, si bien puede mejorar los síntomas digestivos, también puede comprometer la densidad calórica de la dieta y aumentar el riesgo de desnutrición, pérdida ponderal no deseada y sarcopenia. Este riesgo es particularmente relevante en ancianos frágiles, con apetito reducido o con dificultades para acceder a una alimentación variada. Además, la necesidad de ajustar el patrón dietético a comorbilidades frecuentes como diabetes, insuficiencia cardíaca o enfermedad renal crónica obliga a un abordaje interdisciplinario en el que el geriatra y el nutricionista clínico desempeñan un rol clave. La meta en esta población no debe ser únicamente la reducción de síntomas digestivos, sino también la preservación de la funcionalidad y la calidad de vida, evitando intervenciones dietéticas excesivamente restrictivas que puedan ser perjudiciales a largo plazo.

En síntesis, aunque los resultados clínicos del enfoque dietético en BAD son alentadores, la literatura aún carece de ensayos clínicos aleatorizados de alta calidad que definan con precisión el tipo de dieta, la duración de la intervención o los subgrupos más beneficiados (76). En la práctica geriátrica, el éxito del tratamiento depende de individualizar la recomendación: una dieta baja en grasas que sea moderada, equilibrada y flexible, capaz de controlar los síntomas digestivos sin comprometer el estado nutricional ni acelerar el deterioro funcional.

6.7.4 Los agonistas del receptor de GLP-1

Los GLP-1, como liraglutida y semaglutida, ampliamente utilizados en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 y la obesidad, han emergido recientemente como una alternativa terapéutica innovadora en la BAD, particularmente en pacientes con comorbilidades metabólicas. Estos fármacos, análogos sintéticos de la incretina GLP-1, ejercen múltiples efectos fisiológicos beneficiosos: estimulan la secreción de insulina de forma glucosa-dependiente, reducen la secreción de glucagón, enlentecen el vaciamiento gástrico, disminuyen el apetito, favorecen la pérdida de peso y de manera especialmente relevante en BAD, enlentecen el tránsito intestinal (76),(79). Este último efecto ha despertado gran interés, ya que el tránsito acelerado reduce la reabsorción ileal de ácidos biliares y facilita su llegada excesiva al colon, potenciando su acción osmótica y prosecretora.

La hipótesis de su eficacia clínica surgió a partir de observaciones incidentales en pacientes tratados con liraglutida por motivos metabólicos, quienes reportaron mejoría significativa de síntomas digestivos. Estos hallazgos motivaron la realización de un ensayo clínico aleatorizado y doble ciego que comparó liraglutida con colesevelam, un secuestrante de ácidos biliares de uso habitual. Ambos demostraron eficacia en la mejoría de la consistencia fecal, pero liraglutida fue superior en la reducción de la frecuencia evacuatoria. Más allá del beneficio sintomático, se documentaron cambios fisiopatológicos favorables: disminución de los niveles fecales de ácidos biliares, aumento de FGF19 sérico, reducción de C4 plasmático y mejoría en la retención de SeHCAT, lo que sugiere una restauración funcional del eje FXR-FGF19-CYP7A1 y un control más efectivo de la síntesis hepática de ácidos biliares (76),(79).

El mecanismo subyacente de estos beneficios se basa en la acción de liraglutida sobre la motilidad intestinal. Al enlentecer el tránsito del intestino delgado, se prolonga el tiempo de contacto entre los ácidos biliares y los enterocitos ileales, favoreciendo su reabsorción activa. Esto no solo reduce el exceso de ácidos biliares que alcanza el colon limitando la diarrea secretora y el daño mucoso, sino que también reactiva la señal fisiológica de retroalimentación negativa, disminuyendo la producción hepática de novo. (76),(79).

En términos de seguridad, los agonistas de GLP-1 suelen ser bien tolerados, con efectos adversos leves y transitorios como náuseas, saciedad precoz y, ocasionalmente, vómitos (76). Sin embargo, en adultos mayores estas reacciones

adquieren mayor relevancia clínica: las náuseas persistentes pueden agravar la anorexia propia de la edad, la pérdida de peso puede comprometer la masa muscular y precipitar fragilidad, y el enlentecimiento del vaciamiento gástrico podría interferir con la absorción de fármacos de uso crónico, especialmente en contextos de polifarmacia. Así, lo que en adultos jóvenes con obesidad representa un beneficio metabólico, en el anciano puede convertirse en un riesgo nutricional.

A pesar de estas consideraciones, los agonistas de GLP-1 ofrecen un atractivo particular en la geriatría: al tratar simultáneamente la BAD y condiciones metabólicas frecuentes como diabetes tipo 2 o síndrome metabólico, pueden proporcionar un beneficio doble control digestivo y optimización metabólica, con impacto positivo en la calidad de vida y en la reducción del riesgo cardiovascular. La clave está en la selección cuidadosa del paciente, priorizando aquellos con BAD refractaria y comorbilidades metabólicas en quienes los beneficios superen el riesgo de pérdida de peso no deseada. En conclusión, los agonistas de GLP-1 representan una prometedora línea terapéutica en BAD, con un mecanismo de acción fisiopatológicamente sólido y un perfil de seguridad generalmente favorable. No obstante, su uso en adultos mayores exige un abordaje individualizado y multidisciplinario, con vigilancia estrecha del estado nutricional, la masa muscular y las posibles interacciones farmacológicas. Mientras la evidencia disponible es aún preliminar y se requieren ensayos de mayor tamaño y duración, estos fármacos podrían consolidarse en el futuro como una alternativa terapéutica dual, capaz de abordar tanto la diarrea por malabsorción de ácidos biliares como las frecuentes comorbilidades (76),(79).

7. Insuficiencia pancreática exocrina

7.1 Introducción

La insuficiencia pancreática exocrina (IPE) se define como la incapacidad del páncreas para secretar cantidades adecuadas de enzimas digestivas y bicarbonato hacia la luz intestinal, lo que compromete de manera significativa el proceso normal de digestión y absorción de nutrientes. La EPI se caracteriza por una reducción de la entrega intraduodenal de estas enzimas, en especial de la lipasa pancreática, considerada la enzima más crítica para la digestión de grasas, lo que ocasiona mal-digestión de macronutrientes y micronutrientes (80),(81),(82). Este síndrome clínico se manifiesta cuando la secreción enzimática cae entre un 5 % y 10 % de los niveles normales, momento en el cual la capacidad digestiva se ve comprometida y aparecen síntomas de malabsorción como esteatorrea, pérdida de peso y deficiencias nutricionales (83). De esta forma, la EPI representa la consecuencia final de una disfunción exocrina pancreática sostenida que interfiere con la adecuada descomposición de los nutrientes, impactando la salud global y la calidad de vida de los pacientes (80),(81),(82),(83),(84).

7.2 Epidemiología

La verdadera prevalencia de la IPE en la población general continúa siendo difícil de establecer con precisión, debido a la heterogeneidad de las herramientas diagnósticas disponibles y a la frecuente subestimación clínica de esta entidad, que a menudo se confunde con otros síndromes de malabsorción de presentación similar. La IPE suele manifestarse como una complicación tardía de enfermedades que afectan directamente al parénquima pancreático, especialmente en estadios avanzados de pancreatitis crónica, aunque también puede desarrollarse como consecuencia de alteraciones extra pancreáticas que interfieren con los mecanismos fisiológicos de la digestión intestinal. Esta diversidad etiológica se refleja en la amplia variabilidad de las estimaciones epidemiológicas, a lo que se suma la ausencia de una prueba diagnóstica de referencia consensuada, dado que los métodos actuales como la prueba directa de estimulación con secretina, la medición de elastasa fecal o el coeficiente de absorción de grasas difieren notablemente en sensibilidad, especificidad y factibilidad clínica (80). Tales limitaciones metodológicas dificultan la obtención de estimaciones precisas y comparables entre estudios, lo que resalta la necesidad urgente de investigaciones poblacionales bien diseñadas y con criterios diagnósticos homogéneos.

En este sentido, algunos trabajos han explorado su prevalencia en adultos mayores, donde la carga clínica y nutricional cobra especial relevancia. Un estudio poblacional en sujetos de 50–75 años mostró que 11% presentaban IPE, y 5.1% en grado severo, utilizando elastasa fecal <200 y <100 $\mu\text{g/g}$, respectivamente. No obstante, un hallazgo de gran importancia fue que 11.4% de los participantes tenían antecedente de diabetes mellitus, condición que por sí misma se asocia con daño pancreático exocrino por mecanismos como fibrosis, atrofia acinar, microangiopatía y neuropatía autonómica, constituyendo así un factor de confusión. Complementariamente, un estudio transversal en mayores de 60 años sin antecedentes de enfermedad gastrointestinal, cirugía digestiva ni diabetes mellitus, demostró que la elastasa fecal-1 disminuye significativamente con la edad, mostrando una correlación negativa con el envejecimiento ($r = -0.3531$; $p < 0.001$). En comparación con controles jóvenes, los valores fueron claramente inferiores en los sujetos mayores de 70 años, y entre los 106 adultos mayores evaluados, el 21.7% presentó IPE (elastasa <200 $\mu\text{g/g}$), y un 8.5% formas graves (<100 $\mu\text{g/g}$) (85).. Estos hallazgos indican que aproximadamente uno de cada cinco adultos mayores aparentemente sanos podría tener algún grado de insuficiencia pancreática, lo cual incrementa el riesgo de mal-digestión y malnutrición en una población ya vulnerable por los efectos del envejecimiento.

En conjunto, la evidencia disponible subraya que la caracterización precisa de la IPE no solo es esencial en el contexto de enfermedades pancreáticas primarias, sino también en el marco del envejecimiento fisiológico y de condiciones extra pancreáticas que comprometen la digestión. Esto adquiere particular relevancia en geriatría, donde la malabsorción de nutrientes tiene consecuencias directas sobre el estado nutricional, la funcionalidad y la calidad de vida, y donde la identificación oportuna de la IPE podría representar una intervención clave para prevenir fragilidad y dependencia (80),(85).

7.3 Clínica

La presentación clínica de la IPE es notoriamente heterogénea y depende tanto del grado de disfunción funcional del páncreas como de los mecanismos compensatorios individuales, los cuales pueden atenuar o retrasar la aparición de síntomas. En términos generales, las manifestaciones clásicas de malabsorción como diarrea crónica, esteatorrea, distensión abdominal, flatulencia excesiva, dolor abdominal tipo cólico y pérdida de peso se tornan evidentes cuando la ingesta de alimentos, en particular los ricos en lípidos, excede la capacidad digestiva residual del páncreas. La esteatorrea, caracterizada por heces voluminosas, grasosas y de mal olor, continúa siendo el síntoma cardinal de la IPE sin embargo, típicamente solo se manifiesta de forma clara cuando se ha perdido más del 90 % de la capacidad secretora pancreática. Esto implica que, en fases iniciales o en formas leves de disfunción exocrina, los síntomas pueden ser sutiles e inespecíficos como distensión posprandial o meteorismo, y pasar desapercibidos a menos que se realice una evaluación clínica dirigida. En el adulto mayor este fenómeno cobra especial relevancia, ya que la tendencia a atribuir síntomas digestivos inespecíficos al envejecimiento o a comorbilidades frecuentes puede retrasar la sospecha diagnóstica y favorecer el subdiagnóstico (84),(86),(87),(88).

No es infrecuente que los pacientes, al experimentar molestias gastrointestinales, adopten restricciones dietéticas, particularmente de alimentos grasos o difíciles de digerir, en un intento por mitigar los síntomas, lo que paradójicamente puede enmascarar la verdadera magnitud del déficit enzimático y dificultar su detección precoz. Este patrón adaptativo puede dar lugar a cuadros clínicos atípicos o paucisintomáticos, en los que la ausencia de manifestaciones digestivas evidentes retrasa la sospecha diagnóstica, siendo en muchos casos la pérdida de peso no intencionada o los signos de malnutrición los primeros indicios clínicos (82),(86),(88). Es importante subrayar que la ausencia de diarrea o pérdida ponderal no excluye la IPE, y que muchos pacientes, especialmente en edades avanzadas, pueden presentar únicamente síntomas vagos, lo que contribuye al infra diagnóstico y aumenta el riesgo de malnutrición y fragilidad.

La consecuencia clínica más trascendental de la IPE es la malnutrición crónica, producto de la deficiente digestión y absorción de nutrientes esenciales. Se observan deficiencias de vitaminas liposolubles (A, D, E y K), proteínas plasmáticas como prealbúmina, proteína fijadora de retinol, apolipoproteínas, HDL y transferrina, así como déficit de oligoelementos como zinc, magnesio, calcio, folatos y tiamina (82),(86),(88). Estas alteraciones se asocian a complicaciones sistémicas de alto impacto, tales como sarcopenia, osteopenia, osteoporosis, fracturas por fragilidad, inmunosupresión e infecciones recurrentes, complicaciones que en la población geriátrica tienen consecuencias particularmente severas al incrementar la dependencia funcional, el riesgo de caídas y la mortalidad. La deficiencia de vitamina D y calcio, estrechamente vinculada a la pérdida de densidad mineral ósea, se convierte en un punto crítico en adultos mayores con riesgo basal elevado de osteoporosis y fracturas. En pacientes con pancreatitis crónica, se ha documentado una prevalencia combinada de osteopenia y osteoporosis superior al 60 %, y al menos uno de cada cuatro presenta osteoporosis establecida, hallazgos que, trasladados al contexto geriátrico, adquieren mayor relevancia por su repercusión en fragilidad ósea y funcional(82).

En conjunto, la IPE no solo compromete la digestión y absorción de nutrientes, sino que también impacta negativamente la evolución clínica de enfermedades pancreáticas y extra pancreáticas. Su presencia se asocia a mayor morbimortalidad, peor calidad de vida y un incremento en la utilización de recursos sanitarios (82),(86),(88). Por todo ello, se recomienda que todo paciente con sospecha o diagnóstico confirmado de IPE sea sometido a una evaluación nutricional integral, que incluya parámetros antropométricos, composición corporal, medición periódica de niveles séricos de vitaminas liposolubles y oligoelementos, y la evaluación de la densidad mineral ósea mediante densitometría. En la población geriátrica, esta valoración adquiere un papel estratégico, ya que permite detectar tempranamente complicaciones como sarcopenia y osteoporosis, condiciones que afectan de forma directa la autonomía, la calidad de vida y la supervivencia (82).

7.4 Etiología

La IPE es una complicación frecuente y multifactorial que puede originarse tanto por enfermedades pancreáticas primarias como por condiciones extra pancreáticas, procedimientos quirúrgicos y factores metabólicos, constituyendo una entidad de gran relevancia clínica por su impacto en la digestión y en el pronóstico global de los pacientes (80),(81). En el caso particular de los adultos mayores, el proceso de envejecimiento pancreático introduce un elemento adicional de vulnerabilidad. El páncreas senescente experimenta una serie de cambios anatómicos característicos que reflejan un proceso de remodelación tisular degenerativa, entre los cuales destacan la fibrosis parcheada, la lipomatosis, la hiperplasia ductal, la dilatación de los conductos y la presencia de depósitos intraluminales de proteínas, hallazgos ampliamente documentados en estudios post-mortem (85). Estos cambios estructurales ponen de manifiesto que el envejecimiento no constituye un fenómeno neutro para la glándula pancreática, sino que implica una transformación progresiva capaz de comprometer su funcionalidad.

La afectación de la arquitectura acinar y ductal en este contexto puede disminuir la capacidad de secreción exocrina, favoreciendo un estado de insuficiencia pancreática que puede ser subclínica o manifiesta. No obstante, la expresión clínica de estos cambios no es uniforme: mientras algunos adultos mayores desarrollan síntomas atribuibles a mal-digestión, otros mantienen una función pancreática relativamente conservada a pesar de presentar alteraciones histológicas significativas (85). Esta heterogeneidad contribuye al subdiagnóstico en la práctica clínica, donde los síntomas sutiles, inespecíficos o enmascarados por otras comorbilidades propias del envejecimiento pueden retrasar la identificación de la IPE.

En este sentido, la geriatría ofrece un marco de interpretación fundamental, pues los cambios anatómicos y funcionales propios de la senescencia pancreática se suman a la carga de comorbilidad y fragilidad, incrementando el riesgo de malabsorción, malnutrición, pérdida funcional y deterioro en la calidad de vida. Por tanto, comprender el impacto del envejecimiento pancreático resulta esencial para dimensionar la verdadera carga de la IPE en adultos mayores, y constituye la base para abordar en detalle sus diferentes etiologías pancreáticas directas, extra pancreáticas, quirúrgicas y metabólicas y su relevancia clínica en este grupo poblacional (80),(81),(85).

A continuación ampliaremos en las principales etiologías de IPE.

7.4.1 Etiología pancreática

7.4.1.1 Pancreatitis aguda

La pancreatitis aguda (PA) es una de las principales causas de IPE, y se caracteriza por la activación prematura e inapropiada de enzimas digestivas dentro del parénquima pancreático, lo que desencadena una cascada de eventos que incluyen auto digestión tisular, inflamación local y sistémica, y, en los casos más graves, disfunción multiorgánica. La prevalencia de IPE es considerablemente mayor en los casos de pancreatitis alcohólica y necrotizante, en comparación con la de origen biliar. Este proceso inflamatorio compromete de forma significativa tanto la estructura como la función del tejido pancreático, generando daño directo en las células acinares y en el epitelio de los conductos pancreáticos. La agresión estructural resultante se traduce en una reducción de la síntesis y secreción de enzimas digestivas, asociada a la obstrucción parcial o total de los conductos excretores y a alteraciones en la señalización hormonal gastrointestinal que regula la actividad exocrina del páncreas (82).

La IPE posterior a un episodio de PA puede originarse por dos mecanismos principales: la pérdida irreversible de parénquima funcional secundaria a necrosis extensa, o una disminución transitoria en la secreción enzimática en los casos de menor gravedad. En este contexto, la extensión de la necrosis pancreática se reconoce como el principal factor determinante de la pérdida funcional irreversible del componente exocrino, dado que el daño estructural severo del tejido acinar compromete de forma permanente la capacidad secretora del páncreas (82),(83) Un metaanálisis de 32 estudios, con un total de 1 495 pacientes, reportó una prevalencia global de IPE del 29 % tras un episodio de PA (83). Por su parte, otro metaanálisis con seguimiento prolongado evidenció una prevalencia acumulada de hasta el 62 %, con persistencia de la disfunción exocrina en aproximadamente un tercio de los pacientes más allá de los 36 meses, lo que sugiere que incluso en ausencia de necrosis extensa pueden desarrollarse alteraciones funcionales duraderas que comprometen la capacidad digestiva del páncreas a largo plazo (82).

Este fenómeno adquiere especial trascendencia en el adulto mayor, donde la reserva pancreática ya se encuentra reducida por los cambios histológicos propios del envejecimiento fibrosis, lipomatosis y alteraciones ductales, lo que amplifica el impacto de la agresión inflamatoria y acelera la progresión hacia la insuficiencia exocrina clínicamente significativa. Además, en esta población los síntomas pueden ser inespecíficos o atribuidos erróneamente a comorbilidades frecuentes, favoreciendo el subdiagnóstico y retrasando el inicio de intervenciones oportunas. (82).

En consecuencia, las guías clínicas actuales recomiendan realizar una evaluación sistemática de la función pancreática exocrina y endocrina después de todo episodio de PA, especialmente en pacientes que presentan síntomas persistentes de malabsorción, esteatorrea o pérdida de peso (83). En adultos mayores, esta recomendación adquiere un valor estratégico, ya que la detección precoz de la IPE y el inicio oportuno de la terapia de reemplazo enzimático pancreático son fundamentales no solo para prevenir la progresión de la malnutrición, sino también para evitar complicaciones como sarcopenia, fragilidad y mayor dependencia funcional. Asimismo, un seguimiento estrecho permite ajustar la dosis enzimática en función de la recuperación parcial de la función exocrina y ofrecer intervenciones nutricionales personalizadas, orientadas a prevenir deficiencias de vitaminas liposolubles, proteínas y oligoelementos críticos, con el objetivo de preservar el estado funcional y mejorar la supervivencia a largo plazo (82),(83).

7.4.1.2 Pancreatitis crónica

La pancreatitis crónica(PC) es una enfermedad inflamatoria progresiva del páncreas de origen multifactorial, en la que interactúan factores genéticos, ambientales y metabólicos, conduciendo a atrofia acinar, destrucción progresiva de las células exocrinas y fibrosis intersticial que, con el tiempo, comprometen de manera irreversible tanto la función exocrina como la endocrina (83). Clínicamente, la PC se caracteriza por dolor abdominal recurrente o persistente, localizado en epigastrio y con irradiación dorsal frecuente, que suele acompañarse de complicaciones estructurales como litiasis ductal, calcificaciones pancreáticas, estenosis o dilataciones irregulares del conducto pancreático y formación de pseudoquistes, lo que refleja el daño crónico y la remodelación patológica del órgano (83). Según su etiología, se reconocen varias formas principales de pancreatitis crónica: la forma calcificante, relacionada predominantemente con el consumo excesivo de alcohol; la forma obstructiva, secundaria a estenosis de la papila duodenal o traumatismos pancreáticos; la forma inflamatoria, asociada a factores vasculares o diabetes mellitus; y la forma autoinmune, vinculada a enfermedades como la colangitis esclerosante primaria, la cirrosis biliar primaria o el síndrome de Sjögren. Además, existe una variedad de formas adicionales menos frecuentes, entre ellas las de origen idiopático, inducidas por fármacos, hiperlipidemia o hipercalcemia (83).

La IPE constituye una de las complicaciones más frecuentes y de mayor impacto clínico en la PC, con una prevalencia reportada entre el 42 % y el 99 %, que aumenta de forma proporcional a la duración y progresión de la enfermedad debido a la inflamación crónica, la fibrosis y la pérdida de tejido funcional (83). La IPE clínicamente relevante suele aparecer entre 5 y 10 años después del diagnóstico de PC (83). Para que la insuficiencia se manifieste de manera evidente se requiere generalmente la pérdida de alrededor del 90 % de la función exocrina pancreática, aunque en algunos pacientes puede presentarse antes debido a factores que aceleran la progresión, como el consumo crónico de alcohol y el tabaquismo, ambos con efecto sinérgico sobre la inflamación y la fibrosis pancreática (80),(82). Por el contrario, la abstinencia de alcohol y tabaco se asocia con una reducción significativa de la progresión de la PC y del riesgo de IPE, reforzando la importancia de la intervención sobre factores modificables (80).

Este aspecto cobra especial relevancia en adultos mayores, ya que el daño progresivo se suma a los cambios estructurales propios del envejecimiento pancreático, reduciendo la reserva funcional y favoreciendo la aparición más precoz y grave de la insuficiencia exocrina. En este grupo, además, los síntomas pueden confundirse con otras patologías digestivas o atribuirse al proceso de envejecimiento, lo que incrementa el riesgo de subdiagnóstico y retrasa intervenciones oportunas.

En conjunto, la PC es una enfermedad crónica, persistente y con elevada carga de síntomas que con frecuencia requiere tratamiento de por vida. La IPE asociada a PC representa una complicación con gran impacto en la calidad de vida, la funcionalidad y la supervivencia de los pacientes (83), impacto que se intensifica en la población geriátrica al potenciar la malnutrición, la fragilidad y la pérdida de independencia funcional.

7.4.1.3 Secundaria a tumores pancreáticos

La IPE asociada a tumores pancreáticos es una complicación de alta prevalencia y gran impacto clínico en el cáncer de páncreas, originada por la combinación de obstrucción mecánica del conducto pancreático, fibrosis glandular progresiva y pérdida de tejido exocrino funcional, lo que genera una reducción crítica en la producción y el transporte de enzimas digestivas hacia el duodeno. Este fenómeno es especialmente relevante en los tumores localizados en la

cabeza pancreática, ya que con mayor frecuencia producen obstrucción ductal y suelen requerir cirugías radicales, como la pancreaticoduodenectomía, que implica la resección de un volumen considerable de parénquima funcional (83).

Estudios clínicos han demostrado que entre el 66 % y el 92 % de los pacientes con cáncer de páncreas presentan síntomas atribuibles a IPE, con tasas de malabsorción de grasas cercanas al 75 % y de proteínas en torno al 50 %. La prevalencia es aún mayor en tumores irreseccables y estadios avanzados, donde la infiltración tumoral extensa y la obstrucción ductal comprometen gravemente la función exocrina. Tras la resección pancreática por tumores malignos, las tasas de EPI alcanzan valores extremadamente elevados, especialmente después de la pancreaticoduodenectomía, con incidencias reportadas entre 64 % y 100 %. Estudios pioneros de Ong y Armstrong, mediante la medición de elastasa y quimotripsina fecal, evidenciaron que la mayoría de los pacientes presentaban insuficiencia exocrina severa a los pocos meses de la cirugía, estos hallazgos fueron corroborados por Matsumoto y Traverso, quienes demostraron que la disfunción puede persistir incluso dos años después del procedimiento(89).

Además, Partelli et al. identificaron que niveles de elastasa fecal $\leq 20 \mu\text{g/g}$ constituyen un predictor independiente de menor supervivencia en pacientes con adenocarcinoma ductal pancreático avanzado, reforzando el valor pronóstico de la IPE en esta población. (89)

En conjunto, la evidencia disponible confirma que la IPE en el cáncer de páncreas es una complicación frecuente, subdiagnosticada y clínicamente relevante, que contribuye de manera determinante a la pérdida de peso, sarcopenia, fatiga, deterioro funcional y disminución de la calidad de vida. (83),(89)

7.4.2 Etiología no pancreática

7.4.2.1 Diabetes

La DM es una enfermedad íntimamente vinculada con las funciones endocrinas y exocrinas del páncreas, y actualmente se reconoce como un factor de riesgo relevante para el desarrollo del IPE. La relación entre ambas disfunciones es bidireccional: la alteración endocrina puede deteriorar la función exocrina, mientras que la disfunción exocrina favorece la malnutrición y dificulta el control glucémico, generando un círculo vicioso con importantes repercusiones clínicas y metabólicas. (83)

Los mecanismos fisiopatológicos de la IPE en la diabetes son complejos y multifactoriales. Entre ellos destacan la destrucción autoinmune del tejido pancreático, la pérdida del efecto trófico de la insulina sobre las células acinares que reduce la síntesis y secreción de enzimas digestivas y favorece la atrofia pancreática, el daño microvascular asociado a la microangiopatía diabética que compromete la perfusión del tejido exocrino y la alteración de los reflejos entero-pancreáticos secundaria a neuropatía autonómica, que disminuye la estimulación neural para la secreción enzimática (82),(83).

Estos hallazgos apoyan que la IPE en la diabetes no se explica únicamente por la pérdida de células β y la deficiencia de insulina, sino que resulta de múltiples procesos interrelacionados, como inflamación crónica, fibrosis, remodelación anómala de la matriz extracelular, esteatosis y disfunción trófica local (82),(83),(90).

No todos los pacientes con niveles reducidos de FE-1 presentan síntomas clínicamente significativos, lo que ha dado origen al concepto de “pancreatopatía exocrina diabética”, que describe los cambios morfológicos y funcionales del páncreas exocrino en la diabetes, aunque sin manifestaciones obligatorias de mal-digestión(82).

Dada la elevada prevalencia y las posibles repercusiones clínicas de la IPE en la diabetes, se recomienda considerar la medición sistemática de FE-1 y la evaluación periódica del estado nutricional, en especial en pacientes con larga evolución de la enfermedad, mal control glucémico o complicaciones microvasculares (82) (90).

7.4.2.2 Enfermedad celiaca

La enfermedad celíaca(CD) es un trastorno autoinmune crónico que constituye una de las principales causas de malabsorción primaria, desencadenado por una respuesta inmunológica anómala al gluten en individuos genéticamente predispuestos. En este contexto, la IPE coexistir como una complicación secundaria de la enfermedad celíaca y desempeñar un papel relevante en la persistencia de síntomas y deficiencias nutricionales. Estudios con resonancia magnética pancreática y ecografía endoscópica han demostrado que los pacientes con celiaquía y IPE generalmente no presentan alteraciones morfológicas pancreáticas, lo que indica que el déficit secretor es predominantemente funcional y reversible. Los mecanismos fisiopatológicos implicados incluyen una respuesta hormonal anómala de la mucosa atrófica al quimo intestinal, con disminución de la producción y liberación de colecistoquinina y gastrina hormonas clave para la estimulación de la secreción pancreática, además de una reducción en la síntesis y liberación de secretina, afectando el pH intraduodenal y, por ende, la actividad óptima de las enzimas pancreáticas. La inflamación intestinal crónica y la atrofia vellosa contribuyen a disminuir la estimulación neural y hormonal del páncreas, lo que agrava la disfunción exocrina (83).

Diversos estudios han documentado que los niveles bajos de elastasa fecal son frecuentes en pacientes con enfermedad celíaca activa y diarrea crónica, confirmando la asociación con EPI funcional. La prevalencia reportada oscila entre 4 % y 15,6 %, aunque varía según el diseño metodológico, el tamaño muestral y los criterios diagnósticos empleados. Incluso en pacientes celíacos que siguen una dieta libre de gluten pero continúan con diarrea o pérdida de peso, se ha encontrado IPE en aproximadamente el 12 % de los casos, sugiriendo que la recuperación completa de la función pancreática puede no ser inmediata tras la intervención dietética. Generalmente, la EPI en la celiaquía es transitoria y tiende a resolverse con la adherencia estricta a la dieta sin gluten, reforzando la hipótesis de que su origen es funcional y consecuencia de la inflamación intestinal persistente y la alteración en la señalización entero-pancreática (83)

La coexistencia de enfermedad celíaca y IPE es de gran importancia clínica, ya que puede explicar la persistencia de síntomas como diarrea, esteatorrea, pérdida de peso y deficiencias de micronutrientes, aun en pacientes con buena adherencia a la dieta libre de gluten. (83)

7.4.2.3 Enfermedad inflamatoria intestinal

Estudios de autopsia han demostrado que hasta el 38 % de los pacientes con enfermedad de Crohn y el 53 % de aquellos con colitis ulcerosa presentan alteraciones histológicas pancreáticas, aun sin antecedentes clínicos de pancreatitis, lo que evidencia la posibilidad de una afectación pancreática subclínica en una proporción significativa de estos individuos. En concordancia, diversos estudios clínicos han documentado que la prevalencia de IPE es superior a la de la población general, alcanzando aproximadamente el 14 % en la enfermedad de Crohn y el 22 % en

la colitis ulcerosa, con una mayor frecuencia en pacientes con enfermedad de larga evolución, diarrea crónica persistente o manifestaciones extraintestinales concomitantes (83).

La fisiopatología de la IPE en la EII es compleja y multifactorial. Entre los mecanismos implicados se encuentran fenómenos autoinmunes reflejados en la detección de autoanticuerpos dirigidos contra componentes pancreáticos en hasta un 33 % de los pacientes con enfermedad de Crohn, la afectación ductal pancreática secundaria a inflamación o estenosis que dificulta el flujo de las secreciones exocrinas, y la alteración del estímulo hormonal derivada de la inflamación intestinal crónica, que condiciona una disminución de la secreción de colecistoquinina y secretina por ende, una menor estimulación funcional de las células acinares pancreáticas (83).

Clínicamente, la IPE en el contexto de la EII suele pasar desapercibida, ya que sus síntomas diarrea, esteatorrea, distensión abdominal o pérdida de peso pueden confundirse con los de la propia enfermedad inflamatoria activa. Por ello, la medición de elastasa fecal constituye una herramienta diagnóstica clave en pacientes con EII y síntomas persistentes a pesar del tratamiento antiinflamatorio o inmunosupresor, ya que permite identificar la EPI como una causa subyacente de malabsorción residual (83).

Se debe valorar la necesidad de incorporar el cribado sistemático de IPE en pacientes con EII, especialmente en aquellos con diarrea persistente, pérdida de peso o deficiencias nutricionales a pesar del control inflamatorio, mediante la medición de elastasa fecal como herramienta de primera línea (83).

7.4.2.4 Cirugía gastrointestinal

La IPE también puede desarrollarse tras cirugías gastrointestinales no pancreáticas, incluso en ausencia de daño estructural del parénquima pancreático, debido a la alteración de los mecanismos fisiológicos que regulan la digestión y la absorción normal. Estos procedimientos, al modificar de forma significativa la anatomía y la fisiología digestiva, generan una pérdida de sincronía entre la secreción de enzimas pancreáticas, el vaciamiento gástrico y la mezcla del quimo con las secreciones biliares y pancreáticas, lo que compromete la digestión eficaz de nutrientes. Se ha descrito que la IPE es prácticamente universal tras la gastrectomía total, donde la mayoría de los pacientes desarrollan insuficiencia exocrina grave y esteatorrea, y también muy frecuente tras la gastrectomía parcial, en la que la presencia de esteatorrea es casi constante. Asimismo, aproximadamente un tercio de los pacientes sometidos a cirugía bariátrica tanto de tipo restrictivo como malabsortivo presentan signos de EPI y hasta un 16 % de aquellos sometidos a esofagectomía desarrollan diarrea, pérdida de peso y malabsorción como consecuencia de la disfunción exocrina pancreática (83).

Los mecanismos fisiopatológicos implicados incluyen la disminución de la secreción de colecistoquinina secundaria a la resección gástrica, lo que reduce la estimulación de las células acinares pancreáticas, la denervación vagal y la reducción de la capacidad gástrica, que afectan la señalización neural necesaria para la secreción enzimática y alteran el vaciamiento gástrico así como la asincronía entre la llegada del quimo al intestino delgado y la liberación de enzimas pancreáticas, consecuencia directa de las modificaciones anatómicas postquirúrgicas. Adicionalmente, cambios en la dinámica hormonal, en la secreción biliar y en la composición del jugo duodenal contribuyen a la disminución de la eficacia digestiva y de la absorción de nutrientes en este contexto (83).

Estos hallazgos subrayan la necesidad de evaluar de forma sistemática la función pancreática en pacientes sometidos a cirugías gástricas, esofágicas o bariátricas que presenten diarrea crónica, pérdida de peso o deficiencias nutricionales persistentes en la vida de estos pacientes (83).

7.4.2.5 Causas menos comunes

Diversos estudios poblacionales han demostrado que los niveles de elastasa fecal-1 disminuyen de forma progresiva con la edad, siendo significativamente más bajos en personas mayores de 70 años en comparación con adultos jóvenes de entre 20 y 28 años. Este hallazgo sugiere que el envejecimiento per se puede contribuir a un deterioro subclínico de la función exocrina pancreática, probablemente mediado por fenómenos de fibrosis intersticial, atrofia de las células acinares, remodelado ductal y disminución de la perfusión pancreática. Dichas alteraciones estructurales y funcionales pueden permanecer clínicamente silentes durante años, pero en presencia de comorbilidades o de mayor demanda metabólica, pueden manifestarse como mal-digestión o desnutrición progresiva en el adulto mayor (83).

Adicionalmente, se han descrito casos de IPE secundaria al uso de determinados fármacos, especialmente agentes inmunosupresores y terapias antineoplásicas dirigidas, como nivolumab, pembrolizumab y sorafenib. Los mecanismos fisiopatológicos propuestos incluyen la inducción de fenómenos autoinmunes mediados por linfocitos T, la generación de anticuerpos dirigidos contra antígenos pancreáticos y la toxicidad directa sobre las células acinares, que resulta en inflamación y pérdida funcional progresiva de la capacidad secretora del páncreas. Estos casos suelen detectarse durante el seguimiento de pacientes tratados con dichos agentes, especialmente cuando desarrollan síntomas de mal-digestión, diarrea crónica o pérdida de peso inexplicada (83)

Estos hallazgos amplían el espectro etiológico de la IPE y subrayan la importancia de no limitar su sospecha únicamente a las enfermedades clásicas. En adultos mayores con síntomas digestivos inespecíficos, como diarrea crónica, distensión abdominal o pérdida de peso, es fundamental considerar la posibilidad de EPI relacionada con el envejecimiento o con otras comorbilidades concomitantes. Asimismo, en pacientes sometidos a terapias inmunomoduladoras o dirigidas con potencial toxicidad pancreática, resulta clave la vigilancia periódica mediante parámetros funcionales como la elastasa fecal y la valoración nutricional integral(83).

7.5 Diagnóstico

El diagnóstico de IPE representa un desafío clínico complejo debido a la ausencia de una prueba única que combine alta sensibilidad, especificidad, accesibilidad y estandarización. Actualmente, las herramientas disponibles se agrupan en pruebas directas e indirectas, cada una con fortalezas y limitaciones propias. Las pruebas indirectas, ampliamente utilizadas en la práctica clínica, evalúan las consecuencias funcionales de la secreción enzimática insuficiente como la reducción de elastasa fecal o la esteatorrea cuantificada mediante el coeficiente de absorción de grasas (CFA) , destacan por su bajo costo, carácter no invasivo y utilidad tanto en el abordaje inicial como en el seguimiento del paciente. Sin embargo, su rendimiento puede verse afectado por variables como el tipo de muestra, enfermedades concomitantes que generen malabsorción no pancreática, o condiciones que diluyan la muestra fecal, como la diarrea(80).En el adulto mayor, estas limitaciones adquieren especial relevancia, dado que la presencia de multimorbilidad, polifarmacia o diarreas crónicas de otra etiología puede interferir en la interpretación diagnóstica, aumentando el riesgo de falsos positivos o de retraso en la confirmación de la enfermedad.

Por su parte, las pruebas directas, como la estimulación pancreática con secretina o colecistoquinina seguida de recolección de jugo duodenal, permiten una medición más fisiológica de la función exocrina, pero su uso está limitado a centros especializados por su costo, carácter invasivo, duración prolongada y falta de estandarización internacional (80). En adultos mayores, estos obstáculos se ven potenciados por la fragilidad, las comorbilidades cardiovasculares

y respiratorias que elevan el riesgo de sedación, y la menor tolerancia a procedimientos prolongados, lo que condiciona aún más su aplicabilidad en este grupo etario.

Dentro de las pruebas funcionales, el CFA se considera el estándar de referencia para documentar mal-digestión, al cuantificar la diferencia entre grasa ingerida y excretada. Alternativas como la tinción con Sudan III carecen de precisión, y aunque las pruebas respiratorias con triglicéridos marcados con ¹³C (13C-MTG) permiten evaluar la digestión de grasas, su disponibilidad clínica sigue siendo restringida (81),(88).

Dada la ausencia de una prueba diagnóstica única y definitiva, la confirmación de EPI debe basarse en una evaluación clínica integral que combine antecedentes médicos, síntomas gastrointestinales, factores de riesgo predisponentes, evaluación del estado nutricional y resultados de pruebas funcionales indirectas (81). En geriatría, este abordaje clínico integral adquiere aún más valor, ya que la EPI puede manifestarse de manera atípica, enmascarada por otros síndromes geriátricos, y con consecuencias desproporcionadas sobre la funcionalidad, la sarcopenia y la calidad de vida.

En pacientes que presenten al menos dos de los siguientes criterios diagnósticos: síntomas digestivos sugestivos, evidencia objetiva de malnutrición o alteraciones en una prueba funcional indirecta, el inicio empírico de tratamiento con enzimas pancreáticas puede considerarse clínicamente razonable, incluso sin necesidad de estudios diagnósticos adicionales (86). Esta aproximación resulta particularmente útil en adultos mayores, donde un retraso diagnóstico puede agravar rápidamente la desnutrición, precipitar caídas, fragilidad o pérdida de independencia funcional.

Asimismo, en escenarios clínicos con alta probabilidad pretest de IPE, como en casos de pancreatitis crónica calcificada, necrosis pancreática extensa, neoplasias de cabeza pancreática o tras cirugía pancreática mayor, la presencia de manifestaciones de malabsorción (esteatorrea, pérdida de peso, meteorismo) acompañadas de deficiencias nutricionales constituye una fuerte sospecha clínica. En estas situaciones, la iniciación temprana de terapia sustitutiva con enzimas pancreáticas está justificada, aun en ausencia de una confirmación formal mediante pruebas específicas (86). En el contexto geriátrico, esta actitud proactiva resulta aún más relevante, dado que la reserva fisiológica reducida y la coexistencia de comorbilidades hacen que el impacto clínico de la malabsorción sea más acelerado y con mayor repercusión pronóstica.

En resumen, el abordaje diagnóstico de la IPE debe ser personalizado y multidimensional, considerando el contexto clínico, el perfil nutricional y la disponibilidad de recursos. La integración de síntomas, antecedentes de riesgo, marcadores nutricionales y pruebas funcionales como la FE-1 constituye una estrategia razonable y efectiva para diagnosticar y manejar esta condición, especialmente en pacientes con enfermedades pancreáticas conocidas o en situaciones clínicas donde el subdiagnóstico puede tener consecuencias graves sobre el estado nutricional y la calidad de vida (80),(81) (86) (87),(88). En adultos mayores, este enfoque integral y precoz es clave para prevenir la progresión hacia desnutrición severa, sarcopenia y deterioro funcional, con repercusiones directas en la supervivencia y en la preservación de la autonomía.

7.5.1 Elastasa fecal

La cuantificación de FE-1 se ha consolidado como la prueba indirecta más ampliamente utilizada para la evaluación de la función exocrina pancreática, debido a su accesibilidad, carácter no invasivo, facilidad logística y adecuada correlación con la secreción de enzimas digestivas, especialmente en estadios moderados y avanzados de IPE (80).

Esta prueba, basada en la técnica de ELISA, permite cuantificar las isoformas humanas CELA2 y CELA3 de la elastasa tipo quimotripsina, una proteasa sintetizada por las células acinares pancreáticas, que alcanza el intestino delgado sin sufrir degradación significativa durante el tránsito intestinal. Gracias a su alta estabilidad, esta enzima permanece íntegra en la materia fecal durante varios días a temperatura ambiente y hasta semanas en refrigeración, lo que representa una ventaja operativa frente a otras determinaciones enzimáticas más lábiles (80). De hecho, la concentración fecal de elastasa puede ser hasta cinco veces superior a la presente en el jugo pancreático, lo que permite una cuantificación confiable a partir de una única muestra, sin necesidad de dietas especiales ni recolecciones prolongadas (80).

Existen dos formatos comerciales del test: el ensayo monoclonal, que utiliza anticuerpos específicos contra la elastasa pancreática humana, no presenta reactividad cruzada con enzimas exógenas, es el método preferido incluso en pacientes bajo tratamiento con terapia de reemplazo enzimático pancreático (PERT), y el ensayo policlonal, más propenso a falsos positivos por interferencia con enzimas porcinas, lo que limita su confiabilidad en pacientes ya tratados (80). Desde una perspectiva operativa, la prueba FE-1 ofrece ventajas importantes: no requiere preparación previa, es bien tolerada, puede realizarse con una sola muestra y resulta útil incluso durante el tratamiento con PERT, siempre que se utilice el formato monoclonal (80),(84),(86).

Desde el punto de vista clínico, un valor de FE-1 $<200 \mu\text{g/g}$ de heces se considera sugestivo de IPE, mientras que niveles $<100 \mu\text{g/g}$ se asocian con alta probabilidad de insuficiencia grave (80). No obstante, los valores intermedios ($100\text{--}200 \mu\text{g/g}$) representan una “zona gris” que exige una interpretación cuidadosa, siempre contextualizada con síntomas clínicos, estado nutricional, marcadores bioquímicos y pruebas complementarias, dado que su valor diagnóstico aislado es limitado (84),(88). Además, aunque valores $<100 \mu\text{g/g}$ presentan un alto valor predictivo positivo para EPI avanzada, este umbral más estricto reduce la sensibilidad global, comprometiendo la detección en etapas iniciales presenta sensibilidades del $73\text{--}100\%$ y especificidades del $80\text{--}100\%$ para los casos moderados o severos, sin embargo, su rendimiento disminuye notablemente en formas leves, donde la sensibilidad cae por debajo del 60% , y no permite diferenciar con precisión entre malabsorción de origen pancreático y no pancreático(81),(84).

El valor predictivo negativo del FE-1 también varía según la probabilidad clínica pretest. En pacientes con baja sospecha, un valor $>200 \mu\text{g/g}$ permite descartar IPE con una tasa de falsos negativos cercana al 1% , lo que convierte a esta prueba en una herramienta confiable de cribado. Sin embargo, en contextos de alta sospecha clínica, como en pacientes con pancreatitis crónica, diabetes mellitus, pérdida de peso o síntomas digestivos persistentes, esta tasa puede aumentar hasta el 10% , por lo que se recomienda repetir la prueba o complementarla con métodos diagnósticos adicionales, como el CFA, la prueba respiratoria con triglicéridos marcados con ^{13}C o pruebas directas de función pancreática bajo estimulación endoscópica (87).

Por otra parte, existen factores que pueden alterar la precisión diagnóstica del FE-1. Entre ellos, destacan las muestras fecales líquidas o diarreas, que diluyen la concentración de la enzima y pueden generar falsos positivos; por ello, se recomienda analizar siempre heces sólidas o semisólidas (80),(81). Asimismo, en condiciones como tránsito intestinal acelerado (por ejemplo, tras cirugías gástricas o intestinales), o alteraciones del pH luminal (como la aclorhidria), se ha documentado una disminución adicional en la precisión diagnóstica del test (88). También pueden observarse valores bajos de elastasa fecal en situaciones no relacionadas directamente con EPI, como en pacientes con diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, sobrecrecimiento bacteriano o en adultos mayores, lo que incrementa el riesgo de falsos positivos (81),(84),(88). En la población geriátrica, este aspecto resulta especialmente crítico, pues la alta prevalencia de estas condiciones y la frecuente coexistencia de diarrea crónica, polifarmacia y comorbilidad digestiva

hacen que la interpretación de la FE-1 deba realizarse con cautela, integrándola siempre al contexto clínico-nutricional y funcional del paciente.

En conclusión, aunque no existe una prueba diagnóstica perfecta para la IPE, la determinación de FE-1 sigue siendo la herramienta de elección para la evaluación inicial de la función exocrina pancreática en la práctica clínica. Su uso es especialmente valioso para el cribado en poblaciones de riesgo como personas con pancreatitis crónica, fibrosis quística, diabetes mellitus o antecedentes de cirugías digestivas, y debe interpretarse siempre dentro del contexto clínico y nutricional global del paciente, considerando sus limitaciones analíticas y la posibilidad de resultados falsamente alterados por condiciones no pancreáticas (80),(81),(84)(86),(87),(88). En geriatría, esta prueba constituye un recurso diagnóstico accesible y bien tolerado, pero su interpretación requiere particular prudencia ante la elevada probabilidad de factores confusores propios de esta etapa de la vida, donde el subdiagnóstico o la sobreestimación de la EPI pueden tener un impacto desproporcionado sobre la desnutrición, la sarcopenia y la calidad de vida.

7.5.2 Pruebas de aliento

Las pruebas respiratorias con triglicéridos marcados con isótopo estable ^{13}C han emergido como una herramienta indirecta, no invasiva y fisiológicamente relevante para evaluar la función digestiva del páncreas, particularmente su capacidad para hidrolizar grasas. Estas pruebas utilizan comidas de prueba enriquecidas con triglicéridos sintéticos marcados con ^{13}C , como el ^{13}C -MTG-BT, diseñado específicamente para medir la actividad de la lipasa pancreática. Tras la ingestión, los triglicéridos marcados son hidrolizados en el intestino delgado, liberando ácidos grasos y glicerol; el glicerol marcado es metabolizado en el hígado, generando $^{13}\text{CO}_2$ que se elimina por vía pulmonar. La cantidad de $^{13}\text{CO}_2$ exhalado, medida en el aliento en intervalos regulares, se correlaciona directamente con la eficacia de la digestión y absorción de grasas, ofreciendo así una medida indirecta de la función exocrina pancreática (80). Este tipo de prueba ha sido validada principalmente en pacientes con pancreatitis crónica y se ha mostrado útil no solo para el diagnóstico de IPE, sino también para monitorizar la respuesta al tratamiento PERT, ya que los resultados del test se modifican de manera sensible tras el inicio de dicha intervención (80),(86). Su carácter no invasivo, su relativa simplicidad técnica y la posibilidad de repetirla con fines de seguimiento terapéutico la convierten en una opción atractiva frente a otras pruebas más complejas o invasivas. Sin embargo, su implementación en la práctica clínica presenta importantes limitaciones: la sensibilidad es baja para detectar EPI leve, lo cual restringe su valor diagnóstico en fases tempranas de la enfermedad, además su especificidad es reducida, ya que puede arrojar resultados alterados en casos de malabsorción de grasa no pancreática (como enfermedad celíaca o sobrecrecimiento bacteriano), así como en hepatopatías o enfermedades pulmonares que alteran el metabolismo o la excreción del $^{13}\text{CO}_2$ (80),(84). Adicionalmente, la prueba requiere instrumentación especializada para la recolección y análisis del aire espirado, lo que conlleva un alto consumo de tiempo y recursos, y limita su disponibilidad a centros de referencia con capacidad técnica específica. En el adulto mayor, estas exigencias logísticas se suman a limitaciones funcionales propias de la edad, como la menor tolerancia a protocolos repetidos, la presencia de enfermedades respiratorias crónicas que pueden interferir en la interpretación del $^{13}\text{CO}_2$ exhalado, y la dificultad para mantener la cooperación en pruebas prolongadas, lo que restringe aún más su aplicabilidad en la práctica geriátrica. De hecho, esta prueba no se encuentra aprobada para su uso clínico rutinario en Estados Unidos, y su disponibilidad global continúa siendo escasa (80),(86). A pesar de estas barreras, el ^{13}C -MTG-BT ofrece una alternativa útil en contextos seleccionados donde se busca una evaluación funcional del páncreas de forma menos invasiva, especialmente cuando se requiere valorar el impacto clínico de la PERT a lo largo del tiempo(84).

7.5.3 Coeficiente de absorción de grasas

El CFA representa, hasta la actualidad, el estándar de referencia para la evaluación cuantitativa de la esteatorrea y

la absorción lipídica intestinal, tanto en contextos diagnósticos como en investigación clínica. Su fundamento fisiológico radica en la comparación entre la cantidad de grasa ingerida y la excretada en heces, lo que permite determinar el porcentaje de grasa verdaderamente absorbido por el organismo. Para ello, el paciente debe seguir una dieta controlada que incluya 100 gramos de grasa por día durante al menos cinco días, con recolección completa de las heces durante las últimas 72 horas. Un CFA normal se sitúa en torno al 93%, y se define esteatorrea como una excreción de ≥ 7 gramos de grasa en 24 horas bajo estas condiciones estandarizadas (80).

Esta prueba ofrece una medición directa y cuantitativa de la función digestiva relacionada con la absorción lipídica, siendo especialmente útil en pacientes con IPE y se considera fundamental en ensayos clínicos que evalúan la eficacia de la terapia de PERT. De hecho, el CFA es actualmente la única prueba aceptada tanto por la FDA como por la Agencia Europea de Medicamentos para la aprobación y monitoreo de la PERT en contextos de investigación, lo que subraya su estatus como *gold standard* en la evaluación de la eficacia terapéutica (80),(86).

No obstante, a pesar de su precisión y validación, su uso en la práctica clínica cotidiana es muy limitado debido a factores tanto logísticos como humanos. La necesidad de mantener una dieta estrictamente controlada durante varios días, la incomodidad y el estigma social que implica recolectar heces en casa durante tres días consecutivos, y el riesgo de errores en la recolección o en el registro dietético, conducen a una baja adherencia por parte de los pacientes. En la población geriátrica, estas limitaciones se tornan más evidentes, ya que la fragilidad, las comorbilidades y los déficits cognitivos o funcionales pueden entorpecer la adherencia a protocolos tan demandantes, haciendo que la aplicabilidad del CFA sea aún menos factible en este grupo etario. Esto no solo compromete la calidad del resultado, sino que también limita la viabilidad de esta prueba en poblaciones frágiles o ambulatorias (80),(86).

Además, aunque el CFA es eficaz para detectar malabsorción de grasas, no permite distinguir entre sus diferentes etiologías. Es decir, no es específico para insuficiencia pancreática, ya que puede arrojar resultados anormales en otras condiciones como enfermedad celíaca, sobrecrecimiento bacteriano, enfermedad inflamatoria intestinal o patologías hepatobiliares con colestasis significativa(84). Este aspecto limita su utilidad como herramienta de diagnóstico etiológico y refuerza la necesidad de una correcta interpretación clínica dentro de un enfoque integral que considere antecedentes, comorbilidades, hallazgos por imágenes y otras pruebas funcionales.

Debido a estos desafíos, el CFA suele reservarse para contextos muy específicos: estudios clínicos donde se requiera una evaluación rigurosa de la eficacia terapéutica, pacientes con síntomas persistentes y pruebas indirectas inconcluyentes o casos en los que se desee objetivar la severidad de la malabsorción de grasa para tomar decisiones terapéuticas estructuradas. Por tanto, aunque no es una herramienta de uso rutinario en entornos clínicos generales, sigue desempeñando un papel fundamental en contextos donde la precisión diagnóstica y la cuantificación objetiva son prioritarias (80),(84),(86).

El examen microscópico de heces con tinción de Sudan constituye una alternativa práctica al CFA y representa la prueba de tamizaje más sensible y específica para la detección de malabsorción de grasa. Este método, basado en la visualización directa de gotículas lipídicas mediante la adición de Sudan III en medio etanólico y ácido acético glacial, alcanza una sensibilidad del 100% y especificidad del 96% en comparación con la cuantificación fecal de 72 horas. La observación de más de 100 glóbulos de grasa mayores de 6 μm por campo de alto poder ($\times 430$) indica incremento patológico en la excreción de grasa fecal. La correlación entre el número de glóbulos y la grasa fecal cuantitativa permite una estimación semicuantitativa del grado de esteatorrea. Por su simplicidad, rapidez y bajo costo, esta

prueba sigue siendo el método de elección para el cribado inicial de malabsorción lipídica, reservándose las pruebas cuantitativas o enzimáticas para la confirmación diagnóstica o caracterización etiológica(91).

7.5.4 Pruebas directas de función pancreática

Las pruebas directas de función pancreática representan el estándar más sensible y fisiológicamente preciso para detectar IPE , ya que permiten una evaluación funcional directa de la secreción pancreática, tanto en su componente ductal (bicarbonato) como acinar (enzimas), tras la estimulación con secreta-gogos como la secretina y la colecistoquinina.(1). A través de la recolección del contenido duodenal, estas pruebas posibilitan identificar alteraciones incluso en fases leves o subclínicas, lo que resulta particularmente útil en enfermedades de evolución insidiosa como la pancreatitis crónica precoz (86). La técnica convencional, basada en la colocación de un tubo de doble lumen bajo fluoroscopia y la posterior infusión intravenosa de secretina, permite recolectar aspirados duodenales seriados en intervalos de hasta 60 minutos, siendo indicativo de IPE un nivel de bicarbonato consistentemente inferior a 80 mEq/L, con cifras bajo 50 mEq/L asociadas a disfunción severa (80). No obstante, su precisión puede verse comprometida por recolección incompleta del jugo duodenal, pérdidas intestinales o aspiración ineficiente de contenido gástrico, factores que reducen su aplicabilidad en contextos no controlados. La prueba endoscópica de función pancreática que permite medir la concentración de bicarbonato tras estimulación con secretina bajo sedación, ha emergido como una alternativa más tolerable, con sensibilidad superior al 85% y utilidad particular en casos con imágenes pancreáticas indeterminadas (80),(86). Asimismo, la recolección intraductal de secreciones durante una CPRE añade la ventaja de evaluar simultáneamente la anatomía ductal, aunque con riesgos inherentes como pancreatitis post-CPRE (80). A pesar de su robustez diagnóstica, estas pruebas continúan limitadas a centros altamente especializados, dada su complejidad, duración que puede alcanzar hasta seis horas, costos elevados y ausencia de protocolos estandarizados (81),(84). En el adulto mayor, estas limitaciones se intensifican: la necesidad de procedimientos prolongados y técnicamente demandantes puede entrar en conflicto con la fragilidad, la multimorbilidad y el mayor riesgo de complicaciones asociadas a la sedación o a intervenciones invasivas, lo que condiciona tanto la factibilidad como la relación riesgo-beneficio de su aplicación en este grupo etario. En conjunto, aunque estas pruebas ofrecen una ventana directa al desempeño funcional del páncreas, su uso en la práctica clínica diaria está restringido, reservándose principalmente para casos complejos o diagnósticamente ambiguos, donde los métodos indirectos no aportan claridad.

7.6 Tratamiento

El tratamiento de la IPE requiere un enfoque integral, individualizado y dinámico, que combine la terapia PERT con intervenciones nutricionales y el manejo de causas concomitantes de malabsorción. Esta estrategia debe guiarse por la evolución clínica y bioquímica del paciente, adaptando las dosis y medidas complementarias en función de la respuesta terapéutica (80). La EPI afecta principalmente la digestión y absorción de grasas y vitaminas liposolubles (A, D, E y K), lo que conlleva consecuencias clínicas relevantes como esteatorrea, pérdida de peso, desnutrición, enfermedad ósea metabólica y deficiencias de micronutrientes (81).

Al inicio de la PERT, se recomienda realizar una valoración nutricional integral que incluya peso corporal, índice de masa corporal , hemograma, perfil bioquímico, tiempo de protrombina y determinación de parámetros específicos como albúmina, prealbúmina, caroteno y niveles séricos de vitaminas liposolubles (81).En la población geriátrica, esta evaluación debe ampliarse con la valoración de la masa y fuerza muscular, el estado funcional y la detección de

síndromes geriátricos, dado que la malnutrición en este grupo no solo compromete la supervivencia, sino también la independencia. El abordaje terapéutico debe contemplar, además, el cese del tabaquismo y del consumo de alcohol, la educación nutricional con el apoyo de un dietista clínico, y un seguimiento sistemático que permita monitorizar la eficacia de la PERT y prevenir complicaciones a largo plazo. Los objetivos del tratamiento son claros: normalizar la digestión, aliviar los síntomas, prevenir las complicaciones nutricionales y óseas, y mantener una adecuada calidad de vida (81).

En determinados casos, la adición de inhibidores de la bomba de protones puede mejorar la eficacia de la PERT, al reducir la acidez gástrica y favorecer así la liberación y actividad de las enzimas pancreáticas en el intestino delgado (88). Por otro lado, el creciente conocimiento sobre el rol de la microbiota intestinal y su interacción con la absorción de lípidos ha abierto nuevas posibilidades terapéuticas. Se están desarrollando estrategias emergentes como la suplementación con ácidos biliares, el uso de probióticos y prebióticos, y agentes moduladores de la barrera intestinal, especialmente en pacientes con síntomas persistentes a pesar del tratamiento convencional. La evidencia experimental sugiere que determinados perfiles de disbiosis intestinal se asocian con peor respuesta clínica, lo que plantea un cambio de paradigma: integrar estas terapias como parte del abordaje de primera línea y no relegarlas únicamente a los casos refractarios(84).

7.6.1 Terapia de reemplazo enzimático pancreático

La PERT constituye el pilar fundamental en el tratamiento de la IPE. Desde el punto de vista fisiopatológico, se sabe que el páncreas sano produce aproximadamente 900.000 unidades de lipasa por comida, y que basta con suplir un 10% de esta cantidad para lograr una digestión adecuada de grasas, lo que ha fundamentado las recomendaciones de iniciar el tratamiento con dosis de 40.000–50.000 unidades de lipasa por comida y la mitad con los refrigerios (80),(82) (84),(86). La lipasa es sin duda, la enzima más crítica, tanto por su rol digestivo como por su susceptibilidad a la inactivación por ácido gástrico, motivo por el cual las formulaciones actuales utilizan microesferas o mini-microesferas entéricas de ≤ 2 mm, cuyo recubrimiento permite resistir el ambiente gástrico ácido y liberar su contenido en el duodeno a pH >6 . Esta tecnología permite una sincronización más fisiológica con el vaciamiento gástrico y la mezcla con el bolo alimenticio, favoreciendo la eficacia del tratamiento (80)(86)(88).

Numerosos ensayos clínicos y estudios observacionales han demostrado que la PERT mejora de manera significativa el CFA, normaliza parámetros nutricionales como la albúmina y las vitaminas liposolubles, disminuye la esteatorrea, mejora la consistencia de las heces, reduce el meteorismo y promueve la ganancia de peso (81),(82)(86),(92). En pacientes con pancreatitis crónica o cáncer pancreático en quienes la IPE es altamente prevalente, aunque frecuentemente subdiagnosticada, la PERT se asocia con mejoras relevantes en la calidad de vida y, en muchos estudios, con un incremento en la supervivencia global, incluso en aquellos que no recibieron cirugía ni quimioterapia (81),(82),(86),(92). En adultos mayores, estas ventajas adquieren una relevancia aún mayor: la corrección de la malabsorción y la mejora del estado nutricional impactan directamente en la preservación de la masa muscular, la reducción del riesgo de caídas y el mantenimiento de la independencia funcional, elementos esenciales para sostener la autonomía y calidad de vida en la vejez. Por ello, las guías clínicas recomiendan su uso sistemático, especialmente tras cirugía pancreática o en presencia de pérdida de peso, sarcopenia, deficiencias vitamínicas o síntomas sugestivos de malabsorción (82),(84),(86).

A pesar de su potencial terapéutico, la respuesta a la PERT puede ser limitada en algunos casos, lo que exige una revisión detallada de la adherencia, la adecuada administración junto con los alimentos y la posibilidad de inactivación ácida de la lipasa. En tales escenarios, se recomienda asociar un IBP, como omeprazol 20 mg cada 12 horas, para

optimizar el pH duodenal y facilitar la liberación de enzimas (86),(88),(92). Si los síntomas persisten, debe descartarse la coexistencia de otras causas de malabsorción, como SIBO, enfermedad celíaca, giardiasis, colestasis o neoplasias ocultas (80),(86),(87),(88),(92). En la población geriátrica, esta evaluación adquiere un matiz particular, pues la polifarmacia incrementa la probabilidad de interacciones medicamentosas, y la presencia de comorbilidades crónicas puede enmascarar síntomas digestivos, dificultando la valoración precisa de la eficacia terapéutica.

En el contexto clínico real, se observa con preocupación que, a pesar de la sólida evidencia disponible, la implementación de la PERT sigue siendo insuficiente: estudios europeos y norteamericanos han mostrado que menos del 30% de los pacientes con pancreatitis crónica o cáncer pancreático reciben PERT, y que en la mayoría de los casos la dosificación es subóptima, con persistencia de síntomas y deterioro nutricional (81),(82),(84). Esto puede atribuirse a múltiples factores, incluyendo la escasa conciencia sobre la IPE, la falta de formación médica sobre el manejo nutricional, la ausencia de protocolos estandarizados, el elevado costo de la terapia y las barreras de acceso impuestas por sistemas de salud o seguros médicos (82),(87). En geriatría, a estas limitaciones se añaden obstáculos adicionales como la menor capacidad de costear tratamientos prolongados, la dependencia de cuidadores para la correcta administración y el riesgo de infra dosificación por dificultades en la comprensión o adherencia terapéutica.

En cuanto a las formulaciones, todas las disponibles actualmente son de origen porcino. Aunque se han desarrollado enzimas recombinantes o derivadas de microorganismos, ninguna ha superado con éxito los ensayos clínicos de fase avanzada. No obstante, el uso de estas formulaciones ha sido aceptado por líderes religiosos de comunidades judías y musulmanas en el contexto de enfermedad, lo cual facilita su indicación ética en poblaciones con restricciones religiosas específicas (92).

Desde el punto de vista práctico, la evaluación de la eficacia de la PERT debe realizarse en función de la mejoría de síntomas digestivos, la normalización del estado nutricional, los parámetros bioquímicos (albúmina, vitaminas A, D, E, K, B12), el control de peso y la recuperación funcional. Se recomienda una evaluación clínica y nutricional periódica al menos anual para detectar deficiencias persistentes, ajustar dosis y promover la suplementación de micronutrientes solo cuando existan deficiencias documentadas (84),(86). En el adulto mayor, este seguimiento debe ser más estrecho, ya que la vulnerabilidad metabólica y la menor reserva fisiológica hacen que la descompensación nutricional ocurra de manera más rápida y con consecuencias clínicas más graves, como el deterioro cognitivo, la pérdida funcional y el aumento de la mortalidad.

En conclusión, la PERT representa una herramienta terapéutica esencial, segura y efectiva, cuyo impacto va más allá del control sintomático, alcanzando mejoras en la calidad de vida, el estado nutricional e incluso la supervivencia en pacientes con PEI (81),(82),(86),(92). En geriatría, su implementación adecuada constituye un pilar en la prevención de sarcopenia, fragilidad y discapacidad, con un efecto directo en la preservación de la autonomía y el pronóstico vital.

7.6.2 Terapia nutricional

La terapia nutricional constituye un componente esencial e inseparable del tratamiento integral de la EPI, complementando la administración de PERT con el objetivo de prevenir, identificar y corregir la malnutrición, una condición altamente prevalente en esta población (86). En el adulto mayor, este abordaje adquiere especial relevancia, ya que la malnutrición suele coexistir con sarcopenia, fragilidad y múltiples comorbilidades, lo que potencia el impacto clínico y funcional de la EPI y acelera la pérdida de independencia.

Desde el punto de vista dietético, en pacientes con IPE se recomienda mantener una alimentación lo más cercana posible a la normalidad, evitando restricciones severas, particularmente en lo referente al contenido de grasas y fibra. Aunque históricamente se ha indicado una dieta pobre en lípidos para reducir la esteatorrea, esta práctica se considera hoy contraproducente, ya que la restricción de grasas puede disminuir la estimulación de la secreción pancreática endógena, favorecer la inactivación intraluminal de la lipasa y reducir la eficacia de la terapia de reemplazo enzimático pancreático. Además, si bien la reducción lipídica puede mejorar transitoriamente los síntomas, a largo plazo se asocia con consecuencias nutricionales negativas, como pérdida de peso, deficiencias de vitaminas liposolubles (A, D, E y K) y deterioro del estado nutricional global del paciente (81). En geriatría, estas deficiencias se relacionan de manera directa con mayor riesgo de caídas, deterioro óseo, disfunción inmunológica y compromiso cognitivo, lo que hace aún más crítico evitar restricciones dietéticas innecesarias.

Para mejorar la tolerancia digestiva y la eficacia terapéutica, se aconseja fraccionar la alimentación en comidas pequeñas, frecuentes y con alta densidad energética, una estrategia que ha demostrado ser mejor tolerada en pacientes con secreción pancreática reducida (86),(88). En aquellos pacientes con mayores demandas nutricionales, como ocurre en el contexto del cáncer pancreático, puede ser necesario complementar la dieta con suplementos nutricionales orales, especialmente cuando la ingesta espontánea no logra cubrir los requerimientos calóricos y proteicos diarios, aun con intervención dietética estructurada (86),(88). En el adulto mayor con IPE, la indicación de suplementos debe considerarse tempranamente, ya que este grupo presenta menor reserva metabólica y mayor vulnerabilidad a la pérdida de masa muscular y funcionalidad, lo que condiciona tanto la supervivencia como la calidad de vida.

8. Enfermedad celíaca

8.1 Introducción

La enfermedad celíaca (CD) es un trastorno crónico, autoinmune e inmunomediado, que se desarrolla en individuos genéticamente predispuestos tras la exposición al gluten, una proteína presente en trigo, cebada y centeno (93). Se caracteriza por la generación de anticuerpos específicos, como los dirigidos contra la transglutaminasa tisular y la endomisio, así como por la presencia de atrofia vellosa en la mucosa intestinal, lo que conduce a malabsorción de nutrientes. La adopción de una dieta estricta libre de gluten resulta en mejoría clínica e histológica, lo que confirma su naturaleza dependiente de la exposición dietética (93)(94).

La prevalencia en la población general se estima entre 0,5% y 2%, con un promedio cercano al 1%, lo que la convierte en una de las enfermedades relacionadas con la alimentación más comunes y de curso crónico a nivel mundial (94),(95). Aunque inicialmente considerada un trastorno pediátrico, en la actualidad se diagnostica con frecuencia en adultos e incluso en personas mayores, un grupo en el que emergen consideraciones clínicas particulares (96)

Desde el punto de vista fisiopatológico, la enfermedad celíaca se origina en una compleja respuesta inmune que involucra tanto mecanismos adaptativos como innatos frente a péptidos derivados del gluten. Estos procesos inmunológicos no solo producen daño intestinal característico, sino que también explican la naturaleza sistémica de la enfermedad, la cual puede manifestarse con una amplia gama de síntomas gastrointestinales clásicos, formas no clásicas con manifestaciones extraintestinales, o incluso mantenerse en presentaciones subclínicas (94),(95).

La variabilidad en la expresión clínica supone un desafío diagnóstico importante, contribuyendo a que la enfermedad esté ampliamente subdiagnosticada (95). En la práctica, el diagnóstico requiere la combinación de serología positiva (anticuerpos IgA anti-transglutaminasa 2 y anti-endomisio) y la confirmación de atrofia vellosa en biopsia de intestino delgado durante una dieta con gluten (94),(95). La enfermedad se asocia, además, a complicaciones relevantes como la osteoporosis y el linfoma intestinal(94).

Actualmente, el único tratamiento eficaz consiste en una dieta estricta y de por vida libre de gluten. Sin embargo, esta intervención conlleva una elevada carga psicosocial, debido a lo restrictivo de la dieta y a la dificultad de evitar por completo la exposición al gluten en la vida cotidiana. Por esta razón, la investigación en nuevas alternativas terapéuticas farmacológicas se encuentra en constante expansión, al tiempo que la optimización del diagnóstico y la atención requiere un esfuerzo continuo en educación tanto de pacientes como de profesionales de la salud (94),(95).

8.2 Epidemiología

La CD es una enteropatía inmunomediada inducida por el gluten en personas genéticamente predispuestas, cuya comprensión ha evolucionado radicalmente en las últimas décadas. Tradicionalmente considerada una patología infrecuente y limitada a la infancia, hoy se reconoce como una enfermedad con distribución global y una de las afecciones autoinmunes más prevalentes a nivel mundial, con una prevalencia serológica estimada de 1.4% y una confirmada por biopsia cercana al 0.7%, aunque estudios poblacionales reportan cifras variables entre 0.5% y 2%, e incluso mayores en ciertos grupos étnicos y geográficos (93),(94),(95),(97). Esta discrepancia refleja tanto limitaciones metodológicas incluyendo falsos positivos en pruebas serológicas o falta de biopsia en individuos seropositivos como barreras estructurales para el diagnóstico en diversos contextos.

A pesar de los avances diagnósticos, el subdiagnóstico continúa siendo una barrera importante en la atención de la CD. Modelos epidemiológicos como el "iceberg celiaco" ilustran esta realidad, al estimar que por cada caso clínicamente diagnosticado, podrían existir entre cinco y diez individuos no diagnosticados, muchos de ellos asintomáticos o con manifestaciones atípicas (93),(95),(97). Este rezago en la detección se explica, en parte, por la persistencia de síntomas pauci-sintomáticos o extradigestivos, como anemia, osteoporosis, fatiga o alteraciones hepáticas inexplicadas, así como por la tendencia a atribuir síntomas inespecíficos particularmente en adultos mayores al envejecimiento fisiológico (93),(97),(98),(96).

La situación es especialmente crítica en los adultos mayores. Hoy se reconoce que hasta un 25% de los diagnósticos ocurren en personas mayores de 60 años, y que entre el 13% y 34% de los nuevos casos identificados en cohortes recientes corresponden a adultos mayores. Este hallazgo no solo cuestiona la noción tradicional de la EC como patología infantil, sino que también plantea interrogantes sobre su fisiopatología en la vejez. Datos emergentes indican que no todos los casos en adultos mayores corresponden a diagnósticos tardíos de una enfermedad de larga evolución, también existen formas de aparición genuina en la senectud, posiblemente desencadenadas por infecciones entéricas, disbiosis intestinal, inmunosenescencia o la coexistencia de otras enfermedades autoinmunes propias del envejecimiento (98),(96),(99). Además, la conciencia creciente sobre la salud en este grupo etario, junto con el aumento en la esperanza de vida, ha permitido que más personas lleguen a edades avanzadas con posibilidad de desarrollar síntomas o complicaciones, promoviendo su detección (99). No obstante, persisten desafíos, como la tendencia a evitar biopsias si la mucosa parece normal endoscópicamente, o el impacto del uso indiscriminado de dietas libres de gluten sin evaluación médica previa, que pueden enmascarar casos verdaderos al inducir la negativización serológica (93),(95).

Por otro lado, se han observado variaciones en la distribución por sexo: la CD es más frecuente en mujeres, con una relación mujer: hombre de aproximadamente 2:1 en adultos, aunque esta diferencia se reduce con la edad, alcanzando una relación de 1.4:1 en mayores de 60 años. Esta modificación podría explicarse por cambios hormonales, interacción de la microbiota con el sistema inmunológico, o por una mayor tendencia de las mujeres jóvenes a consultar por síntomas digestivos. En edades avanzadas, el patrón se homogeniza posiblemente debido a una exposición acumulativa al gluten y a un sistema inmune envejecido con menor diferencia sexual en la respuesta inflamatoria (99). En suma, la EC representa una enfermedad de gran prevalencia y complejidad, cuyo abordaje diagnóstico debe adaptarse a una población cada vez más diversa y envejecida, integrando una sospecha clínica amplia, herramientas diagnósticas precisas y estrategias de tamizaje dirigidas, especialmente en adultos mayores que pueden cursar con manifestaciones no clásicas o silentes.

8.3 Fisiopatología

La CD es una enteropatía inmunomediada compleja que constituye un paradigma del modelo contemporáneo de autoinmunidad inducida por antígenos dietéticos, en el que confluyen de manera inseparable factores genéticos específicos, un desencadenante ambiental exógeno bien definido el gluten y una red de factores inmunológicos, epiteliales, infecciosos y microbiológicos que modulan la respuesta inmunitaria en individuos genéticamente susceptibles. Su fisiopatología sigue un proceso secuencial y multifásico, con activación sinérgica de los sistemas inmune innato y adaptativo en el intestino delgado, donde la exposición persistente al gluten desencadena inflamación crónica, remodelado mucoso y disfunción epitelial. Desde el punto de vista genético, más del 95 % de los pacientes expresan los haplotipos HLA-DQ2.5 (DQA105:01 y DQB102:01) o HLA-DQ8 (DQA103 y DQB103:02), codificados en el cromosoma 6, indispensables para la presentación de péptidos de gluten deamidado a linfocitos T CD4⁺ en la lámina propia intestinal. Sin embargo, dado que estos alelos están presentes en hasta un 40 % de la

población general sin desarrollar la enfermedad, se reconoce su baja penetrancia y la necesidad de otros factores desencadenantes (93),(94),(95),(97).

El gluten es una mezcla de proteínas vegetales presente en cereales como trigo (gliadinas y gluteninas), cebada (secalinas) y centeno (hordeínas). Estas proteínas poseen una alta proporción de residuos de prolina y glutamina, lo que las hace resistentes a la digestión por enzimas gástricas, pancreáticas e intestinales. Como consecuencia, se generan péptidos parcialmente hidrolizados con un alto potencial inmunogénico, capaces de activar respuestas inmunes en individuos predispuestos. Dichos péptidos atraviesan la barrera epitelial intestinal, cuya permeabilidad puede estar aumentada desde fases preclínicas por disrupción de uniones estrechas mediada por zonulina, estrés oxidativo, infecciones o inflamación basal. Una vez en la lámina propia, son deaminados por la transglutaminasa tisular tipo 2 (TG2), lo que incrementa su afinidad por HLA-DQ2/DQ8 y facilita su presentación por células dendríticas a linfocitos T CD4⁺ específicos del gluten, que secretan citocinas proinflamatorias como IFN- γ , IL-21 y TNF- α , perpetuando la inflamación adaptativa (95),(97),(98).

En este contexto, la barrera epitelial intestinal no actúa como un simple muro pasivo, sino como un componente dinámico que regula el intercambio entre el lumen y el sistema inmunitario subyacente. Su eficacia depende de la integridad de las uniones estrechas entre enterocitos, cuya disrupción constituye un paso crítico en la patogenia de la CD. Diversos factores incluyendo infecciones virales (*reovirus*, *rotavirus*, *norovirus*), bacterianas (*Campylobacter jejuni*), uso temprano de antibióticos, parto por cesárea electiva y administración prolongada de IBP, pueden alterar la expresión y organización de proteínas esenciales como claudinas y occludinas, incrementando la permeabilidad intestinal. Esta pérdida de integridad facilita la translocación de péptidos inmunogénicos derivados del gluten hacia la lámina propia, donde se inicia y perpetúa la respuesta inmune adaptativa característica de la enfermedad (93),(95),(97).

Asimismo, alteraciones en la composición y función de la microbiota intestinal pueden amplificar estos mecanismos patogénicos. Ciertas bacterias poseen la capacidad de degradar parcialmente el gluten y generar péptidos con mimetismo molecular respecto a la gliadina, capaces de activar linfocitos T CD4⁺ específicos del gluten. Estudios metagenómicos han evidenciado que, incluso en fases presintomáticas, los pacientes con EC presentan un microbioma enriquecido en genes bacterianos asociados a virulencia, translocación y evasión inmunológica. Este perfil disbiótico no solo favorece la persistencia de péptidos antigénicos en la mucosa intestinal, sino que también contribuye a la pérdida de tolerancia inmunológica oral al gluten y a la perpetuación de la inflamación crónica característica de la enfermedad (93),(95),(97).

Estos hallazgos se suman al fenómeno epidemiológico del aumento sostenido en la prevalencia de CD en países occidentales durante las últimas décadas, sin cambios significativos en la frecuencia de haplotipos HLA ni en el contenido de gluten en la dieta, lo que refuerza el protagonismo de factores ambientales en su patogenia (93),(97). La coexistencia frecuente de CD con otras enfermedades autoinmunes se explica no solo por el trasfondo genético compartido, sino también por mecanismos inmunopatológicos comunes como la disrupción de la tolerancia inmunológica, la sobreproducción de IL-15, el aumento de permeabilidad intestinal y la disbiosis microbiana crónica (98).

En conjunto, la enfermedad celíaca debe entenderse como una condición multifactorial, en la que la predisposición genética establece la base, pero su expresión clínica depende de una interacción dinámica y a menudo precoz entre factores dietéticos, infecciosos, inmunitarios y ambientales. Esta visión integradora no solo permite refinar las estrategias diagnósticas, sino que abre la puerta a intervenciones terapéuticas emergentes más allá de la dieta libre

de gluten, incluyendo terapias dirigidas a IL-15, enzimas degradadoras de gluten, vacunas tolero-génicas y estrategias de manipulación del microbioma, que podrían cambiar el paradigma del tratamiento en un futuro cercano. (93),(94),(95),(97),(98).

8.4 Clínica

La CD ha dejado de ser concebida exclusivamente como un trastorno pediátrico de malabsorción para convertirse en un verdadero “camaleón clínico”, caracterizado por una gran heterogeneidad fenotípica que se manifiesta con síntomas digestivos y extradigestivos, muchas veces sutiles, especialmente en adultos mayores. Este cambio ha sido impulsado por el desarrollo de pruebas serológicas desde la década de 1990, las cuales permitieron ampliar el espectro clínico reconocido. Antes de 1993, alrededor del 73% de los diagnósticos se realizaban en el contexto de diarrea crónica con signos de malabsorción, tras la generalización del tamizaje serológico, esa cifra descendió al 43%, revelando una gama mucho más amplia de presentaciones clínicas (93). En la actualidad, se estima que solo entre el 25 y 30% de los pacientes presentan el fenotipo clásico, y menos del 50% reportan diarrea como síntoma inicial (97),(96). Esta transformación ha llevado a proponer clasificaciones clínicas más adaptadas a la diversidad real de la enfermedad, siendo la más aceptada la clasificación de Oslo (2011), que distingue cinco formas principales: clásica (con síntomas digestivos de malabsorción como diarrea crónica, esteatorrea, pérdida de peso y distensión abdominal), no clásica (predominio de manifestaciones extradigestivas como anemia, fatiga, hipertransaminasemia, osteoporosis, cefaleas, neuropatía periférica o aftas orales), subclínica (pacientes asintomáticos en quienes se detecta EC mediante tamizaje), potencial (serología positiva con biopsia intestinal normal) y refractaria (síntomas persistentes y atrofia vellosa a pesar de dieta estricta libre de gluten) (97). En la práctica clínica, no obstante, se ha propuesto una agrupación más funcional entre manifestaciones intestinales y extraintestinales, que refleja mejor la experiencia diagnóstica cotidiana, especialmente en poblaciones geriátricas.

En adultos mayores, la CD tiende a presentarse de forma atípica, con síntomas oligosintomáticos, sutiles o incluso ausentes. Las formas no clásicas y subclínicas predominan en este grupo etario, lo cual dificulta enormemente el reconocimiento clínico oportuno. Lejos del perfil tradicional de diarrea, esteatorrea y malabsorción manifiesta, lo que se observa con mayor frecuencia son manifestaciones extraintestinales que muchas veces se confunden con condiciones propias del envejecimiento o patologías crónicas coexistentes (93),(94),(98),(96). Entre los hallazgos más comunes en adultos mayores se encuentran la anemia ferropénica o megaloblástica (presente hasta en el 80% de los casos), osteopenia u osteoporosis (con prevalencias cercanas al 70%), hipovitaminosis De hipoalbuminemia, alteraciones que con frecuencia se atribuyen a comorbilidades o al estado funcional del paciente, sin considerarse la posibilidad de un trastorno inmunomediado subyacente como la CD (93). Otras formas de presentación incluyen hipertransaminasemia persistente, dermatitis herpetiforme (hasta un 25%), síntomas neurológicos como neuropatía periférica o ataxia cerebelosa, síntomas psiquiátricos, o cardiomiopatía idiopática. La coexistencia con enfermedades autoinmunes como tiroiditis de Hashimoto, síndrome de Sjögren o diabetes tipo 1 es también más frecuente en este grupo, lo cual justifica el tamizaje serológico en presencia de estas condiciones, incluso en ausencia de síntomas digestivos (93),(94),(95),(98).

El retraso diagnóstico en geriatría puede ser significativo, muchos pacientes permanecen años con síntomas vagos como fatiga, astenia, pérdida de apetito, dolor abdominal leve, diarrea o estreñimiento, que son malinterpretados como parte del envejecimiento fisiológico. Esta situación se agrava por la adaptación progresiva a síntomas crónicos, la baja percepción del deterioro funcional y la escasa sospecha clínica entre los profesionales de salud. Estudios muestran que el tiempo promedio desde el inicio de síntomas hasta el diagnóstico puede superar los 10 años en países desarrollados, y alcanzar incluso 28 años en adultos mayores, con reportes de pacientes que permanecieron

sin diagnóstico por más de cinco décadas (93),(99). Además, la omisión de biopsias duodenales cuando la mucosa parece normal en la endoscopia es una práctica frecuente y peligrosa, ya que la CD puede cursar con mucosa macroscópicamente sana y daño histológico profundo(93).

Por tanto, reconocer las formas atípicas y subclínicas de la CD en adultos mayores es esencial para evitar complicaciones como crisis celíaca, fracturas, deterioro funcional y linfoma intestinal. Dada la elevada frecuencia de afectación sistémica hepática, neurológica, dermatológica, hematológica, osteometabólica y la fuerte asociación con otras enfermedades autoinmunes, se recomienda mantener un umbral diagnóstico bajo y considerar activamente la EC en el abordaje de adultos mayores con síntomas persistentes o hallazgos de laboratorio inexplicados. Aunque el tamizaje universal en individuos asintomáticos aún genera debate, múltiples sociedades científicas como la ACG apoyan el cribado selectivo en poblaciones de riesgo, incluyendo familiares de primer grado, portadores de enfermedades autoinmunes y pacientes geriátricos con manifestaciones inespecíficas (93),(94),(97).

8.5 Diagnóstico

El CD se fundamenta en un enfoque multidimensional e integrador, que combina datos clínicos, serológicos, histológicos y genéticos, y cuyo objetivo no es solamente establecer la enfermedad, sino también evitar el sobrediagnóstico o el inicio injustificado de una dieta libre de gluten que conlleva riesgos nutricionales, sociales y psicológicos. En adultos, la confirmación histológica mediante biopsia duodenal continúa siendo el pilar diagnóstico, debido a la posibilidad de falsos positivos serológicos, seronegatividad o coexistencia de condiciones clínicas que comparten hallazgos serológicos similares. La obtención de muestras debe realizarse mientras el paciente se encuentra en exposición activa al gluten, preferiblemente durante al menos seis semanas previas al procedimiento, para evitar falsos negativos. La calidad técnica del procedimiento y la adecuada orientación histológica del tejido son esenciales para una interpretación válida (97).

Un marco diagnóstico complementario que ha ganado aceptación es la "regla de 4 de 5", la cual considera cinco criterios: síntomas clínicos compatibles, serología positiva, presencia de haplotipos HLA-DQ2 o DQ8, daño histológico en la biopsia y mejoría clínica tras el inicio de la dieta libre de gluten. Si al menos cuatro de estos cinco criterios se cumplen, el diagnóstico de CD puede establecerse con alta probabilidad. Esta regla también permite clasificar subtipos especiales según el criterio ausente: CD seronegativa (falta de serología positiva), potencial (ausencia de daño mucoso), no clásica (falta de síntomas digestivos) o no responsiva (ausencia de mejoría clínica pese a dieta). La valoración diagnóstica debe contextualizarse dentro de un modelo de probabilidad pretest, valorando factores de riesgo, condiciones asociadas y sintomatología compatible (97).

En este proceso diagnóstico, ciertos hallazgos bioquímicos y hematológicos pueden representar las primeras pistas clínicas, particularmente en formas subclínicas, extraintestinales o atípicas. Entre ellos, destaca la anemia por deficiencia de hierro, típicamente microcítica e hipocrómica como una de las manifestaciones más comunes y frecuentes causas de tamizaje serológico en CD. También pueden observarse anemias normocíticas o macrocíticas asociadas a deficiencia de folato o vitamina B12, lo cual refleja un compromiso más amplio de la mucosa intestinal o la coexistencia de gastritis atrófica autoinmune. Asimismo, alteraciones como hipocalcemia, deficiencia de vitamina D, elevación de fosfatasa alcalina y disminución de la densidad ósea tanto de osteopenia u osteoporosis se observan con frecuencia, siendo esta última reportada en hasta un 70% de los casos al momento del diagnóstico (97).

En el perfil hepático, hasta un 40–50% de los pacientes no tratados presentan elevación leve y transitoria de transaminasas, fenómeno conocido como "hepatitis celíaca" o "hipertransaminasemia criptogénica", que suele

resolverse espontáneamente tras seis a doce meses de dieta sin gluten (97). Esta alteración podría explicarse por una disfunción de la barrera intestinal con aumento de la permeabilidad, permitiendo el paso de antígenos alimentarios o bacterianos hacia la circulación portal y desencadenando una respuesta inflamatoria hepática. Un hallazgo clínico de especial relevancia en pacientes con CD moderada a severa o refractaria es el hipoesplenismo funcional. En conjunto, el diagnóstico de la enfermedad celíaca debe sustentarse en un abordaje clínico-epidemiológico bien contextualizado, apoyado en herramientas diagnósticas validadas y con una interpretación prudente de resultados serológicos, histológicos y genéticos, siempre enmarcado en el juicio clínico individualizado del paciente adulto (97).

A continuación, presentaremos en detalle las principales pruebas diagnósticas utilizadas en la enfermedad celíaca, con el fin de comprender su valor clínico, limitaciones y el papel que cada una desempeña en el proceso diagnóstico integral de esta condición.

8.5.1 Diagnóstico serológico

El desarrollo y perfeccionamiento de las pruebas serológicas ha transformado el abordaje diagnóstico de la CD, permitiendo la identificación de casos que anteriormente quedaban sin diagnóstico, especialmente aquellos con presentaciones atípicas, extraintestinales o subclínicas. Esta transformación ha sido particularmente importante en adultos mayores, donde los síntomas suelen ser sutiles, poco específicos o atribuidos al envejecimiento fisiológico. Las pruebas serológicas han permitido que el clínico contemple el diagnóstico de CD incluso en ausencia de diarrea, esteatorrea o pérdida de peso (93),(96),(98). No obstante, si bien estas pruebas constituyen el pilar inicial en la evaluación diagnóstica, su rendimiento no es absoluto y su interpretación debe hacerse en el contexto clínico del paciente, considerando aspectos como el estado inmunológico, la exposición al gluten y la edad.

Las pruebas más comúnmente empleadas incluyen los anticuerpos IgA anti-transglutaminasa tisular tipo 2, los EMA-IgA y los anticuerpos contra DGP, tanto en su fracción IgA como IgG. El tTG-IgA es actualmente la prueba serológica de elección por su alta sensibilidad (90–98%) y especificidad (>95%) en individuos con exposición activa al gluten y niveles normales de IgA total (93),(94),(95),(97). Es una prueba ampliamente disponible, automatizada y estandarizada mediante métodos como ELISA, inmunoensayo fluorescente o quimioluminiscencia. Su utilidad clínica aumenta notablemente cuando los títulos son elevados (>5 a 10 veces el límite superior normal), ya que en ese contexto se correlaciona fuertemente con atrofia vellositaria en la biopsia intestinal. (93),(94),(97). El anticuerpo anti-endomisio, aunque presenta una especificidad cercana al 100%, es menos utilizado como prueba inicial debido a su mayor costo, dependencia del operador y menor disponibilidad en laboratorios de rutina (94),(95).

En el caso de pacientes con deficiencia selectiva de IgA una condición presente en hasta el 3% de los individuos con CD y más prevalente en adultos mayores el rendimiento de las pruebas convencionales disminuye significativamente. En estos casos, el tTG-IgA puede arrojar resultados falsamente negativos, generando errores diagnósticos si no se evalúa la inmunoglobulina total. Por esta razón, se recomienda sistemáticamente la medición de IgA total como parte del tamizaje inicial (93),(94),(95),(97),(98). Cuando se confirma deficiencia, deben utilizarse pruebas alternativas como tTG-IgG o DGP-IgG, que han demostrado buena utilidad diagnóstica, especialmente en contextos con alta sospecha clínica (94),(97). Además, combinaciones de pruebas (por ejemplo, IgA total + tTG-IgA; o tTG-IgG + DGP-IgG en caso de IgA baja) han sido propuestas para mejorar el rendimiento diagnóstico global, sobre todo en poblaciones de riesgo elevado como los adultos mayores con manifestaciones extradigestivas (94),(95),(96).

A pesar de su utilidad, la serología tiene limitaciones concretas en adultos mayores. La inmunosenescencia puede afectar tanto la cantidad como la calidad de la respuesta humoral, reduciendo la producción de autoanticuerpos o modificando su cinética, lo que se traduce en títulos más bajos incluso en presencia de enteropatía significativa. Esto hace que la correlación entre los niveles de anticuerpos y el grado de atrofia vellositaria sea menos robusta en ancianos, lo que a su vez limita la aplicabilidad de algoritmos pediátricos como el que permite omitir la biopsia en presencia de títulos muy elevados (96),(98). De hecho, estudios han demostrado que los pacientes de edad avanzada suelen presentar títulos serológicos más bajos en el momento del diagnóstico, y que los valores “límitrofes” no deben descartarse automáticamente como falsos positivos o reacciones cruzadas. En estos casos, una serología positiva, aunque tenue, puede ser expresión genuina de la enfermedad (96)

Otro aspecto crítico es el diagnóstico en pacientes que han iniciado una DLG antes de una evaluación adecuada. La producción de autoanticuerpos depende de la exposición activa al gluten, así, tras 6–12 meses de dieta, más del 80% de los pacientes presentan serología negativa. Este fenómeno complica el diagnóstico en pacientes que, por decisión propia o consejo no especializado, inician la DLG sin confirmación histológica. En tales casos, se debe considerar una prueba de provocación con gluten, que consiste en reintroducir gluten durante un mínimo de 6 semanas (idealmente 3 gramos diarios), seguida de reevaluación serológica y biopsia intestinal (93),(94),(97). Esta estrategia, sin embargo, puede no ser tolerada por adultos mayores con comorbilidades, por lo que se han desarrollado métodos alternativos, como los tetrámeros HLA-DQ-gluten, capaces de identificar linfocitos T específicos para gluten incluso en pacientes en DLG. Estos muestran una sensibilidad superior al 95%, pero su uso está limitado por la disponibilidad técnica y su empleo aún se restringe a contextos de investigación (94).

Frente a todas estas limitaciones, la biopsia duodenal múltiple continúa siendo el pilar diagnóstico en adultos, y es imprescindible en adultos mayores. Incluso en presencia de serología negativa, si la sospecha clínica es alta por ejemplo, en casos de anemia inexplicada, osteopenia, diarrea crónica, hipoalbuminemia o elevación persistente de transaminasas, se debe proceder con biopsia, ya que la CD puede manifestarse de forma exclusivamente histológica en estos pacientes. Esta estrategia es crucial en geriatría, donde la presentación clínica puede ser tan tenue que la enfermedad pase desapercibida durante años, con el consiguiente riesgo de complicaciones como fracturas, hipoalbuminemia, deterioro funcional o incluso linfoma intestinal. (93),(94),(95),(96),(97),(98)

En resumen, aunque las pruebas serológicas han mejorado enormemente la detección de enfermedad celíaca, su interpretación en adultos mayores exige cautela, integración clínica y, frecuentemente, confirmación histológica. En esta población, donde predominan las formas no clásicas, subclínicas o seronegativas, el diagnóstico requiere una estrategia sistemática que combine criterios clínicos, serológicos, histológicos e inmunológicos.

8.5.2 Pruebas genéticas

La CD es una enteropatía inmunomediada que requiere, para su expresión clínica, la interacción entre factores ambientales (principalmente la exposición al gluten) y una predisposición genética específica, siendo esta última condición indispensable para que se desarrolle la enfermedad. El principal determinante genético conocido son los haplotipos HLA-DQ2 y HLA-DQ8, que codifican moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II (MHC II), encargadas de presentar péptidos derivados del gluten a linfocitos T CD4⁺ en la mucosa intestinal. Esta interacción inicia la cascada inflamatoria característica de la CD. Específicamente, el haplotipo HLA-DQ2.5 está formado por las subunidades *DQA105:01* y *DQB102:01*, mientras que HLA-DQ8 se compone de *DQA103:01* y *DQB103:02*. Además, existen variantes menos comunes como HLA-DQ2.2 (*DQA102:01* y *DQB102:02*), que confieren un riesgo más bajo pero clínicamente significativo (93),(94).

La expresión de alguno de estos haplotipos está presente en más del 95% de los pacientes con enfermedad celíaca confirmada, lo que convierte su presencia en una condición necesaria, aunque no suficiente, para desarrollar la enfermedad. Es decir, su ausencia prácticamente descarta el diagnóstico, mientras que su presencia, aunque frecuente en la población general hasta en un 30–40% de individuos de origen caucásico no es por sí sola indicativa de enfermedad, ya que menos del 1% de los portadores desarrollarán EC a lo largo de su vida. Por tanto, el valor predictivo positivo de estas pruebas es bajo (12%), pero su valor predictivo negativo es extraordinariamente alto, superior al 99%. Esto convierte a la tipificación HLA en una herramienta con gran poder excluyente, pero sin valor confirmatorio por sí sola (93),(94).

A pesar de su escaso uso en el abordaje inicial, las pruebas genéticas tienen un rol clínico bien definido en escenarios específicos, especialmente cuando las herramientas diagnósticas convencionales serología y biopsia se encuentran comprometidas, ya sea por dificultades técnicas, exposición reducida al gluten o resultados contradictorios. Un escenario frecuente es el del paciente que ha iniciado una DLG sin evaluación diagnóstica previa. En estos casos, la negatividad simultánea para HLA-DQ2 y DQ8 permite excluir con elevada certeza el diagnóstico de CD, evitando así la necesidad de realizar una prueba de provocación con gluten que implica la reintroducción controlada de gluten durante al menos 6 semanas y puede ser mal tolerada, especialmente en adultos mayores con múltiples comorbilidades. Este uso estratégico permite tomar decisiones clínicas informadas sin exponer al paciente a un riesgo innecesario (93),(94).

Otra indicación habitual es la presencia de hallazgos histológicos duodenales atípicos o no concluyentes, como las lesiones tipo Marsh 1 o 2, que incluyen aumento del infiltrado linfocítico intraepitelial y elongación de criptas sin atrofia vellositaria. En estos contextos, particularmente si la serología es negativa o dudosa, la detección de haplotipos HLA compatibles refuerza la sospecha de enfermedad celíaca latente o potencial y puede justificar un seguimiento clínico estrecho, la repetición de biopsias o incluso una prueba terapéutica con dieta libre de gluten (93),(94). La prueba genética también tiene utilidad cuando existe discordancia entre la serología negativa y una biopsia altamente sugestiva de CD (atrofia tipo Marsh 3), situación que puede presentarse en individuos con deficiencia de IgA, baja exposición al gluten o variantes inmunológicas. En estos casos, la presencia de HLA-DQ2 o DQ8 respalda el diagnóstico, mientras que su ausencia obliga a explorar causas alternativas como esprúe colagenoso, enteropatías asociadas a fármacos, inmunodeficiencias, enfermedad de injerto contra huésped o esprúe tropical (93).

En la evaluación de pacientes con sospecha de enfermedad celíaca refractaria aquellos que presentan persistencia de síntomas o atrofia vellositaria tras 6 a 12 meses de dieta estricta sin gluten, la genotipificación adquiere una relevancia diagnóstica crucial. Si el paciente no expresa ninguno de los haplotipos HLA-DQ2 o DQ8, debe reconsiderarse el diagnóstico inicial, ya que es muy probable que se trate de una condición enteropática distinta con una respuesta inmunológica coincidente. En estos pacientes, la ausencia de predisposición genética debe generar una reevaluación completa de la historia clínica, las biopsias originales y los resultados serológicos (93),(94).

No obstante, las pruebas genéticas tienen limitaciones importantes. No permiten diferenciar entre individuos con enfermedad celíaca activa, aquellos con enfermedad potencial o los simples portadores sanos del alelo. Tampoco predicen con precisión el riesgo futuro de conversión clínica ni la severidad de la presentación. Además, los haplotipos HLA implicados también se asocian con otras enfermedades autoinmunes como la diabetes tipo 1, la tiroiditis de Hashimoto y el lupus eritematoso sistémico, lo que refuerza la necesidad de interpretar estos resultados en el contexto clínico global del paciente, evitando conclusiones prematuras o diagnósticos erróneos (94).

En adultos mayores, el uso de pruebas genéticas cobra un valor especial. Esta población con frecuencia presenta formas atípicas, oligosintomáticas o subclínicas de CD, títulos serológicos más bajos, deficiencia de IgA o comorbilidades que dificultan o contraindican la realización de biopsias. En estos pacientes, la tipificación HLA puede orientar el abordaje diagnóstico cuando la sospecha persiste pero las pruebas tradicionales fallan o resultan impracticables. Por ejemplo, un adulto mayor con anemia ferropénica persistente, osteopenia inexplicada o hipertransaminasemia, pero con serología negativa y biopsia técnicamente difícil, puede beneficiarse del estudio genético como paso orientador. La ausencia de DQ2 y DQ8 en este escenario clínico permite suspender la evaluación diagnóstica con razonable seguridad, evitando procedimientos invasivos innecesarios. En cambio, su presencia puede motivar un seguimiento más estrecho o un ensayo terapéutico con dieta libre de gluten, según el juicio clínico individualizado (93),(94).

En conclusión, la determinación de HLA-DQ2 y DQ8 representa una herramienta genética de alto valor excluyente, que no debe utilizarse como prueba diagnóstica de primera línea, pero que desempeña un papel clave en situaciones clínicas complejas o equívocas. Su utilidad radica en aportar claridad diagnóstica cuando los resultados serológicos o histológicos son incongruentes, en orientar la decisión ante la ausencia de exposición al gluten, y en evitar intervenciones innecesarias en pacientes sin predisposición genética. En la población geriátrica, donde el diagnóstico de CD se enfrenta a múltiples obstáculos, la tipificación HLA constituye una pieza valiosa en el rompecabezas diagnóstico, que contribuye a una medicina más precisa, segura y centrada en el contexto biológico del paciente(93),(94).

8.5.3 Biopsia duodenal

La biopsia duodenal constituye el pilar diagnóstico fundamental para confirmar la CD en adultos, especialmente porque en esta población la presentación clínica suele ser atípica, la serología presenta menor rendimiento por esta razón, en adultos la evaluación histológica sigue siendo imprescindible. Aunque ciertos hallazgos endoscópicos como pliegues festoneados, nodularidad mucosa o fisuras duodenales pueden sugerir CD, carecen de la sensibilidad y especificidad necesarias para sustituir la confirmación histológica. Por ello, la evaluación de la mucosa intestinal, mientras el paciente continúa en exposición activa al gluten, se mantiene como el estándar de oro para el diagnóstico definitivo(93),(94),(95).

Desde el punto de vista técnico, la precisión diagnóstica depende estrechamente de la calidad del muestreo y del procesamiento histológico. Se recomienda obtener al menos cuatro biopsias de la segunda porción duodenal y dos del bulbo, depositadas en frascos separados para facilitar su orientación y minimizar errores por cortes tangenciales o mala disposición. Esta estrategia incrementa el rendimiento diagnóstico, ya que las lesiones en la CD pueden ser parcheadas y focales (93),(94),(97). La inclusión del bulbo es especialmente relevante en casos de afectación inicial o localizada, algo más frecuente en adultos mayores, personas con diabetes tipo 1, familiares de pacientes celíacos, individuos con síntomas extradigestivos o con enfermedades autoinmunes asociadas(93),(94).

Histopatológicamente, los hallazgos clásicos incluyen: (1) infiltración de linfocitos intraepiteliales (≥ 25 linfocitos T por cada 100 enterocitos), (2) hiperplasia de criptas y (3) grados variables de atrofia vellositaria, desde formas leves hasta atrofia total (93),(94),(95),(97). Estas alteraciones suelen describirse mediante la clasificación de Marsh modificada por Oberhuber: Marsh 0 (mucosa normal), Marsh 1 (linfocitosis aislada), Marsh 2 (hiperplasia de criptas con linfocitosis) y Marsh 3 (atrofia vellositaria), subdividida en 3a (parcial), 3b (subtotal) y 3c (total) (95),(97). Esta clasificación ha sido útil tanto en la práctica clínica como en investigación para estandarizar la severidad del daño mucoso y evaluar la respuesta a la dieta sin gluten. No obstante, algunos autores han cuestionado la utilidad práctica

de distinguir entre los subtipos 3a, 3b y 3c, ya que el recuento de LIEs no difiere significativamente entre ellos (97). En respuesta a esta complejidad, se ha propuesto el sistema de Corazza-Villanacci como una alternativa más simple y pragmática, dividiendo las lesiones en tres grados: grado A (lesiones no atróficas con aumento de LIEs), grado B1 (atrofia parcial) y grado B2 (atrofia total), facilitando así la comunicación entre clínicos y patólogos sin perder validez diagnóstica (97).

Es fundamental subrayar que ninguno de estos hallazgos es patognomónico de CD. La linfocitosis intraepitelial y la atrofia vellositaria también pueden encontrarse en otras condiciones como giardiasis, SIBO, uso crónico de AINEs, IBP o micofenolato, hipogammaglobulinemia, colitis microscópica con afectación duodenal y enteropatías autoinmunes como la enfermedad de Crohn proximal. Esta superposición histológica obliga a un enfoque diagnóstico integral que combine datos clínicos, serológicos, histológicos y genéticos(94),(95),(97).

En pacientes con serología positiva pero sin atrofia (Marsh 0–1), se considera el diagnóstico de CD potencial. Estos individuos presentan un riesgo de progresión a formas clásicas con atrofia vellositaria que oscila entre el 15 % y el 45 % en seguimientos prolongados. En tales casos, la indicación de dieta sin gluten debe individualizarse valorando la presencia de síntomas, la positividad de HLA-DQ2/DQ8, las preferencias del paciente y la factibilidad de seguimiento con biopsias seriadas(94),(97).

Un resultado histológico negativo no excluye la CD si el paciente inició dieta sin gluten antes de la toma de muestras, si no se incluyó el bulbo, si se obtuvieron menos de cuatro fragmentos o si hubo problemas de orientación. En estos casos, puede ser necesario repetir la biopsia tras un desafío con gluten o emplear técnicas complementarias como la vídeo-cápsula endoscópica para evaluar yeyuno e íleon (97).

En síntesis, cuando se realiza con una técnica adecuada y es interpretada por profesionales con experiencia, la biopsia duodenal mantiene su papel insustituible en el diagnóstico de EC en adultos y de forma crítica, en adultos mayores. Su integración con la clínica, la serología, la genética y el seguimiento longitudinal conforma un enfoque de alta precisión, esencial para reducir tanto el sobrediagnóstico como el subdiagnóstico en una enfermedad de espectro clínico cada vez más heterogéneo.

8.6 Complicaciones

Estudios poblacionales de gran escala demuestran que los pacientes diagnosticados después de los 60 años tienen hasta 18 veces mayor riesgo de complicaciones respecto a quienes son diagnosticados antes de los 40 años, y nueve veces más riesgo comparado con aquellos diagnosticados entre los 40 y 60 años (96) Este hallazgo resalta la importancia de un diagnóstico oportuno y de un abordaje integral, ya que el retraso diagnóstico prolonga el daño intestinal, la malabsorción y la activación inmunológica sostenida, aumentando la probabilidad de desenlaces graves como neoplasias, complicaciones metabólicas y mortalidad prematura (96).

Entre las complicaciones más temidas está la enfermedad celíaca refractaria(ECR) , definida por la persistencia de síntomas de malabsorción, atrofia vellositaria en biopsias y serología negativa pese a una DLG estricta durante al menos 12 meses. Aunque representa solo el 1–1.5% de los casos de CD, en adultos mayores puede alcanzar hasta el 10% . Mientras que la ECR-I tiene mejor pronóstico y suele responder a corticosteroides o inmunomoduladores, la ECR-II es una condición prelinfomatosa de mal pronóstico, con supervivencia a 5 años <50% y riesgo de progresión a linfoma T asociado a enteropatía en hasta el 50% de los casos en los cinco años siguientes .Su manejo requiere estudios avanzados de inmunofenotipificación, imagen (PET-CT, cápsula endoscópica, enteros-copia) y un seguimiento estrecho en centros especializados. (97),(98).

El linfoma T asociado a enteropatía (EATL) es la complicación oncológica más grave de la CD, es un linfoma intestinal agresivo con riesgo relativo hasta tres veces mayor que en la población general, predominio masculino y pico de incidencia en la séptima década de la vida (94),(98). Se manifiesta con dolor abdominal persistente, pérdida de peso, anemia, obstrucción o perforación intestinal y suele diagnosticarse en estadios avanzados, con una supervivencia a 30 meses de apenas 13% (94). El tratamiento combina quimioterapia intensiva y en pacientes seleccionados, trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas, aunque la respuesta sigue siendo limitada (97). Además, la CD aumenta el riesgo de adenocarcinoma de intestino delgado (HR 3.05, OR 4.3–60), afectando principalmente duodeno y yeyuno (94),(97). A diferencia del EATL, este carcinoma no suele estar precedido por ECR y puede tener mejor pronóstico si se diagnostica precozmente, con tasas de supervivencia a 5 años cercanas al 80% (94).

El hipoesplenismo es otra complicación frecuente, presente en 30% de los adultos con CD y hasta en 80% de quienes tienen enfermedad refractaria. Esta disfunción, anatómica o funcional, conlleva inmunosupresión específica y mayor riesgo de infecciones por bacterias encapsuladas (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*). Su detección mediante hallazgos hematológicos (cuerpos de Howell-Jolly, eritrocitos picnotizados) o estudios de imagen requiere vacunación específica, educación preventiva y vigilancia estrecha, sobre todo en pacientes con mala adherencia a la DLG (97).

Las complicaciones óseas son muy prevalentes: hasta el 70% de los mayores de 65 años presentan osteopenia u osteoporosis. La fisiopatología incluye malabsorción de calcio y vitamina D, inflamación sistémica crónica mediada por citocinas (IL-1, IL-6, TNF- α) y desequilibrio en el eje osteoprotegerina/RANKL, favoreciendo la resorción ósea y aumentando el riesgo de fracturas por fragilidad. Aun con la DLG, la recuperación de la masa ósea es parcial en adultos mayores, debido a la menor capacidad de remodelación ósea, lo que obliga a un manejo integral con suplementación de calcio y vitamina D, ejercicio con carga, y en casos de osteoporosis confirmada o fracturas previas, tratamiento antiresortivo (bisfosfonatos o denosumab). Se recomienda realizar densitometría ósea al diagnóstico y cada 2 años según factores de riesgo. En el ámbito cardiovascular, estudios observacionales describen un incremento moderado del riesgo de enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca y arritmias en pacientes celíacos, con RR entre 1.3 y 2.0. Los mecanismos implicados incluyen inflamación sistémica crónica, disfunción endotelial, deficiencias nutricionales (folato, magnesio, carnitina) y dietas libres de gluten desequilibradas (ricas en grasas y azúcares, pobres en fibra y cereales integrales), que pueden favorecer dislipidemia, resistencia a la insulina y aterogénesis (96),(98),(99).

Las manifestaciones neurocognitivas también son relevantes, con un incremento modesto en el riesgo de demencia vascular, aunque no de enfermedad de Alzheimer. Se cree que la inflamación crónica, la disfunción endotelial y la deficiencia de nutrientes esenciales contribuyen al deterioro cognitivo. Incluso en pacientes adherentes a la DLG pueden persistir alteraciones sutiles en funciones ejecutivas, atención y lenguaje, compatibles con disfunción subcortical o microvascular. La depresión no tratada, frecuente en adultos mayores con CD, puede ser un factor mediador de deterioro cognitivo(96),(99).

El retraso diagnóstico se asocia con mayor mortalidad absoluta y complicaciones graves. Un estudio sueco reportó 54.3 muertes por cada 1,000 persona-años en pacientes diagnosticados después de los 60 años, con mortalidad atribuida principalmente a neoplasias, enfermedad cardiovascular e infecciones respiratorias. Aunque el beneficio relativo del diagnóstico es mayor en pacientes jóvenes, en adultos mayores sigue siendo crucial para reducir complicaciones y mejorar la calidad de vida (94),(96).

En conclusión, la CD en adultos mayores es una condición de alta complejidad clínica en la que confluyen inflamación intestinal crónica, inmunosenescencia y comorbilidades, favoreciendo complicaciones graves como ECR-II, EATL,

adenocarcinoma intestinal, hipoesplenismo, osteoporosis, autoinmunidad, enfermedad cardiovascular y deterioro cognitivo. Su manejo exige un abordaje multidisciplinario, diagnóstico precoz, seguimiento cercano y estrategias integrales que incluyan DLG estricta, medidas preventivas (vacunación, cribado densitométrico, educación nutricional, pesquisa de autoinmunidad), vigilancia activa para detectar complicaciones de forma temprana y un plan terapéutico adaptado a la fragilidad y necesidades del adulto mayor, priorizando la preservación de funcionalidad, calidad de vida y prevención de eventos adversos (94), (96),(97),(98),(99).

8.7 Manejo

El tratamiento de la CD se fundamenta en la eliminación estricta, permanente y total del gluten de la dieta, siendo la DLG el único abordaje terapéutico aprobado hasta la fecha con eficacia clínica, serológica e histológica comprobada. Esta intervención dietética, introducida de forma sistemática desde mediados del siglo XX, ha demostrado inducir la remisión de los síntomas gastrointestinales y extraintestinales, normalizar los títulos de anticuerpos anti-transglutaminasa tisular y anti-endomisio, permitir la regeneración histológica de las vellosidades intestinales, además de reducir de forma significativa el riesgo de complicaciones severas como linfoma intestinal, osteoporosis, hipoesplenismo funcional, ECR y trastornos neurológicos o hepáticos asociados. La DLG implica la exclusión total del trigo (incluyendo variedades antiguas como espelta, kamut, triticale y einkorn), cebada y centeno, así como todos sus derivados industriales, y permite únicamente el consumo de cereales naturalmente libres de gluten como arroz, maíz, amaranto, quinoa, trigo sarraceno, sorgo y mijo. La avena puede introducirse en fases de remisión clínica utilizando variedades purificadas, aunque debe hacerse con precaución, ya que algunas cepas contienen avenidas inmunogénicas capaces de inducir lesión intestinal, además, la contaminación cruzada durante su procesamiento representa una fuente frecuente de exposición inadvertida. (94),(95),(96),(97).

Las normativas internacionales incluyendo el Codex Alimentarius y la FDA establecen que un producto puede etiquetarse como “sin gluten” si contiene menos de 20 partes por millón, cantidad considerada segura por la mayoría de los estudios clínicos, dado que la mayoría de los pacientes toleran exposiciones inferiores a 10–20 mg diarios sin daño histológico detectable, mientras que ingestas superiores a 200–500 mg pueden inducir atrofia vellosa (94),(95),(97). No obstante, la implementación sostenida de esta dieta plantea desafíos considerables, entre ellos la contaminación cruzada en hogares, restaurantes o centros hospitalarios, la presencia de gluten oculto en productos procesados (salsas, embutidos, golosinas, suplementos, cosméticos), y la dificultad para mantener una vigilancia constante, lo que se traduce en incumplimientos dietéticos, muchas veces involuntarios. Incluso exposiciones subclínicas, sin manifestaciones clínicas aparentes, pueden provocar persistencia de atrofia mucosa, asociándose a mayor riesgo de fracturas osteoporóticas y neoplasias linfoproliferativas, aunque no siempre con aumento de la mortalidad (94),(97). Desde una perspectiva psicosocial, la DLG impone una carga emocional significativa, afecta la calidad de vida, genera ansiedad alimentaria, restringe la participación social y puede conducir al aislamiento, en especial en adultos mayores o pacientes asintomáticos diagnosticados por tamizaje, quienes muchas veces no perciben un beneficio clínico inmediato (94),(95),(96),(97). Además, diversos estudios han reportado que hasta el 40% de los pacientes celíacos expresan algún grado de insatisfacción con la dieta, debido al elevado costo de los productos sin gluten, su limitada disponibilidad, sabor inferior y la sobrecarga logística de la planificación alimentaria (97). En términos nutricionales, la DLG especialmente cuando se autogestiona sin orientación profesional puede inducir deficiencias de micronutrientes esenciales como hierro, folato, vitamina B12, vitamina D, zinc, calcio, magnesio y fibra, además de favorecer el consumo excesivo de grasas saturadas y azúcares simples contenidos en productos sin gluten industrializados, lo que incrementa el riesgo de dislipidemia, síndrome

metabólico, obesidad y enfermedad hepática grasa no alcohólica (95),(97).

Esto es particularmente relevante en personas mayores, quienes pueden presentar reservas nutricionales reducidas, polifarmacia y comorbilidades asociadas. A pesar de que en esta población la adherencia suele ser buena, las tasas de curación histológica son significativamente más bajas que en pacientes jóvenes, como lo demuestra un estudio sueco de más de 7.600 adultos celíacos, donde solo el 44% de los mayores de 70 años alcanzaron recuperación mucosal completa luego de varios años de dieta, frente al 69% en pacientes más jóvenes, siendo la edad el único factor independiente asociado a atrofia persistente (96). Esta respuesta subóptima probablemente refleja no solo una mayor exposición inadvertida al gluten, sino también mecanismos intrínsecos al envejecimiento, como inmunosenescencia, reducción de la regeneración epitelial y disbiosis intestinal, además de barreras funcionales (trastornos visuales, artropatías, deterioro cognitivo) que interfieren con la capacidad del paciente para interpretar etiquetas, cocinar, planificar comidas o tomar decisiones dietéticas adecuadas, especialmente en contextos de institucionalización o aislamiento social (96). Este panorama exige un enfoque terapéutico adaptado, centrado en la persona, con participación activa de un equipo multidisciplinario, incluyendo educación continua al paciente, cuidadores y entorno familiar, valoración geriátrica integral, y soporte nutricional experto que facilite la adherencia y prevenga consecuencias adversas. En suma, el tratamiento de la CD es mucho más que la eliminación del gluten: requiere una estrategia longitudinal, integral y humanizada que contemple la diversidad de manifestaciones clínicas, los determinantes sociales y las particularidades del ciclo vital, con especial atención a los desafíos inherentes a la vejez, donde la adherencia puede ser buena, pero la recuperación mucosa es más incierta y la vulnerabilidad clínica mayor. Transformar el paradigma terapéutico de la EC implica, por tanto, avanzar hacia intervenciones más inclusivas, sostenibles y adaptadas a las realidades individuales de cada paciente (94),(95),(97),(96).

8.8 Seguimiento

El seguimiento longitudinal del paciente adulto con CD constituye un componente esencial e irrenunciable del manejo integral, ya que no solo busca verificar la adherencia sostenida a la DLG, sino también prevenir y detectar de manera temprana complicaciones potencialmente graves, corregir deficiencias nutricionales, monitorizar la recuperación clínica, serológica e histológica, y ofrecer un acompañamiento continuo en las dimensiones educativa, dietética, emocional y social. Este seguimiento debe iniciarse desde el momento del diagnóstico y mantenerse de forma personalizada y proactiva durante toda la vida, adaptando la frecuencia de las revisiones a la situación clínica individual. Habitualmente, se recomienda una primera evaluación a los 6 meses de iniciada la DLG, seguida de controles cada 12–24 meses en pacientes estables, no obstante, en casos con persistencia de síntomas, comorbilidades autoinmunes, deficiencias nutricionales no corregidas o presencia de complicaciones como osteopenia, hipoesplenismo o enfermedad celíaca refractaria, los controles deben acortarse a cada 3–6 meses (94),(95),(97).

En cada visita, la valoración clínica debe ser amplia y sistemática, incluyendo la exploración de síntomas digestivos (diarrea, distensión, dolor abdominal), manifestaciones extraintestinales (fatiga, artralgias, neuropatía periférica, dermatitis herpetiforme, anemia refractaria), cambios ponderales (tanto pérdida como ganancia excesiva) y signos físicos de desnutrición o déficit de micronutrientes. También es fundamental explorar aspectos psicosociales que puedan afectar la adherencia, como estrés, depresión, ansiedad, barreras económicas, dificultades en el acceso a alimentos sin gluten o aislamiento social. La persistencia de síntomas, incluso con una DLG estricta, debe conducir a una evaluación diagnóstica exhaustiva que incluya la exclusión de causas como la ingesta inadvertida de gluten,

sobrecrecimiento bacteriano, intolerancia secundaria a lactosa, síndrome de intestino irritable, colitis microscópica o insuficiencia pancreática exocrina(94),(95),(97).

La evaluación dietética es un pilar del seguimiento y debe ser realizada preferiblemente por un nutricionista especializado en CD. Esta debe incluir entrevista estructurada, revisión de etiquetados, estrategias para evitar la contaminación cruzada, prácticas de preparación de alimentos, y análisis del contexto social y familiar. Se sabe que una DLG autogestionada puede ser nutricionalmente incompleta y perpetuar deficiencias de hierro, zinc, calcio, ácido fólico, vitaminas B12, D y E, así como favorecer la ganancia de peso por consumo de productos ultra procesados sin gluten, ricos en grasas y azúcares añadidos (94),(95),(97). Para evaluar objetivamente la adherencia, además de la anamnesis y el juicio clínico, se recomienda el uso de herramientas validadas como los cuestionarios de Biagi, Coeliac Dietary Adherence Test y Wessels, así como la determinación de péptidos inmunogénicos del gluten (GIP) en orina o heces, técnica que permite detectar exposiciones inadvertidas al gluten con alta sensibilidad, incluso en pacientes asintomáticos (97).

En el plano bioquímico, el seguimiento debe incluir, al menos una vez al año, hemograma completo, ferritina, hierro sérico, folato, vitamina B12, 25-OH vitamina D, calcio, fósforo, función hepática (ALT, AST, bilirrubinas), glucosa y perfil lipídico; en casos con sospecha de osteopatía metabólica, se debe añadir hormona paratiroidea. En mujeres y pacientes con síntomas inespecíficos se recomienda un perfil tiroideo completo (TSH, anticuerpos anti peroxidasa y anti tiroglobulina), dada la alta prevalencia de tiroiditis autoinmune en EC. En contextos seleccionados, como sospecha de enfermedad hepática autoinmune o síndrome de Sjögren, puede ser útil la determinación de autoanticuerpos no órgano-específicos (94),(95),(97).

En el seguimiento serológico, la monitorización de anti-TG2 debe realizarse preferiblemente con el mismo método que en el diagnóstico, lo que asegura comparabilidad de resultados. Se espera una disminución progresiva de los títulos, aunque la normalización puede tardar entre 12 y 36 meses, especialmente en pacientes con valores iniciales muy elevados. La persistencia de títulos altos o su aumento progresivo obliga a una revisión meticulosa de la dieta y a la exclusión de causas alternativas de inflamación intestinal. En pacientes con deficiencia de IgA, deben emplearse anti-DGP o anti-TG2 de clase IgG (94),(95),(97). Es importante subrayar que la serología negativa no garantiza recuperación histológica: estudios recientes muestran que entre el 40% y el 60% de los adultos mantienen atrofia vellositaria a pesar de títulos serológicos normalizados, lo que justifica la indicación de biopsia intestinal en casos de evolución clínica desfavorable, deficiencias nutricionales persistentes, sospecha de ECR o cuando se valoran decisiones terapéuticas relevantes (95),(97).

La densidad mineral ósea debe evaluarse mediante densitometría dentro de los 12–18 meses posteriores al diagnóstico, especialmente en adultos mayores, mujeres posmenopáusicas o con antecedentes de fracturas, y repetirse cada 2–5 años según evolución. El hallazgo de osteopenia u osteoporosis requiere intervención con suplementación de calcio y vitamina D, y en casos severos, tratamiento con agentes antirresortivos como bisfosfonatos. La ecografía abdominal basal puede ser útil para evaluar el tamaño esplénico y detectar hipoesplenismo funcional(94),(95),(97).

Desde un enfoque humanizado, el seguimiento del paciente celíaco debe ir más allá del control clínico y bioquímico, incorporando un acompañamiento psicosocial y educativo constante. La adherencia a la DLG implica retos significativos: limitaciones en la vida social, riesgo de aislamiento, ansiedad ante la posibilidad de contaminación cruzada, y carga económica derivada del costo de los alimentos sin gluten. La integración del paciente en grupos de

apoyo, el acceso a fuentes de información fiables, el manejo de síntomas depresivos o ansiosos, y la orientación nutricional continua son esenciales para garantizar el éxito terapéutico(94),(95),(97).

Mirando hacia el futuro, el seguimiento de la CD se beneficiará de innovaciones como el uso extendido de GIP como biomarcador directo de exposición al gluten, el estudio de la microbiota intestinal para personalizar intervenciones, la inteligencia artificial aplicada al monitoreo dietético, y la vídeo-cápsula endoscópica para valorar la recuperación mucosa sin procedimientos invasivos. En resumen, el control multidimensional del adulto con EC es una estrategia dinámica, personalizada y basada en la evidencia, que integra aspectos clínicos, bioquímicos, inmunológicos, nutricionales y psicosociales, con el objetivo último de alcanzar la remisión clínica e histológica, prevenir complicaciones y restaurar de forma duradera la salud intestinal y global del paciente (94),(95),(97).

9. Enfermedad inflamatoria intestinal

9.1 Introducción

La EII, que engloba principalmente la EC y la CU, constituye un grupo de trastornos crónicos mediados por una interacción compleja entre predisposición genética, factores ambientales y una respuesta inmune intestinal aberrante. Ambas entidades comparten un curso inflamatorio y recidivante, caracterizado por síntomas como diarrea, dolor abdominal, sangrado rectal, pérdida de peso y anemia, aunque con diferencias clínicas y anatómicas relevantes: la EC puede comprometer cualquier segmento del tubo digestivo, afecta todas las capas de la pared intestinal y se asocia a complicaciones como estenosis, fístulas y malabsorción, mientras que la CU se limita al colon y recto, afecta solo la mucosa y se relaciona con sangrado rectal, dolor abdominal ligado a la defecación, anemia ferropénica y un riesgo incrementado de cáncer colorrectal tras más de 8–10 años de evolución.(100) Hasta un 15% de los diagnósticos ocurre después de los 65 años y cerca del 30% de la población afectada supera los 60 años, consolidando a este grupo etario como clínicamente relevante(101).

El abordaje diagnóstico en adultos mayores representa un reto clínico, ya que la EII puede solaparse con entidades frecuentes en este grupo etario, como diverticulitis, isquemia intestinal, cáncer colorrectal o colitis microscópica(102). Además, algunos estudios sugieren que la EII de inicio tardío podría tener un curso menos agresivo y una menor progresión estructural, lo que apunta a la influencia de mecanismos fisiopatológicos distintos, posiblemente relacionados con inmunosenescencia, disbiosis y exposiciones ambientales acumulada (102),(103). No obstante, los pacientes mayores con EII enfrentan desafíos específicos derivados de la fragilidad, la polifarmacia y la multimorbilidad cardiovascular, renal o metabólica, que condicionan tanto la respuesta terapéutica como la probabilidad de desenlaces adversos. Esta vulnerabilidad obliga a un balance riesgo–beneficio más estrecho en el uso de inmunosupresores y terapias biológicas, en un escenario en que, además, los adultos mayores permanecen sistemáticamente subrepresentados en ensayos clínicos pivótales (104).

Frente a estas limitaciones, se impone la necesidad de integrar herramientas de valoración geriátrica integral y escalas de fragilidad en la práctica clínica, así como de promover registros multicéntricos y estudios de vida real enfocados en adultos mayores con EII. Este enfoque no solo optimiza la seguridad y eficacia del tratamiento, sino que también permite una atención centrada en la persona, contemplando prevención de caídas, infecciones, estrategias de deprescripción y soporte nutricional, aportando un matiz distintivo y necesario a la atención de esta población vulnerable(104).

9.2 Epidemiología

La EII constituye un problema de salud global cuya epidemiología ha mostrado un marcado dinamismo en las últimas décadas(105). Desde una perspectiva epidemiológica, la carga global de la EII asciende a 6,8 millones de personas, con un patrón bimodal de incidencia que presenta un primer pico en adultos jóvenes 30–40 años y un segundo entre los 60–70 años, lo que refleja tanto el envejecimiento con la enfermedad como el inicio tardío en adultos mayores (101).

En relación con la población mayor, se estima que entre el 10% y el 15% de los diagnósticos de EII ocurren después de los 60 años, aunque esta cifra probablemente se encuentre subestimada por retrasos diagnósticos y limitaciones metodológicas de los estudios poblacionales (102). En este grupo etario, la CU predomina sobre la EC y se observa un discreto predominio en varones. La distribución etaria indica que alrededor del 25% de los diagnósticos ocurren en la séptima década de vida y hasta un 10% en la octava, confirmando que la EII no es una enfermedad exclusiva de adultos

jóvenes. Existen, además, marcadas variaciones geográficas: en Estados Unidos, la incidencia anual en mayores de 60 años se estima en 3–4/100.000 para EC y 6–8/100.000 para CU; en Europa, los rangos reportados son 3/100.000 para EC y 3–11/100.000 para CU; mientras que en Asia las cifras siguen siendo considerablemente más bajas, entre 0,4–6/100.000 para EC y 0,1–1/100.000 para CU. Aun así, hasta un 15% de los nuevos diagnósticos en Asia corresponden a mayores de 60 años, lo que refleja un cambio epidemiológico acelerado en regiones previamente consideradas de baja incidencia (102),(103).

9.3 Fisiopatología

La EII representa el resultado de una compleja red de interacciones entre predisposición genética, factores ambientales, disbiosis microbiana y respuestas inmunológicas aberrantes, que en conjunto derivan en inflamación intestinal crónica. Aunque estos mecanismos son comunes tanto en pacientes jóvenes como en adultos mayores, la relevancia relativa de cada uno de ellos difiere según la edad de inicio(100),(105). En la EII de inicio tardío el componente hereditario parece tener menor relevancia, estudios poblacionales han demostrado que la proporción de historia familiar desciende a un 7% en EC y a un 3% en CU diagnosticadas después de los 60 años, frente al 16% y 13% respectivamente en quienes debutan en la infancia o adolescencia (102). Este hallazgo sugiere que, en el adulto mayor, predominan los factores adquiridos relacionados con el envejecimiento inmunológico, la microbiota y las exposiciones ambientales acumuladas.

La inmunidad intestinal ocupa un rol cardinal en la fisiopatología. En condiciones normales, la barrera epitelial intestinal y las células inmunes residentes mantienen un equilibrio de tolerancia frente a la microbiota y sus metabolitos. En la EII, este equilibrio se rompe: la alteración de la barrera epitelial permite el acceso de antígenos microbianos y alimentarios al sistema inmune, lo que activa de manera desproporcionada linfocitos T efectores y desencadena una cascada inflamatoria sostenida mediada por citocinas como TNF- α , IL-6, IL-17 e IL-23 (100),(101). En el adulto mayor, este proceso se ve modulado por la inmunosenescencia, caracterizada por involución tímica progresiva, pérdida de linfocitos T naïve, expansión de linfocitos T y B terminalmente diferenciados y proinflamatorios, menor diversidad del repertorio de células T y reducción de la capacidad de generar respuestas adaptativas eficaces. A estos cambios se suman alteraciones en la inmunidad innata, como disfunción de células NK, neutrófilos e incrementos en células dendríticas proinflamatorias. El resultado es un estado de inflamación crónica de bajo grado, que al interactuar con la disbiosis intestinal, puede constituir un eje clave en la patogenia de la EII en edades avanzadas (102),(103),(106).

La microbiota intestinal constituye otro nodo fisiopatológico fundamental. En la EII se ha descrito una reducción de bacterias con efectos antiinflamatorios y productores de ácidos grasos de cadena corta, como Firmicutes, Bifidobacterium y Faecalibacterium prausnitzii, junto con un incremento de bacterias proinflamatorias como Proteobacteria, enterobacterias y cepas adherentes e invasivas de Escherichia coli. Esta disbiosis no solo altera la función de la barrera epitelial, sino que también promueve la activación de respuestas inmunes patológicas y la pérdida de células T reguladoras(100),(105). En el adulto mayor, múltiples factores potencian estas alteraciones: tránsito intestinal enlentecido, hipoclorhidria, cambios en la dieta asociados a pérdida de apetito, disfagia o problemas dentales, así como la polifarmacia particularmente antibióticos, AINES y laxantes, que modifican de manera sustancial la ecología intestinal. En los ancianos frágiles, este fenómeno es aún más marcado, presentan hasta 26 veces menos anaerobios protectores y un incremento notorio de enterobacterias respecto a los mayores robustos,

lo que sugiere una interacción bidireccional en la que la fragilidad amplifica la disbiosis y esta, a su vez, perpetúa tanto la inflamación intestinal como la vulnerabilidad sistémica (102) (103).

Los factores ambientales y de estilo de vida completan este entramado etiopatogénico. El tabaquismo, la exposición a antibióticos, AINE, o estatinas, la deficiencia de vitamina D, dietas ricas en grasas saturadas y carnes procesadas, y la exposición a contaminantes ambientales se han asociado con mayor riesgo de desarrollar EII. En contraste, el consumo elevado de fibra dietética ejerce un efecto protector, especialmente frente a la EC, probablemente al favorecer la producción de butirato y mantener la integridad de la barrera epitelial (105) (106). El tabaquismo, además, muestra un efecto dual: su suspensión se asocia con mayor riesgo de CU, mientras que la suspensión en la EC constituye un mejor pronóstico y menor riesgo de recurrencias (106).

En conjunto, la fisiopatología de la EII en el adulto mayor se construye sobre los mismos fundamentos que en los jóvenes disbiosis, alteración de la barrera epitelial y activación inmunitaria aberrante, pero modulada por características propias del envejecimiento: menor peso genético, inmunosenescencia, disbiosis más profunda y acumulación de exposiciones ambientales. Estas particularidades no solo explican las diferencias clínicas observadas entre pacientes de inicio precoz y de inicio tardío, sino que también abren perspectivas terapéuticas innovadoras, dirigidas a modular la microbiota, reducir la inflamación vinculada al envejecimiento y personalizar el abordaje según el perfil fisiopatológico del paciente anciano. (100),(102),(103),(105),(106).

9.4 Generalidades de los subtipos de EII

La EII comprende principalmente la CU y la EC, dos entidades que comparten un núcleo sintomático caracterizado por diarrea crónica, dolor abdominal, sangrado rectal, anemia y pérdida de peso. Sin embargo, en adultos mayores la presentación tiende a ser más atípica, con predominio de la rectorragia sobre la diarrea y menor expresión de dolor abdominal, lo que puede dificultar el diagnóstico inicial. Ambas entidades tienen un componente sistémico, con manifestaciones extraintestinales reportadas en el 25–40% de los pacientes, incluyendo compromiso ocular (uveítis, episcleritis), dermatológico (eritema nodoso, pioderma gangrenoso), musculoesquelético (espondilo-artritis, artritis periférica) y hepatobiliar (colangitis esclerosante primaria). Algunas de estas manifestaciones se distribuyen de forma diferencial: la colangitis esclerosante primaria y el eritema nodoso son más frecuentes en CU, mientras que las fístulas perianales y el pioderma gangrenoso se observan con mayor frecuencia en EC (100),(105). En adultos mayores, estas manifestaciones suelen ser menos evidentes o confundirse con comorbilidades reumatológicas, dermatológicas o hepáticas, dificultando su reconocimiento clínico (100).

La EII en adultos mayores plantea retos particulares: se ha documentado una mayor tasa de hospitalización y mortalidad intrahospitalaria, probablemente asociadas a multimorbilidad, fragilidad y uso limitado de terapias inmunosupresoras o biológicas por riesgo de infecciones (104). Además, síntomas como la incontinencia fecal, reportada en 20–25% de los adultos mayores con EII y hasta en tres cuartas partes en encuestas específicas, adquieren relevancia clínica y afectan la calidad de vida, incluso en formas leves de la enfermedad. (106).

Para la valoración de la actividad inflamatoria se emplean índices como el Índice de Actividad de la Enfermedad de Crohn para EC y las escalas de Truelove-Witts o Mayo Score para CU. Sin embargo, estas herramientas fueron diseñadas para población más joven y presentan limitaciones en ancianos, pues no incorporan variables geriátricas críticas como fragilidad, multimorbilidad o tolerancia terapéutica (100).

La CU en adultos mayores presenta un perfil clínico y demográfico diferenciado respecto a pacientes jóvenes: predomina en varones, con menor frecuencia de antecedentes familiares de EI y menor proporción de manifestaciones extraintestinales, lo que sugiere un fenotipo particular (104). Clínicamente, los síntomas incluyen diarrea con sangre, dolor abdominal, urgencia fecal y tenesmo, comparables en intensidad a los de adultos jóvenes, aunque con predominio de colitis izquierda en esta población, y menor frecuencia de proctitis aislada o pancolitis extensa (104),(105).

Endoscópicamente, la CU se distingue por inflamación difusa y continua iniciando en recto, con mucosa friable, granular y ulcerada. Histológicamente, en fase activa muestra infiltrado inflamatorio mixto, neutrófilos en criptas con microabscesos y ulceraciones, mientras que en fase crónica se observan alteraciones arquitecturales glandulares, plasmocitosis basal y metaplasia de células de Paneth en colon izquierdo, reflejo de remodelación mucosa por inflamación persistente (107).

Las complicaciones incluyen colitis fulminante y megacolon tóxico (15% de los casos), hemorragia masiva en 1–3%, así como estenosis colónicas en 5–10%, que obligan a descartar malignidad (105). El riesgo de cáncer colorrectal se incrementa tras más de una década de evolución y constituye un motivo de vigilancia endoscópica estrecha (100). A largo plazo, la CU en adultos mayores se caracteriza por una mayor tasa de hospitalización y mortalidad intrahospitalaria, atribuida tanto a un control subóptimo por temor a utilizar terapias inmunosupresoras o biológicas, como a la coexistencia de multimorbilidad y fragilidad (104).

La enfermedad de Crohn presenta un espectro clínico más heterogéneo debido a su afectación transmural y segmentaria, capaz de comprometer cualquier parte del tracto gastrointestinal. Sus manifestaciones incluyen dolor abdominal cólico, diarrea acuosa y pérdida de peso, que suelen preceder al diagnóstico durante años y presentarse en brotes intermitentes. La afectación ileal terminal genera dolor en fosa iliaca derecha que puede simular apendicitis, mientras que la diarrea sanguinolenta aparece en compromiso colónico o rectal. La pérdida ponderal obedece a diarrea, malabsorción y anorexia secundaria al temor a la ingesta (105). Endoscópicamente, la EC se caracteriza por lesiones discontinuas, úlceras aftoides, fisuras profundas y patrón empedrado. Histológicamente, son característicos los granulomas no caseificantes (en 15–30% de los pacientes) y la inflamación transmural, asociada a fenómenos de remodelado tisular que explican el desarrollo de fístulas y estenosis (107). Evolutivamente, la EC puede adoptar fenotipo penetrante, con fístulas en 20–40% de los pacientes (entero-entéricas, entero-vesicales, entero-cutáneas, entero-vaginales), complicadas por abscesos e infecciones recurrentes; o fenotipo fibroestenótico, con estenosis que provocan cuadros obstructivos en intestino delgado, colon o región anorrectal. La enfermedad perianal aparece en hasta un tercio de los casos, configurando un fenotipo más agresivo y de difícil manejo. (105).

Además de la clínica digestiva, la EC cursa con manifestaciones sistémicas (fatiga, fiebre) y extraintestinales que abarcan piel, articulaciones, hígado, aparato ocular, riñón y sistema cardiovascular, reforzando su carácter multisistémico (105). Entre sus complicaciones graves destacan el megacolon tóxico, la perforación intestinal, la peritonitis y las hemorragias masivas, además del riesgo progresivo de displasia y cáncer colorrectal, especialmente en pancolitis de larga evolución (107).

En adultos mayores, la EC de inicio tardío muestra predominancia colónica, menor frecuencia de compromiso ileocólico y un curso inflamatorio menos agresivo, con menor tendencia a formas fistulizantes y menor afectación perianal (106). Sin embargo, persisten riesgos derivados de la inflamación crónica y del uso de terapias prolongadas. La distinción entre CU y EC no siempre es clara, ya que hasta un 15% de los pacientes se clasifican inicialmente como

colitis indeterminada y cerca del 14% cambian de diagnóstico con el tiempo, lo que obliga a integrar hallazgos clínicos, endoscópicos, histológicos y de imagen para lograr una clasificación precisa y orientar el tratamiento (107).

9.5 Diagnóstico

El diagnóstico de la EII en el paciente adulto mayor constituye un desafío clínico complejo, dado que sus manifestaciones cardinales diarrea crónica, rectorragia, dolor abdominal recurrente y pérdida de peso suelen superponerse con una amplia gama de patologías prevalentes en este grupo etario. Entre los diagnósticos diferenciales más relevantes se incluyen el cáncer colorrectal, la colitis isquémica, la colitis segmentaria asociada a diverticulosis, la colitis microscópica, la enteritis o colitis inducida por antiinflamatorios no esteroideos y las secuelas de radioterapia pélvica, entidades que no solo imitan el cuadro clínico de la EII, sino que además requieren abordajes terapéuticos radicalmente distintos, lo que hace indispensable un proceso diagnóstico riguroso, diferencial y personalizado(108).

La primera aproximación debe basarse en una historia clínica detallada, una exploración física dirigida y pruebas de laboratorio básicas, tanto para apoyar el diagnóstico como para establecer un perfil basal de comorbilidades y estado nutricional. El hemograma puede revelar anemia y trombocitosis como marcadores indirectos de inflamación crónica, mientras que la hipoalbuminemia y las deficiencias vitamínicas sugieren malnutrición. La ferritina y la albúmina sérica aportan información adicional sobre el estado inflamatorio y nutricional, mientras que la PCR constituye un marcador útil de actividad inflamatoria sistémica (105), (108). De forma complementaria, las pruebas de función hepática y renal adquieren particular relevancia en este grupo poblacional, dado el riesgo incrementado de hepatopatías y nefropatías concomitantes, además de la necesidad de contar con parámetros basales para el monitoreo de toxicidad de fármacos inmunosupresores o biológicos (108).

En paralelo, es mandatorio excluir causas infecciosas de diarrea, con especial énfasis en *Clostridioides difficile*, cuya prevalencia es mayor en adultos mayores, incluso en ausencia de exposición antibiótica reciente. El análisis de heces, incluyendo coprocultivos y estudio parasitológico, debe solicitarse de manera selectiva según la presentación clínica o los factores epidemiológicos. Estas pruebas iniciales son críticas para evitar diagnósticos erróneos y orientar adecuadamente la necesidad de estudios endoscópicos e imagenológicos (105), (108).

La colonoscopia con toma de biopsias sigue siendo la piedra angular del diagnóstico, al permitir confirmar histológicamente la inflamación, así como definir su extensión, severidad y características morfológicas (100), (108). Sin embargo, en el adulto mayor su indicación debe valorarse cuidadosamente debido al mayor riesgo de complicaciones derivadas de la sedación, la preparación intestinal, la polifarmacia y la presencia de fragilidad o comorbilidades cardiovasculares, respiratorias y renales. En este contexto, los biomarcadores fecales como la calprotectina y la lactoferrina adquieren una relevancia especial como herramientas no invasivas para el cribado y el seguimiento de la actividad inflamatoria, reduciendo la necesidad de procedimientos invasivos repetidos (100).

Las técnicas de imagen complementarias, como la tomografía computarizada con contraste en cuadros agudos y la resonancia magnética o la ecografía intestinal en escenarios de evaluación crónica, permiten valorar la extensión y actividad inflamatoria, al tiempo que facilitan la exclusión de diagnósticos diferenciales frecuentes en esta edad, como la diverticulitis complicada, la perforación o la isquemia mesentérica (108).

En definitiva, el diagnóstico de la EII en el adulto mayor requiere un enfoque multidimensional que combine criterios clínicos, biomarcadores, estudios de imagen y, cuando sea posible, confirmación histológica, siempre integrando en la toma de decisiones aspectos geriátricos como la fragilidad, las comorbilidades y los riesgos inherentes a cada procedimiento. Esta aproximación individualizada es esencial para optimizar la elección terapéutica, evitar retrasos o errores diagnósticos y mejorar el pronóstico en esta población vulnerable (100), (105), (108).

Tras abordar las consideraciones generales y los desafíos particulares del diagnóstico de la enfermedad inflamatoria intestinal en el adulto mayor, resulta fundamental profundizar en los principales estudios diagnósticos disponibles. A continuación, se describirán de manera detallada las herramientas endoscópicas, histológicas, de laboratorio, biomarcadores fecales y de imagen que conforman la base del abordaje diagnóstico, destacando tanto su utilidad clínica como las precauciones específicas que deben tenerse en cuenta en esta población.

9.5.1 Endoscopias

La endoscopia constituye una herramienta diagnóstica y de seguimiento esencial en la EII, al permitir la visualización directa de la mucosa, la identificación de lesiones inflamatorias características y la diferenciación respecto a otras entidades con presentación similar (105),(107),(109). Entre las modalidades disponibles, la colonoscopia con intubación del íleon terminal se considera el procedimiento de elección en la evaluación inicial, ya que posibilita la caracterización de la extensión y actividad inflamatoria, la obtención de biopsias para estudio histopatológico, la vigilancia oncológica y en determinados escenarios, intervenciones terapéuticas como resección de pólipos o dilatación de estenosis (105),(109). La toma sistemática de muestras es fundamental: se recomienda obtener al menos dos biopsias de cinco segmentos distintos incluyendo íleon y recto, tanto en áreas afectadas como en mucosa aparentemente sana, lo que permite definir la extensión histológica y apoyar el diagnóstico diferencial entre EC y CU (105).

El patrón endoscópico orienta fuertemente la clasificación: en la CU la inflamación es continua y típicamente se extiende desde el recto hacia proximal, con hallazgos como pérdida de la trama vascular, eritema difuso, granularidad, friabilidad, erosiones, úlceras y pseudopólipos. No obstante, hasta un 20–44% de los pacientes puede presentar distribuciones atípicas, como recto respetado o lesiones parcheadas, lo que dificulta el diagnóstico (105), (109). En contraste, la EC muestra compromiso segmentario con lesiones en “salto”, recto respetado, úlceras aftosas o longitudinales y aspecto empedrado, además de afectación perianal. (105). En este contexto, la colonoscopia enfrenta retos diagnósticos relevantes, dado que infecciones como la colitis por *Clostridioides difficile* o la tuberculosis intestinal pueden simular la EC, esta última se asocia con hallazgos diferenciales como afectación circunferencial del íleon terminal y válvula ileocecal patulosa (109).

La endoscopia digestiva alta desempeña un rol selectivo en la EII, dado que la afectación del tracto gastrointestinal superior es excepcional en la CU y relativamente infrecuente en la EC, con prevalencias estimadas entre 0,5% y 16%. No se recomienda de forma rutinaria en adultos, reservándose para casos con síntomas altos (náuseas, vómitos, pirosis) o cuando el diagnóstico diferencial entre subtipos de EII es incierto. Los hallazgos incluyen úlceras longitudinales en esófago, erosiones y aspecto en empedrado en estómago y duodeno, así como patrones sugestivos como el “apariencia en forma de caña de bambú” en la unión gastroesofágica o curvatura menor gástrica. Aunque estas lesiones son sugestivas de EC, deben diferenciarse de etiologías infecciosas como citomegalovirus o virus herpes. (109).

En suma, el diagnóstico endoscópico de la EII no solo confirma la presencia de inflamación y establece la extensión y severidad de la enfermedad, sino que también orienta el diagnóstico diferencial, guía decisiones terapéuticas y constituye un pilar insustituible en el seguimiento clínico (105), (107), (109).

9.5.2 Capsula endoscópica

La VCE se ha consolidado como una herramienta diagnóstica de gran valor en la evaluación del intestino delgado en la enfermedad inflamatoria intestinal, particularmente en la EC, donde hasta un 30% de los casos presentan afectación exclusiva de este segmento y podrían pasar inadvertidos mediante colonoscopia o endoscopia digestiva alta (107), (109). Su principal fortaleza radica en la capacidad de ofrecer una visualización completa y mínimamente invasiva de la mucosa, con detección de lesiones superficiales como erosiones o úlceras aftosas que suelen escapar a técnicas radiológicas como la enterografía por resonancia magnética o la enterografía por tomografía computarizada. En este contexto, estudios comparativos han mostrado que la VCE alcanza sensibilidades cercanas al 93%, con rendimiento superior frente a la CTE y mayor precisión que la MRE en la identificación de lesiones superficiales o proximales (109).

Las guías de la ESGE recomiendan la VCE como técnica diagnóstica inicial en sospecha de Crohn del intestino delgado, considerando la presencia de tres o más úlceras en ausencia de uso reciente de AINES como un hallazgo altamente sugestivo (109). En términos de eficacia comparativa, la cápsula endoscópica ha demostrado sensibilidad superior a la colonoscopia (83% vs. 74%), lo que refuerza su utilidad en escenarios donde las técnicas convencionales no logran caracterizar adecuadamente la enfermedad (107).

No obstante, el uso de VCE no está exento de limitaciones. El riesgo de retención de la cápsula, que puede alcanzar hasta un 13%, representa su principal complicación, sobre todo en pacientes con estenosis o fístulas (107), (109). Por este motivo, se recomienda verificar previamente la permeabilidad intestinal mediante cápsula de permeabilidad o técnicas de imagen como la MRE antes de la realización del estudio. Aunque la VCE puede detectar lesiones adicionales hasta en el 71% de los pacientes con EC, en la mayoría de los casos estos hallazgos no modifican de manera significativa la estrategia terapéutica, ya que suelen coexistir lesiones accesibles a métodos más convencionales para monitorizar la respuesta al tratamiento (109). La cápsula endoscópica se consolida como un método complementario de gran precisión, que, utilizado de forma adecuada y tras una cuidadosa selección de pacientes, resulta insustituible en el abordaje diagnóstico integral de la EII (107), (109).

9.5.3 Histopatología

Las pruebas histopatológicas constituyen un pilar fundamental en el abordaje diagnóstico de la EII, siendo la biopsia endoscópica indispensable no solo para diferenciar entre CU y EC, sino también para excluir otras entidades que pueden simular su presentación clínica (105), (109). La obtención sistemática de múltiples muestras, correctamente etiquetadas y procedentes de distintos segmentos del colon e íleon terminal incluyendo tanto áreas afectadas como mucosa aparentemente normal, resulta esencial para que el patólogo pueda evaluar la extensión, distribución y características de la inflamación, lo que repercute directamente en la precisión diagnóstica y en la planificación terapéutica (109).

En la CU, los hallazgos histológicos característicos incluyen inflamación continua limitada a la mucosa, criptitis activa, abscesos crípticos, plasmocitosis basal y alteraciones arquitecturales progresivas de las criptas, tales como ramificación, acortamiento y depleción de mucina, así como metaplasia de células de Paneth en colon distal (105), (109). La infiltración neutrofílica constituye un marcador de actividad, mientras que la persistencia de actividad

histológica pese a la remisión endoscópica se ha asociado a un mayor riesgo de recaída, lo que refuerza la relevancia del análisis histológico en el seguimiento (109).

Por su parte, la EC presenta un patrón histológico heterogéneo, caracterizado por inflamación discontinua y transmural, distorsión focal de criptas, fibrosis, hiperplasia neural y extensión inflamatoria hacia la submucosa. La presencia de granulomas no caseificantes constituye el hallazgo más específico, aunque se identifica solo en alrededor de un tercio de los pacientes (105), (109). Su detección, aunque infrecuente, resulta de gran valor para orientar el diagnóstico diferencial frente a la CU y a otras entidades inflamatorias o infecciosas.

Estas diferencias histopatológicas, integradas con los hallazgos endoscópicos y los biomarcadores, resultan esenciales en casos de colitis indeterminada, donde la clínica y las pruebas de laboratorio pueden ser inespecíficas o de baja sensibilidad (105). Además, la histología tiene un papel pronóstico: en la CU, la persistencia de inflamación microscópica se relaciona con mayor riesgo de recaída, mientras que en la EC la curación histológica del íleon terminal se asocia a menor progresión clínica y necesidad de escalada terapéutica (109).

En conjunto, la histopatología constituye no solo una herramienta diagnóstica insustituible, sino también un componente clave en el seguimiento y la estratificación pronóstica de los pacientes con EII, contribuyendo a una medicina más individualizada y basada en la evidencia (105), (109).

9.5.4 Laboratorios

La evaluación de laboratorio en la EII se fundamenta en el uso de biomarcadores inflamatorios séricos y hematológicos, los cuales, aunque inespecíficos, aportan información relevante para monitorizar la actividad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento, más que para establecer el diagnóstico inicial (105),(109). Entre ellos, la PCR constituye el marcador sérico más utilizado y sensible, se trata de una proteína de fase aguda sintetizada en el hígado bajo el estímulo de citocinas proinflamatorias liberadas tras la activación de macrófagos y el daño tisular. Su cinética rápida con incrementos de 500 a 1000 veces sobre el valor basal en cuestión de horas y una vida media corta de aproximadamente 19 horas la convierte en una herramienta práctica para el seguimiento dinámico de la inflamación (105) (109).

Sin embargo, su sensibilidad y especificidad son limitadas: hasta un 30% de los pacientes con EC activa endoscópicamente presentan niveles normales de PCR, y en la CU este porcentaje puede alcanzar hasta el 50% de los casos (105), (109). Además, los valores elevados de PCR pueden observarse en infecciones, procesos inflamatorios no relacionados con EII, obesidad, tabaquismo o bajo el efecto de ciertos fármacos, lo que obliga a interpretarla en un contexto clínico más amplio (105).

A pesar de estas limitaciones, la PCR ha demostrado una correlación consistente con la actividad clínica en la EC y, en menor medida, en la CU, lo que le otorga un rol central en la práctica clínica. Su utilidad se ha potenciado dentro de la estrategia terapia guiada por objetivos donde la normalización de la PCR se considera un objetivo terapéutico clave en la monitorización y seguimiento de pacientes. Diversos estudios han propuesto puntos de corte y combinaciones con otros parámetros hematológicos para incrementar la sensibilidad y especificidad, aunque sin alcanzar un rendimiento suficiente para reemplazar los métodos diagnósticos directos, reafirmando así su papel como herramienta complementaria y no concluyente (109).

La determinación de PCR, constituye un instrumento de gran valor para el seguimiento dinámico y la estratificación pronóstica, pero deben interpretarse siempre de forma integrada con la clínica, los hallazgos endoscópicos, los biomarcadores fecales y la histopatología (105), (109).

A continuación, se dedicará una revisión específica a la calprotectina fecal, un biomarcador no invasivo de creciente relevancia. Su utilidad trasciende la monitorización de la actividad de la EII, ya que también constituye una herramienta clave en el abordaje diagnóstico de enfermedades del tracto gastrointestinal con sospecha de etiología inflamatoria, contribuyendo a diferenciar procesos orgánicos de causas funcionales y orientando la necesidad de estudios endoscópicos o de imagen.

9.5.4.1 Calprotectina

La CF, también conocida como MRP8/14 o S100A8/A9, es una proteína de aproximadamente 36–36.5 kDa perteneciente a la familia S100, un grupo de proteínas fijadoras de calcio altamente conservadas, que cumplen múltiples funciones en la regulación de procesos celulares y en la inmunidad innata. La formación de heterodímeros o tetrámeros, especialmente en presencia de calcio, activa sus funciones biológicas, que incluyen la regulación de la inflamación, la respuesta antimicrobiana, la modulación de la diferenciación celular, la apoptosis, y la proliferación tisular (110)

Desde el punto de vista inmunológico, la CF actúa como un componente clave de la inmunidad innata. Se localiza principalmente en el citoplasma de los neutrófilos, donde constituye aproximadamente el 60% del contenido proteico citosólico. También se expresa, en menor medida, en monocitos, macrófagos y ciertas células epiteliales. Su liberación puede ocurrir de forma activa, durante la activación celular por estímulos inflamatorios, o pasivamente, como resultado de la muerte celular. Una vez liberada, ejerce una potente actividad antimicrobiana al quedar metales tan esenciales para la supervivencia de patógenos, como zinc y manganeso, inhibiendo así su metabolismo y crecimiento. Simultáneamente, cumple funciones proinflamatorias al actuar como un patrón molecular asociado a daño que activa receptores como TLR4 y RAGE, promoviendo la producción de citoquinas proinflamatorias, la migración leucocitaria y la activación de mecanismos de defensa frente a agresiones infecciosas o inflamatorias (110),(111),(112).

Si bien puede detectarse en distintos fluidos corporales como orina, saliva, plasma, líquido cefalorraquídeo y secreciones respiratorias, su utilidad clínica más destacada radica en su cuantificación fecal, ya que durante los procesos inflamatorios intestinales como ocurre en la EII, colitis infecciosa, colitis inducida por fármacos (AINES), colitis microscópica y otras enteropatías inflamatorias se produce una migración activa de neutrófilos hacia la mucosa y la luz intestinal, liberando calprotectina de manera directa al lumen. En este medio, la proteína muestra una notable estabilidad frente a enzimas bacterianas y digestivas, lo que permite su detección confiable incluso después de varios días a temperatura ambiente. Se ha estimado que su concentración en heces puede ser hasta seis veces mayor que en plasma, lo que la convierte en un biomarcador ideal para monitorizar inflamación intestinal localizada de forma no invasiva, segura y ambulatoria (110), (111),(112) (113).

En el contexto clínico, la CF ha demostrado alta sensibilidad y especificidad para detectar inflamación intestinal activa, superando en muchos casos a biomarcadores sistémicos como la PCR y la VES los cuales reflejan inflamación sistémica pero no localizan el proceso. Esta especificidad le confiere gran utilidad en el cribado de enfermedad inflamatoria intestinal, permitiendo distinguir entre trastornos funcionales como el SII y causas orgánicas de diarrea

crónica. Además, ha sido incorporada en algoritmos clínicos para evitar endoscopías innecesarias, optimizar la evaluación de la respuesta terapéutica, predecir riesgo de recaída y decidir el ajuste o intensificación del tratamiento inmunomodulador o biológico (110), (111), (112)

Su distribución homogénea en las heces, la facilidad de recolección, su estabilidad durante el transporte y la reproducibilidad de sus mediciones la convierten en una herramienta diagnóstica y de seguimiento costo-efectiva, ampliamente implementada en la práctica gastroenterológica actual. En conjunto, la CF se ha consolidado como un biomarcador integral de inflamación intestinal, capaz de vincular directamente la fisiopatología de la respuesta inmune con decisiones clínicas relevantes, brindando un abordaje más preciso, humanizado y menos invasivo para el cuidado de pacientes con enfermedades gastrointestinales inflamatorias (110),(111),(112).

Variables que influyen en la recolección, procesamiento e interpretación clínica de la calprotectina fecal

La medición de FC se ha consolidado como una herramienta diagnóstica fundamental para la evaluación de inflamación intestinal, pero su confiabilidad depende críticamente de múltiples factores preanalíticos, entre los que se incluyen las condiciones de recolección, almacenamiento, procesamiento de la muestra, y la interpretación contextual de resultados. Aunque durante años se consideró que la FC era una proteína estable en condiciones ambientales, estudios recientes han demostrado que su estabilidad es limitada y puede verse comprometida por diversos factores físicos, bioquímicos y clínicos. Uno de los hallazgos más relevantes ha sido la degradación progresiva de la calprotectina cuando las muestras fecales se mantienen a temperatura ambiente por más de 72 horas. A partir del primer día sin refrigeración pueden detectarse pérdidas cuantificables y para el sexto o séptimo día, se ha documentado una reducción de entre 28% y 46% en los niveles medidos. Este deterioro parece relacionado con la acción de proteasas intestinales activas como la tripsina, especialmente cuando las muestras provienen del intestino delgado proximal o en contextos de tránsito acelerado, donde la actividad enzimática es mayor. En contraste, en condiciones como la insuficiencia pancreática exocrina, la disminución de enzimas digestivas puede resultar en niveles falsamente elevados de calprotectina por menor degradación proteica intraluminal (110).

A nivel estructural, se ha planteado que los cambios de temperatura también pueden alterar la conformación del heterodímero S100A8/S100A9, afectando la afinidad de unión a calcio y zinc, así como la exposición de epítopos inmunorreactivos utilizados en ensayos ELISA. Esto puede explicar por qué incluso sin degradación directa, la detección inmunoquímica puede verse afectada tras una exposición prolongada a temperatura ambiente. Frente a estos hallazgos, las recomendaciones actuales indican que la muestra no debe mantenerse más de 72 horas sin refrigeración, si se requiere almacenamiento prolongado, la congelación a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ es el método óptimo, con estabilidad comprobada incluso tras varios ciclos de congelamiento y descongelamiento (110).

Además de las condiciones de almacenamiento, se ha reconocido que la recolección y manipulación de la muestra por parte del paciente pueden introducir variabilidad significativa. Es fundamental evitar la contaminación con orina o agua del inodoro, ya que estos pueden diluir la muestra y producir valores falsamente bajos (110).

Por otro lado, la CF presenta una variabilidad biológica considerable, tanto entre días consecutivos como dentro del mismo día. En un estudio de Kristensen et al., se reportó un coeficiente de variación intraindividual del 39.4% en pacientes con EII, mientras que Lasson et al., observaron una variación intradiaria de hasta 52% en colitis ulcerosa activa confirmada endoscópicamente (112). Si bien estos porcentajes podrían parecer elevados, se ha demostrado que solo una minoría de pacientes presenta fluctuaciones que cruzan umbrales clínicamente significativos entre días consecutivos. La variabilidad puede deberse a factores como el intervalo entre deposiciones, ya que se han registrado

valores más altos cuando este intervalo es más prolongado, posiblemente por acumulación local de neutrófilos y sus productos en la luz intestinal. Curiosamente, aunque se suele preferir la primera deposición del día, algunos estudios han evidenciado niveles aún más altos en la segunda evacuación, lo que sugiere que no existe un patrón circadiano uniforme y que la consistencia en el horario de recolección es más importante que el momento absoluto. En la práctica, se recomienda que el paciente recolecte la muestra a una hora similar en cada seguimiento, bajo condiciones comparables de dieta y medicación, para reducir al mínimo la variabilidad externa y mejorar la comparabilidad longitudinal (113), (112).

Rango de referencia

Inicialmente, los estudios utilizaron puntos de corte como 10 mg/L, pero con el desarrollo de métodos comerciales más sensibles —como el ensayo ELISA PhiCal— y la estandarización de unidades a microgramos por gramo de heces, se adoptó ampliamente el umbral de 50 µg/g como el límite superior de normalidad en adultos (113). Este valor ha demostrado alta sensibilidad diagnóstica y es particularmente útil en atención primaria como herramienta de exclusión. Sin embargo, se ha comprobado que no existe un umbral universal, ya que diversos factores pueden alterar la concentración de CF sin reflejar necesariamente una EII activa. Uno de estos factores es la edad: en adultos mayores de 60 o 65 años, se ha observado una elevación fisiológica de los niveles basales de CF incluso en ausencia de patología intestinal evidente. Estudios con el ensayo PhiCal han propuesto valores de referencia ajustados por edad, llegando hasta 112 µg/g en personas mayores, justificado por fenómenos como la inmunosenescencia, el aumento de la permeabilidad intestinal, la micro inflamación crónica y las alteraciones en la microbiota intestinal asociadas al envejecimiento (110), (113).

En la práctica clínica cotidiana, los valores de CF se interpretan de forma progresiva. Un nivel <50 µg/g sugiere baja probabilidad de EII y permite, en la mayoría de los casos, evitar una colonoscopia, especialmente en pacientes jóvenes o en contextos de atención primaria con baja prevalencia de enfermedad inflamatoria. En un metaanálisis reciente, este umbral presentó una sensibilidad del 93% y una especificidad del 94% para diferenciar EII del SII. En un estudio con 962 pacientes atendidos en medicina general, un resultado <50 µg/g tuvo un valor predictivo negativo del 98%, indicando su elevada utilidad como prueba de exclusión ((111). Por el contrario, valores >150–250 µg/g se consideran altamente sugestivos de inflamación orgánica significativa, lo que justifica proceder con endoscopia para confirmar diagnóstico, evaluar extensión y orientar tratamiento (112), (113). Entre ambos extremos, los niveles intermedios (50–150 µg/g) definen una zona gris diagnóstica que requiere interpretación contextual: en estos casos puede repetirse la prueba tras un intervalo de semanas o priorizar el estudio endoscópico si la sospecha clínica persiste (110),(112),(113). En escenarios especializados, como servicios de gastroenterología hospitalaria donde la prevalencia de EII es alta, se han propuesto puntos de corte más altos como 100 o 150 µg/g para mejorar la especificidad diagnóstica(111).

Sin embargo, la interpretación de la CF no debe limitarse a una lectura numérica aislada, ya que múltiples condiciones clínicas y farmacológicas pueden influir en sus niveles. Es un marcador sensible pero no específico de inflamación intestinal, y puede elevarse en contextos como infecciones entéricas, colitis inducida por AINEs, neoplasias, diverticulitis, enfermedad celíaca activa, colitis microscópica y otras enfermedades inflamatorias o autoinmunes del tubo digestivo (112),(113),. Entre los medicamentos, los AINEs son los más claramente asociados a elevaciones significativas de CF, pudiendo alcanzar niveles >500 µg/g por la inducción de enteropatía con infiltración neutrofílica subclínica. Por esta razón, se recomienda suspenderlos al menos dos semanas antes de tomar la muestra, cuando sea

clínicamente posible (111) (113). Los IBP, aunque con un efecto menos pronunciado, también se han relacionado con aumentos modestos (hasta 150 µg/g), posiblemente por mecanismos indirectos como disbiosis inducida por hipoclorhidria (111). A pesar de que otros fármacos como mesalazina, azatioprina, metotrexato, sulfasalazina, suplementos de hierro o multivitamínicos no interfieren directamente con los ensayos de FCP, su impacto fisiopatológico sobre la mucosa intestinal o la microbiota podría modificar los niveles en algunos pacientes (113). En cuanto al sangrado digestivo, este solo produciría elevaciones relevantes de CF si las pérdidas superan los 300 ml diarios, situación generalmente acompañada de signos clínicos como melena o hematoquecia, por lo que pequeñas pérdidas no suelen interferir de forma significativa en los resultados (110).

Asimismo, la obesidad ha emergido como un factor asociado con elevaciones de CF en ausencia de EII, probablemente mediadas por inflamación crónica de bajo grado, disbiosis intestinal, reducción de péptidos antimicrobianos como los producidos por las células de Paneth y alteración de la homeostasis epitelial. Intervenciones dirigidas a la pérdida de peso han demostrado reducir significativamente los niveles de calprotectina fecal en individuos con sobrepeso y obesidad, lo cual apoya esta asociación. Otros factores relacionados con el estilo de vida, como el sedentarismo, el bajo consumo de fibra y posiblemente la edad avanzada, también se han vinculado a niveles más altos de FCP en sujetos sin EII. En contraste, suplementos como vitamina D, zinc, ácidos grasos omega-3 y ciertos probióticos pueden modular la inflamación intestinal y reducir los niveles de calprotectina, aunque la evidencia aún es heterogénea y los mecanismos no están completamente comprendidos (111).

Frente a esta complejidad, algunos autores han propuesto abandonar la interpretación dicotómica de la calprotectina fecal en favor de un enfoque por rangos diagnósticos. De acuerdo con esta propuesta, niveles <50 µg/g sugieren inflamación intestinal clínicamente insignificante y permiten descartar EII activa; valores entre 50–150 µg/g deben evaluarse con cautela y, según el contexto clínico, se puede optar por repetir la medición, observar la evolución o proceder a pruebas complementarias; niveles entre 150–250 µg/g son altamente sugestivos de EII o patología inflamatoria, y cifras superiores a 500 µg/g se asocian habitualmente con enfermedad inflamatoria intestinal de moderada a severa o procesos orgánicos intestinales graves, como cáncer colorrectal o colitis infecciosa severa (4). Este enfoque escalonado permite una estrategia diagnóstica más personalizada, optimiza la utilización de la endoscopia, reduce retrasos diagnósticos y minimiza la exposición innecesaria a procedimientos invasivos en pacientes con síntomas funcionales. En última instancia, el valor clínico de la calprotectina fecal radica no solo en su rendimiento diagnóstico, sino en su capacidad para guiar decisiones médicas centradas en el paciente, adaptadas a la edad, comorbilidades, y contexto clínico individual (110), (111), (112), (113).

Rol de la CF en la EII

La CF se ha consolidado como un biomarcador no invasivo, confiable y accesible para detectar inflamación de la mucosa intestinal, con un rol cada vez más relevante en el abordaje integral de la EII, que incluye tanto la colitis ulcerosa como la enfermedad de Crohn. Diversas guías clínicas internacionales han incorporado su uso dentro de los algoritmos diagnósticos y de seguimiento, dada su alta sensibilidad para identificar inflamación intestinal activa, su buena correlación con la actividad endoscópica, y su capacidad para diferenciar patologías orgánicas de trastornos funcionales como el SII. En cuanto al seguimiento, la CF permite evaluar curación mucosa o detectar recurrencia inflamatoria de forma no invasiva, con ventajas logísticas y económicas respecto a estudios endoscópicos, especialmente en el entorno ambulatorio (112)

La evidencia sugiere que la CF es superior a índices clínicos tradicionales y a biomarcadores séricos como la PCR o la VES para monitorizar inflamación activa. Tres metaanálisis confirmaron su mayor sensibilidad en colitis ulcerosa

respecto a EC . En este sentido, umbrales de 50–100 $\mu\text{g/g}$ son útiles para descartar inflamación activa, mientras que niveles superiores a 250 $\mu\text{g/g}$ son más específicos para confirmar actividad significativa. Además, su utilidad como marcador indirecto de curación mucosa ha sido ampliamente respaldada: en colitis ulcerosa, un valor entre 60–75 $\mu\text{g/g}$ tiene una sensibilidad del 87% y especificidad del 79%; en Crohn, la sensibilidad baja al 67% y la especificidad al 76% . En concordancia con esto, guías recientes sugieren utilizar como meta terapéutica valores <100 $\mu\text{g/g}$, y repetir la medición o realizar estudios complementarios ante valores en la "zona gris" (100–200 $\mu\text{g/g}$) (113).

El seguimiento mediante CF en pacientes con EII en remisión clínica permite detectar inflamación subclínica antes del inicio de síntomas, facilitando intervenciones precoces y reducción del riesgo de complicaciones. Un metaanálisis riguroso evidenció que valores persistentemente elevados se asocian con una probabilidad de recaída del 53% al 83% en los siguientes 2 a 3 meses, mientras que niveles bajos se correlacionan con una tasa de remisión del 67% al 94%. Un punto de corte de 55 $\mu\text{g/g}$ tuvo un valor predictivo negativo del 94%, mientras que valores >300 $\mu\text{g/g}$ se asociaron con recaída en el 83% de los casos . Estos datos apoyan un modelo continuo: a mayor nivel de calprotectina, mayor riesgo de recaída, justificando ajustes terapéuticos o intensificación del seguimiento (110).

Finalmente, la CF ha demostrado ser superior a otros marcadores en la evaluación de respuesta terapéutica, correlacionándose de forma robusta con curación mucosa, extensión de la enfermedad y actividad histológica, incluso en mucosas aparentemente normales (112). Esta característica permite personalizar el tratamiento: por ejemplo, en pacientes con colitis ulcerosa en fase de mantenimiento con 5-ASA y FCP normal, puede considerarse reducir la dosis; en cambio, elevaciones persistentes pueden justificar escalamiento a terapia combinada o uso de biológicos (111), (112). Además, se ha observado que el ascenso progresivo de CF puede preceder la recaída tras suspensión de anti-TNF, posicionándola como herramienta clave para el monitoreo terapéutico y la toma de decisiones clínicas proactivas (112).

Calprotectina fecal en enfermedades intestinales orgánicas más allá de la EII

Más allá de la EII, la utilidad de la CP ha sido explorada en múltiples patologías intestinales. En el contexto del cáncer colorrectal , los resultados han sido mixtos. Aunque varios metaanálisis han reportado sensibilidades entre 83–87% y especificidades entre 61–76% con puntos de corte de 50 $\mu\text{g/g}$, su especificidad limitada y la elevación en múltiples procesos inflamatorios restan valor a su uso como herramienta de tamizaje poblacional para el cáncer colorrectal(CCR).No obstante, la probabilidad de presentar una CP elevada es significativamente mayor en pacientes con CCR comparado con sujetos sanos(112)

En la enteropatía inducida por AINES una causa frecuente de diarrea crónica o dolor abdominal en adultos mayores, la CP se eleva de forma significativa, reflejando daño subclínico del intestino delgado, como lo demostró el estudio de Maiden et al., donde el 75% de los sujetos sanos tratados con diclofenaco por dos semanas mostraron elevaciones significativas (112).

En otras entidades, como la enfermedad ácido-péptica, la CP ha mostrado cierta utilidad para predecir la presencia de lesiones endoscópicas altas como úlceras gástricas o esofagitis erosiva, aunque con un rendimiento diagnóstico inferior al observado en colopatías inflamatorias (112).

En conjunto, la CP representa una herramienta valiosa en el arsenal diagnóstico de la gastroenterología moderna.

9.5.5 Imagen

Las técnicas de imagen constituyen un complemento indispensable a la endoscopia en el diagnóstico y seguimiento de la EII, particularmente en la caracterización del intestino delgado y en la evaluación de la enfermedad extra luminal, ámbitos en los que las exploraciones endoscópicas convencionales muestran limitaciones. Su papel es especialmente relevante en la EC, donde hasta un 50% de los pacientes puede presentar hallazgos inflamatorios o estructurales en pruebas de imagen pese a una colonoscopia normal (105). Entre las modalidades más empleadas destacan la CTE, la MRE y la IUS, cada una con ventajas y limitaciones específicas que, en conjunto, permiten un abordaje integral de la enfermedad (107), (109),(114).

La CTE, constituye una herramienta diagnóstica avanzada y ampliamente disponible, caracterizada por su elevada sensibilidad (97,8%) para detectar inflamación, estenosis, fístulas y abscesos, además de su excelente resolución espacial que posibilita reconstrucciones multiplanares en 3D. Se basa en la administración de contraste oral e intravenoso, lo que facilita la evaluación de segmentos inaccesibles mediante endoscopia y la identificación de complicaciones que orientan decisiones quirúrgicas (107). Su rapidez, disponibilidad y facilidad de aplicación representan ventajas prácticas frente a la MRE (109). Sin embargo, la exposición a radiación ionizante constituye su principal limitación, particularmente en una enfermedad crónica que requiere múltiples estudios a lo largo de la vida. (105) (109). Por ello, la CTE debe utilizarse de forma prudente y preferentemente en escenarios de urgencia o cuando otras técnicas no están disponibles.

La MRE se ha consolidado como la técnica de referencia para la evaluación de la EII gracias a su alta sensibilidad y especificidad, y por carecer de radiación.(109). Permite valorar de forma no invasiva la extensión y la actividad inflamatoria, así como complicaciones como estenosis, fístulas, abscesos y afectación perianal, siendo esta última una de sus principales indicaciones (105). Además, ha sido validada mediante índices objetivos como el MaRIA y sus versiones simplificadas, lo que estandariza la interpretación de los hallazgos. Sus limitaciones incluyen el elevado costo, la necesidad de ingesta de contraste, la duración prolongada de la exploración y la posible incomodidad o ansiedad que provoca el confinamiento en el resonador (109). A pesar de estas barreras, la MRE constituye la modalidad preferente en la monitorización de la enfermedad.

La ecografía intestinal se ha posicionado en los últimos años como una herramienta diagnóstica y de seguimiento segura, accesible y libre de radiación, con capacidad para evaluar tanto lesiones intramurales como extra lumbinales (107), (109). El grosor de la pared intestinal constituye su parámetro más sensible y específico: un valor >3 mm en adultos alcanza sensibilidades y especificidades cercanas al 90–96% en comparación con la endoscopia (114). Otros hallazgos como la pérdida de estratificación mural, la hipervascularización mediante Doppler color y la grasa mesentérica hiperecogénica incrementan su precisión diagnóstica (114). La incorporación de la ecografía con contraste y técnicas doppler avanzadas ha permitido diferenciar inflamación activa de fibrosis, así como monitorizar la cicatrización transmural, un objetivo emergente en el manejo de la EC (107) (114).

Las principales limitaciones de la IUS residen en su marcada dependencia del operador, la heterogeneidad de protocolos y la falta de criterios universalmente aceptados de normalidad y remisión transmural. Pese a ello, se reconoce como un método accesible, repetible y de alta precisión, que no solo complementa sino que en muchos escenarios podría sustituir evaluaciones invasivas, consolidándose como una herramienta central en la práctica clínica moderna y en las estrategias de monitorización estrecha (114).

9.6 Tratamiento

El tratamiento de la EII en adultos mayores comparte los objetivos fundamentales con la población más joven inducir y mantener la remisión clínica, prevenir complicaciones estructurales o neoplásicas y optimizar la calidad de vida minimizando la toxicidad farmacológica, pero estos deben ponderarse frente a la fragilidad, la multimorbilidad y las expectativas vitales individuales propias de la geriatría. La evidencia indica que la EII de inicio tardío suele mostrar un curso clínico más estable y menos agresivo: en una cohorte francesa, el 92% de los pacientes con enfermedad de Crohn mantuvo la localización estable a dos años y en colitis ulcerosa el 84% conservó la misma extensión, con progresión mínima desde proctitis (3%) o colitis izquierda (5%) hacia formas extensas; en general, solo entre 0% y 17% de los mayores de 60 años presentan progresión significativa, proporción mucho menor que en pacientes jóvenes, lo que sugiere que el riesgo–beneficio de terapias inmunosupresoras agresivas puede ser menos favorable en muchos ancianos (102). Sin embargo, la exclusión sistemática de esta población en ensayos clínicos limita la solidez de la evidencia, a lo que se suma la dificultad de interpretar desenlaces clínicos en geriatría, ya que síntomas como diarrea o dolor abdominal pueden deberse a comorbilidades comunes. En las últimas décadas, el paradigma terapéutico ha evolucionado desde un enfoque meramente sintomático hacia estrategias de terapia guiada por objetivos, que priorizan objetivos pronósticos a largo plazo como la cicatrización mucosa y la normalización de biomarcadores (calprotectina fecal, proteína C reactiva), superando la mera resolución sintomática (100). Tradicionalmente ha predominado el enfoque de estrategia escalonada, especialmente útil en mayores por su énfasis en seguridad, mientras que la estrategia descendente basada en el uso temprano de biológicos e inmunomoduladores, se reserva para poblaciones más jóvenes de alto riesgo debido a la vulnerabilidad geriátrica frente a infecciones, neoplasias y fragilidad. En cuanto a terapias, los amino-salicilatos mantienen un rol central en colitis ulcerosa leve-moderada con buen perfil de seguridad, aunque su adherencia puede complicarse en ancianos; los corticosteroides sistémicos siguen siendo eficaces para inducir remisión, pero su uso crónico es especialmente nocivo en geriatría, de modo que formulaciones como la budesonida ofrecen ventajas, aunque no están exentas de riesgo. (100) Los inmunomoduladores clásicos (azatioprina, 6-mercaptopurina, metotrexato) se ven limitados en mayores por toxicidad hematológica, hepática y riesgo de neoplasias, mientras que los anti-TNF han demostrado eficacia, pero se utilizan poco en ancianos por riesgo de infecciones graves (12%), sepsis y posible aumento de linfomas o melanoma, sobre todo en combinación con tiopurinas. Agentes más selectivos como vedolizumab (anti-integrina) y ustekinumab (anti-IL12/23) destacan como opciones de elección en geriatría por su menor inmunosupresión sistémica, y los fármacos orales de nueva generación (tofacitinib, ozanimod) ofrecen alternativas prometedoras, aunque con limitada experiencia en ancianos y necesidad de vigilancia por riesgo cardiovascular y trombótico. (100) La cirugía continúa siendo fundamental en casos refractarios o complicaciones graves, y aunque la edad avanzada implica mayor riesgo perioperatorio, los resultados han mejorado con optimización prequirúrgica, soporte nutricional y técnicas mínimamente invasivas. En conclusión, el tratamiento de la EII en el adulto mayor debe equilibrar los objetivos universales de la terapéutica con consideraciones geriátricas específicas, privilegiando la seguridad, la preservación funcional y la calidad de vida, en un marco de decisiones compartidas y centradas en el paciente (100), (102).

9.6.1 Farmacológico

A continuación se hablará de las principales terapias farmacológicas empleadas en la EII, las cuales constituyen la base del tratamiento para inducir y mantener la remisión, controlar los síntomas y prevenir complicaciones a largo plazo. Estas terapias incluyen desde fármacos convencionales como los derivados de 5-aminosalicilatos y los corticosteroides, hasta inmunomoduladores y agentes biológicos de última generación, cada uno con un papel específico en función de la severidad, localización y extensión de la enfermedad. La selección terapéutica debe individualizarse según el perfil clínico del paciente, la presencia de comorbilidades, el riesgo de efectos adversos y la

respuesta a tratamientos previos, siempre con el objetivo de alcanzar la cicatrización mucosa, mejorar la calidad de vida y reducir la necesidad de hospitalizaciones o cirugías.

5-aminosalicilatos

Los derivados de 5-ASA constituyen el pilar terapéutico más utilizado para inducir y mantener la remisión en la CU leve a moderada, con especial predominio en la población de edad avanzada. En cohortes de inicio tardío de CU, hasta un 72–84% de los pacientes reciben 5-ASA, mientras que en la cohorte prospectiva francesa EPIMAD la probabilidad acumulada de exposición alcanzó el 75%, lo que refleja la preferencia clínica hacia estos fármacos en virtud de su perfil de seguridad y la percepción de un curso menos agresivo de la enfermedad en los ancianos. (102)(104),(106) En la EC de inicio tardío, su uso también se extiende al 36–80% de los casos, a pesar de que la evidencia sobre su eficacia es contradictoria y la mayoría de los ensayos clínicos controlados muestran beneficios modestos o ausencia de superioridad frente a placebo (101) (108) Esta discrepancia entre guías y práctica clínica probablemente responde a la escasez de alternativas seguras para formas leves y a la resistencia a utilizar inmunosupresores o biológicos en adultos mayores, además de factores prácticos como el bajo costo y la amplia disponibilidad (101),(115).

Las formulaciones disponibles incluyen presentaciones orales y tópicas (supositorios, enemas o espumas). La combinación de vías de administración ha demostrado mayor eficacia que la monoterapia en la proctitis ulcerosa, sin embargo, en geriatría estas estrategias enfrentan limitaciones relevantes: la fragilidad y las restricciones funcionales dificultan la autoadministración, y la incontinencia fecal compromete la retención del fármaco, situación que puede obligar a valorar alternativas como la espuma de hidrocortisona(102),(104),(106).

La adherencia terapéutica constituye uno de los principales retos: apenas se reportan tasas de cumplimiento entre el 40–68% en adultos mayores, condicionadas por la polifarmacia, la fragilidad, el tamaño y la cantidad de comprimidos, la frecuencia de administración y el costo del tratamiento (102), (106), (115). Estrategias como la dosificación en toma única diaria han demostrado mejorar el cumplimiento y reducir la carga de pastillas, mientras que las intervenciones multidisciplinarias (médicos, farmacéuticos e industria) contribuyen a optimizar la adherencia (102).

Desde el punto de vista de seguridad, los 5-ASA son generalmente bien tolerados y hasta un 92% de los pacientes no presentan efectos adversos que obliguen a la suspensión. Los eventos más comunes incluyen cefalea, náuseas, dolor abdominal y erupciones cutáneas, aunque existen complicaciones graves poco frecuentes. Entre ellas destacan la nefrotoxicidad, con una incidencia estimada de 0,26% por paciente-año, el empeoramiento paradójico de la colitis reportado en casos aislados y la leucopenia cuando se combinan con tiopurinas por incremento de metabolitos activos (102),(108)(116). La nefritis intersticial, aunque rara, adquiere particular relevancia en el paciente anciano debido al deterioro fisiológico renal asociado a la edad y a la frecuente coexistencia de comorbilidades. Por ello, se recomienda la monitorización periódica de la función renal antes y durante el tratamiento. (104), (108), (115).

En conjunto, los 5-ASA siguen representando la primera línea de tratamiento en la CU leve a moderada en adultos mayores, avalados por guías internacionales y por su favorable perfil de seguridad, mientras que en EC su papel es limitado y su empleo rutinario no se recomienda, salvo beneficio ocasional con sulfasalazina en pacientes con afectación colónica (101), (115). No obstante, la tendencia a mantener su uso incluso en escenarios donde la eficacia es discutible refleja tanto la prudencia clínica frente a la inmunosupresión como la necesidad de balancear eficacia, seguridad, adherencia y calidad de vida en la población anciana con enfermedad inflamatoria intestinal. (108), (115).

Corticosteroides

Los corticosteroides constituyen un recurso indispensable en la inducción de la remisión en la EII moderada a grave, con una eficacia comparable en adultos mayores y en pacientes jóvenes, sin embargo, su incapacidad para mantener la remisión hace que su uso crónico carezca de justificación y los expone a un perfil de toxicidad especialmente relevante en esta población vulnerable (101),(102),(106),(116). En la práctica clínica, persiste el riesgo de dependencia a corticosteroides, complicación de especial gravedad en adultos mayores debido a su mayor fragilidad y coexistencia de comorbilidades. Los efectos adversos sistémicos son amplios y de alto impacto, a nivel óseo, la exposición acumulada incrementa de manera proporcional el riesgo de osteoporosis, fracturas particularmente de cadera y osteonecrosis; en el ámbito metabólico, favorecen la descompensación de diabetes mellitus o la aparición de diabetes de novo; en el ocular predisponen a cataratas y glaucoma; en el cardiovascular, exacerban hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca y tromboembolismo venoso; y en el infeccioso aumentan la susceptibilidad a infecciones oportunistas y sepsis (101),(102),(103),(106). Además, a nivel neuropsiquiátrico se asocian a depresión, ansiedad, insomnio, delirium y, en algunos casos, psicosis esteroidea, complicaciones que deterioran la calidad de vida y son más prevalentes en ancianos frágiles (102), (108).

Registros poblacionales como EPIMAD reportan que hasta un 40–47% de los mayores con CU o EC son tratados con estos fármacos a 10 años, en contraste con tasas más bajas de exposición a inmunomoduladores o biológicos.. Esta tendencia refleja un patrón terapéutico que, al limitar el acceso a terapias de mantenimiento más seguras y efectivas, incrementa el riesgo de dependencia esteroidea y complicaciones. La evidencia advierte riesgos sustanciales: en el registro TREAT, el uso de esteroides junto con la edad avanzada se asoció con mayor mortalidad e incidencia de infecciones graves; en una cohorte canadiense, su administración en las primeras seis semanas triplicó el riesgo de infecciones severas (101).

Ante estas limitaciones, se han desarrollado formulaciones con menor toxicidad sistémica como la budesonida, caracterizada por un extenso metabolismo hepático de primer paso que reduce su biodisponibilidad sistémica. En enfermedad de Crohn, está indicada en la afectación ileal distal o colon derecho, mientras que su formulación multimatriz se ha aprobado para la inducción de remisión en colitis ulcerosa extensa leve a moderada. En adultos mayores representa una alternativa atractiva por su menor tasa de efectos adversos sistémicos y bajo riesgo de supresión adrenal, aunque no elimina completamente complicaciones como la osteoporosis o la fragilidad, y al igual que los corticosteroides convencionales, su acción se limita a la inducción y no al mantenimiento de la remisión (102),(103),(108). Por su parte, los corticosteroides tópicos en forma de espuma o enemas de bajo volumen pueden ser útiles en enfermedad distal, aunque su aplicación en ancianos puede verse dificultada por la movilidad reducida o el debilitamiento del tono esfinteriano (108).

En síntesis, los corticosteroides son eficaces para inducir remisión, pero deben reservarse para periodos cortos en el manejo de la EII en adultos mayores, siempre con un plan de transición hacia terapias de mantenimiento más seguras complementadas con medidas preventivas frente a la osteoporosis y estrategias ahorradoras de esteroides, con el fin de reducir la morbimortalidad y preservar la calidad de vida en esta población (101),(103),(108),(115).

Tiopurinas

Las tiopurinas, principalmente azatioprina y 6-mercaptopurina, han constituido durante décadas un pilar en el mantenimiento de la remisión en la enfermedad EII, incluyendo la CU y la EC. En el contexto de la CU moderada a grave dependiente de corticosteroides, estas moléculas han demostrado eficacia en el mantenimiento de la remisión,

incluso en pacientes de edad avanzada, con datos consistentes en diferentes regiones geográficas, incluidas poblaciones asiáticas, lo que respalda su aplicabilidad global. En la CU de inicio tardío, la terapia prolongada con tiopurinas (>12 meses) se ha asociado con una reducción sustancial del riesgo de colectomía, estimada en hasta un 70% (HR 0,30; IC 95% 0,15–0,58), reforzando su rol como estrategia de mantenimiento (104). A nivel epidemiológico, en adultos mayores con EII las tasas de prescripción alcanzan el 31–60% en EC y el 15–25% en CU (106), aunque en la práctica real su utilización suele ser menor, oscilando entre un 5% y 26% en pacientes mayores con CU, reflejo de las preocupaciones relacionadas con seguridad, comorbilidad y polifarmacia (104).

En esta población la relación riesgo–beneficio es particularmente delicada, el uso prolongado de tiopurinas se ha vinculado con un incremento significativo en la incidencia de neoplasias relacionadas con la inmunosupresión, incluyendo linfomas no Hodgkin y otros trastornos linfoproliferativos (HR 6), cáncer cutáneo no melanoma (HR 2.5–7) y cáncer vesical en varones (HR 6), riesgos que se ven potenciados por la edad avanzada y el sexo masculino (106) (108). A estos se suman complicaciones como hepatotoxicidad, mielosupresión dosis-dependiente que exige controles hematológicos trimestrales, mayor incidencia de infecciones oportunistas y reactivación de tuberculosis (104), (108)

Por ello, en la población geriátrica su empleo debe ser cauteloso, individualizado y acompañado de estricta monitorización mediante hemogramas y pruebas de función hepática, además de estrategias preventivas como cribado dermatológico periódico y vigilancia urológica en pacientes de riesgo (104). Su continuidad debe reevaluarse anualmente y, en casos seleccionados, podría considerarse metotrexato como alternativa, aunque la evidencia en mayores sigue siendo limitada (106). En conclusión, el uso de tiopurinas en el adulto mayor no debe abandonarse de manera absoluta basándose únicamente en la edad cronológica, sino que requiere una valoración personalizada que equilibre eficacia, riesgos acumulativos y preferencias del paciente (108).

Antagonistas del factor de necrosis tumoral

Los anti-TNF representan una terapia central en el manejo de la EII moderada a grave, tanto en CU como en EC, con beneficios comprobados en inducción de remisión, mejoría de la calidad de vida y reducción de hospitalizaciones o cirugías. Sin embargo, en adultos mayores su eficacia y seguridad han sido objeto de debate y los resultados son heterogéneos. Estudios multicéntricos han reportado tasas de remisión clínica comparables entre ancianos y jóvenes (59–65%), tanto en CU como en EC, aunque otras series sugieren una menor respuesta inicial en mayores, especialmente en las primeras 10 semanas, diferencia que tiende a atenuarse a partir de los seis meses, probablemente por ajustes posológicos, optimización farmacocinética o adherencia terapéutica (102) (104). No obstante, la persistencia terapéutica es significativamente menor en mayores de 60 años, con tasas más altas de discontinuación atribuibles principalmente a infecciones graves. En términos de seguridad, la inmunosenescencia, la polifarmacia y la carga de comorbilidades contribuyen a un riesgo infeccioso de 2 a 4 veces superior al de pacientes jóvenes, con incidencias de infecciones graves cercanas al 12–15% y una mortalidad asociada de hasta 3% por shock séptico (101). Este riesgo justifica el cribado sistemático de tuberculosis, hepatitis B y micosis endémicas previo al inicio de la terapia. En cuanto a la seguridad oncológica, si bien se ha señalado un posible vínculo con linfomas y melanoma, los grandes registros como TREAT y SEER no han confirmado un incremento significativo del riesgo global de cáncer en monoterapia, aunque la preocupación persiste cuando se combinan con tiopurinas (102),12). Otros efectos adversos incluyen manifestaciones cutáneas (psoriasis de novo, rash psoriasiforme), reacciones infusionales (fiebre, urticaria, disnea, en especial al reiniciar infliximab), complicaciones neurológicas infrecuentes como desmielinización, y contraindicaciones en insuficiencia cardíaca congestiva moderada o grave (NYHA III–IV)

(102),(103). A pesar de estas consideraciones, los anti-TNF siguen siendo una alternativa válida en pacientes mayores seleccionados, siempre que se garantice una evaluación individualizada del balance riesgo-beneficio, se priorice la monoterapia frente a combinaciones con inmunomoduladores, y se mantenga un estrecho monitoreo de complicaciones infecciosas y neoplásicas, especialmente en ancianos con fragilidad o comorbilidades (106), (115).

9.6.2 No farmacológico

Cirugía

La cirugía en la EII en adultos mayores muestra tasas globales comparables a las de pacientes más jóvenes, aunque con particularidades clínicas relevantes. En CU los ancianos tienden a ser sometidos a cirugía con menor frecuencia, mientras que en la EC las tasas quirúrgicas resultan equivalentes entre ambos grupos etarios (102), (103) (106). Esta variabilidad puede reflejar tanto la mayor severidad clínica al debut en algunos pacientes mayores como la tendencia de los clínicos a indicar cirugía antes que terapias inmunosupresoras o biológicas en esta población, dadas las preocupaciones de seguridad (102).

La edad avanzada constituye un factor independiente de mayor morbilidad postoperatoria, a lo que se suman comorbilidades frecuentes como hipertensión o disnea (102), (103). No obstante, la incidencia de complicaciones graves y la mortalidad tras cirugía han disminuido de manera significativa en las últimas décadas, pasando de cifras cercanas al 50% entre 1960–1984 a aproximadamente 27% en el periodo 1994–1999 (102). Esta mejoría se atribuye a los avances en el manejo médico de la EII, el soporte nutricional perioperatorio y la mayor frecuencia de intervenciones electivas frente a cirugías urgentes, siendo esta última un determinante crítico de pronóstico (102), (103). Actualmente, la mortalidad electiva en adultos mayores con CU es <3%, pero puede alcanzar hasta 27% en el contexto de cirugía urgente (106).

En la CU, la proctocolectomía con anastomosis íleo-anal y reservorio constituye la técnica estándar, con tasas de satisfacción global elevadas incluso en adultos mayores, siempre que exista función esfinteriana preservada (102), (103) (106). Los resultados en continencia, frecuencia de deposiciones y riesgo de fallo del reservorio son comparables a los de pacientes más jóvenes, aunque los mayores de 65 años presentan mayor riesgo de incontinencia, pouchitis y estenosis anastomóticas (106). En pacientes con compromiso esfinteriano, la ileorrectoanastomosis puede constituir una alternativa más adecuada (102).

En la EC, los principios quirúrgicos no difieren según la edad, aunque la controversia persiste respecto a la recurrencia postoperatoria en adultos mayores (106). Estudios sugieren que, en la enfermedad de Crohn de inicio tardío, la recurrencia posquirúrgica es menor en ancianos (43% vs. 64% en jóvenes), aunque con recaídas más tempranas (3,7 vs. 5,8 años). Este patrón probablemente se relacione con un fenotipo menos agresivo caracterizado por menor afectación del intestino delgado y menor frecuencia de enfermedad penetrante (102).

En conjunto, la cirugía sigue siendo un pilar en el tratamiento de la EII cuando la terapia médica fracasa o no es tolerada. La edad cronológica, por sí sola, no debería constituir un criterio para retrasar la intervención, dado que la demora en la indicación quirúrgica se asocia a peores desenlaces (103),(106). En la población geriátrica, la cirugía conserva un papel relevante y seguro siempre que se indique de manera oportuna, dentro de una estrategia individualizada que contemple la fragilidad, las comorbilidades y los objetivos de cuidado propios del envejecimiento (103).

9.7 Riesgo de cáncer colorrectal

El CCR en pacientes con CU ha disminuido significativamente en las últimas décadas, atribuible al mejor control de la inflamación mediante terapias más efectivas, la introducción de colonoscopias de alta definición y el uso de estrategias de quimio-prevención. A pesar de esta tendencia, la relación entre el grado, duración y extensión de la inflamación persiste como el determinante más sólido del riesgo de CCR, siendo la afectación colónica extensa y la enfermedad de larga evolución los factores más consistentes (104). En el caso de los adultos mayores, la evidencia es controvertida: algunos estudios sugieren un incremento del riesgo de CCR en quienes presentan un inicio tardío de la EII, mientras que otros muestran incidencias similares a la población general. Varias hipótesis intentan explicar estas discrepancias, incluyendo el sesgo de tiempo de exposición (menor ventana de inflamación crónica en el inicio tardío), la competencia de mortalidad y el posible subregistro. Además, se ha planteado que la inmunosenescencia podría inducir una inflamación más agresiva en ciertos ancianos, aunque esta hipótesis sigue siendo especulativa. En la práctica clínica, incluso con un riesgo global decreciente, los pacientes mayores con CU de larga data continúan requiriendo programas estructurados de vigilancia endoscópica; no obstante, la decisión de continuar el cribado debe individualizarse cuidadosamente en geriatría, balanceando el beneficio esperado frente a los riesgos inherentes al procedimiento perforación, sangrado, alteraciones hidroelectrolíticas por la preparación, delirio o caídas asociadas a la sedación, así como considerando la fragilidad, la carga de comorbilidades y la expectativa de vida (104).

En relación con la cronología de aparición de neoplasias, diversos estudios sugieren que el inicio tardío de la EII puede asociarse a un riesgo particular de CCR en fases tempranas. Si bien la recomendación general es iniciar la colonoscopia de cribado a partir de los 50 años en la población general y tras 8 años del inicio de los síntomas en pacientes con EII, un estudio poblacional en Países Bajos reveló que hasta un 35% de los pacientes con EII y CCR desarrollaron el tumor en los primeros 8 años posteriores al diagnóstico, es decir antes del punto de corte recomendado para la primera colonoscopia de vigilancia, siendo la edad al diagnóstico un factor de riesgo significativo para esta presentación precoz. De manera concordante, una cohorte de Hong Kong describió un intervalo mucho más corto para la detección de displasia plana en pacientes con EII de inicio tardío (1 año frente a 8 años en pacientes jóvenes). Estos hallazgos subrayan que el inicio de la EII en la edad avanzada se asocia con un riesgo particular de neoplasia temprana, lo que justifica la realización de una colonoscopia adicional entre 1 y 2 años después del inicio de los síntomas. A partir de ahí, la frecuencia de la vigilancia debe individualizarse en función de factores de riesgo conocidos, incluyendo historia familiar de CCR, colitis extensa o severa, displasia previa y la presencia de colangitis esclerosante primaria, lo que enfatiza la necesidad de adaptar las estrategias de cribado a las particularidades de la EII en el adulto mayor (106).

Finalmente, la vigilancia del CCR en adultos mayores con EII debe interpretarse bajo una doble perspectiva: por un lado, el riesgo oncológico, que se incrementa en quienes acumulan una mayor duración de la enfermedad y alcanzan edades avanzadas; por otro, la seguridad del procedimiento, que puede verse comprometida por la fragilidad y las comorbilidades. Por ello, las decisiones sobre vigilancia endoscópica en este grupo deben individualizarse mediante una evaluación clínica integral y un enfoque compartido con el paciente y el equipo tratante, garantizando un equilibrio entre prevención oncológica y seguridad en la práctica geriátrica (103).

10. Colitis microscópica

10.1 Introducción

La diarrea constituye un problema clínico frecuente en la población geriátrica y, en las últimas décadas, la colitis microscópica (CM) se ha consolidado como una causa emergente y cada vez más reconocida en este grupo etario. Este término engloba un conjunto de enfermedades inflamatorias del colon caracterizadas por una mucosa endoscópicamente normal, pero con hallazgos histológicos característicos en la biopsia, como el incremento de linfocitos intraepiteliales en colitis linfocítica (CL) y en el caso de la colitis colagenosa (CC), la presencia de un engrosamiento de la banda de colágeno subepitelial. La CM comprende dos subtipos principales, colitis linfocítica y colitis colagenosa, a los que se suma una variante incompleta, compartiendo toda la infiltración linfocitaria, pero distinguiéndose la segunda por la alteración estructural del colágeno (117). Representa hasta una quinta parte de los casos de diarrea crónica en adultos mayores, siendo más frecuente en mujeres, y su asociación con enfermedades autoinmunes como el hipotiroidismo, así como con la exposición a determinados fármacos, ha favorecido un aumento en su diagnóstico en la práctica clínica. Desde su primera descripción en la década de 1970, se ha reconocido que su patogenia se relaciona con una respuesta inmune alterada frente al microambiente intestinal, desencadenada por factores externos en individuos genéticamente susceptibles. La forma de presentación clásica es la diarrea acuosa, no sanguinolenta, que en pacientes geriátricos puede acompañarse de urgencia rectal, incontinencia fecal o descompensación de una insuficiencia esfinteriana previamente compensada, lo que impacta de forma significativa la calidad de vida y la funcionalidad. No obstante, algunos casos pueden presentarse con estreñimiento crónico o alternancia de diarrea y constipación, lo que dificulta el reconocimiento clínico. El diagnóstico representa un reto, pues requiere habitualmente la toma de múltiples biopsias a lo largo del colon durante la colonoscopia, dado que la mucosa puede parecer normal en la evaluación macroscópica; sin embargo, hallazgos endoscópicos inespecíficos como edema, eritema o el denominado “apariencia en arañazo de gato” pueden sugerir la presencia de esta enfermedad ((117).

10.2 Epidemiología

En sus primeras descripciones, la CM se consideraba una entidad infrecuente; sin embargo, en las últimas décadas se ha consolidado como una causa común y cada vez más reconocida de diarrea acuosa crónica, particularmente en adultos mayores y con predominio en mujeres. Se estima que representa entre el 10% y el 20% de los casos de diarrea crónica en personas mayores de 60 años (118),(119), con una incidencia entre cinco y diez veces más alta en mayores de 65 años en comparación con los jóvenes. Estudios poblacionales en Europa y Norteamérica estiman tasas anuales de 1,1 a 5,2 casos por 100.000 habitantes para la colitis colagenosa y de 3,1 a 5,5 para la colitis linfocítica aunque reportes más recientes han elevado las cifras hasta 7–25 por 100.000 personas-año, aproximándose o incluso superando la incidencia de enfermedades inflamatorias intestinales clásicas como la colitis ulcerosa o la enfermedad de Crohn((117). Desde el punto de vista histológico, se reconocen dos subtipos principales: la CC, con marcada predominancia femenina y una razón mujer: hombre de hasta 9:1, y la CL, con una distribución más equilibrada entre sexos ((119),(120). El incremento progresivo en su diagnóstico no solo refleja una mayor conciencia médica y el uso rutinario de biopsias colónicas en la evaluación de la diarrea crónica incluso en ausencia de hallazgos macroscópicos, sino también factores ambientales, la exposición creciente a medicamentos implicados en su patogenia, AINE e IBP, y el envejecimiento de la población, que constituye el grupo de mayor vulnerabilidad (118)(119),(120).

10.3 Factores de riesgo

La CM presenta un perfil de riesgo multifactorial en el que confluyen factores intrínsecos, comorbilidades y desencadenantes ambientales. La edad avanzada constituye el determinante más importante, con un incremento significativo de la incidencia a partir de la quinta y sexta décadas de la vida, lo que refleja su estrecha vinculación con el proceso de envejecimiento. Este aspecto es particularmente relevante en la práctica geriátrica, ya que la CM es una de las principales causas de diarrea crónica acuosa en personas mayores de 65 años. El sexo femenino representa otro factor predisponente, con clara predominancia en la colitis colagenosa esta disparidad se ha relacionado con la mayor frecuencia de enfermedades autoinmunes en mujeres, factores hormonales y mayor consulta médica por síntomas digestivos, siendo la prevalencia más alta en mujeres posmenopáusicas ((117),(121)).

La asociación con enfermedades autoinmunes es consistente, destacando la enfermedad tiroidea y la enfermedad celíaca, con estudios que reportan que hasta la mitad de los pacientes con CM presentan al menos una comorbilidad de este tipo. También se han descrito vínculos con enfermedades reumáticas, así como con procesos neoplásicos y trastornos linfoproliferativos, aunque en este último caso la evidencia es aún limitada y en ocasiones contradictoria. Un grupo de especial interés lo constituyen los receptores de trasplante de órganos sólidos, en quienes la prevalencia e incidencia de CM pueden ser hasta 50 veces superiores a la población general, lo que sugiere un papel del tratamiento inmunosupresor en su desarrollo ((117),(121)).

El tabaquismo es otro factor de riesgo reconocido, particularmente en la colitis colagenosa, donde se asocia con una edad más temprana de inicio de los síntomas ((121)).

Entre los factores extrínsecos, el uso de fármacos se ha consolidado como uno de los principales desencadenantes. Existe evidencia robusta que vincula a los AINEs, los IBP (especialmente lansoprazol, omeprazol y esomeprazol), ISRS y las estatinas con el desarrollo de CM ((120),(117),(121)). Otros medicamentos señalados incluyen betabloqueadores, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, bifosfonatos, terapia estrogénica sustitutiva y fármacos neurológicos como clozapina o entacapone ((117),(121)). En algunos estudios, el uso concomitante de AINEs e IBP se asoció con un riesgo hasta cinco veces mayor de desarrollar CM, lo que sugiere un efecto sinérgico sobre la mucosa colónica (119). Se ha documentado además que la suspensión del medicamento sospechoso puede conducir a la mejoría clínica, reforzando la hipótesis de un efecto farmacológico desencadenante en individuos susceptibles (120),(122),(121).

En resumen, la edad avanzada, el sexo femenino, las comorbilidades autoinmunes, el tabaquismo y la exposición a múltiples fármacos conforman un entramado de factores de riesgo que hacen de la CM una entidad especialmente prevalente y relevante en la población geriátrica, en la cual la identificación temprana de estos elementos es clave para orientar el diagnóstico y optimizar el manejo clínico.

10.4 Fisiopatología

10.4.1 Reclasificación como enfermedad inflamatoria intestinal

La CM se ha incorporado progresivamente al espectro de las EII, a pesar de haber sido considerada tradicionalmente una entidad independiente. Esta reevaluación obedece a características clínicas e inmunológicas comunes con otras EII, como la CU y la EC. Entre los elementos que sustentan esta reclasificación se encuentran la naturaleza inflamatoria crónica de la enfermedad, el predominio del infiltrado linfocítico en la mucosa colónica, la participación clave del

sistema inmune adaptativo y la excelente respuesta clínica al tratamiento con glucocorticoides tópicos como el budesonida(118)(119),(120).

10.4.2 Componente genético

Si bien la evidencia que respalde un fuerte componente genético en la colitis microscópica es limitada, se han descrito agrupaciones familiares que sugieren cierta predisposición hereditaria. Hasta un 12% de los pacientes con esta enfermedad refieren antecedentes familiares de EII o EC, lo que refuerza la hipótesis de una base genética compartida con otras patologías inmunomediadas. Estudios recientes han identificado una posible asociación entre la presencia del alelo HLA-DQ2 y la colitis microscópica, además de demostrar que estos pacientes presentan con mayor frecuencia un polimorfismo poco común en el gen del TNF α , el cual se relaciona con una mayor producción de esta citocina proinflamatoria. Estos hallazgos sugieren que, aunque la genética no constituye el principal determinante de la enfermedad, puede influir en la susceptibilidad individual y en la respuesta inflamatoria característica de la colitis microscópica((117)).

10.4.3 Rol inmunológico

La CM parece tener un trasfondo autoinmune, sustentado tanto por su claro predominio en mujeres como por su asociación con otras enfermedades de base inmunológica, en particular la enfermedad celíaca y los trastornos tiroideos. En este sentido, se ha descrito que una proporción significativa de pacientes con tiroiditis de Hashimoto presentan hallazgos histológicos compatibles con colitis linfocítica, lo que refuerza la relación entre ambos procesos. Además, algunos pacientes con colitis microscópica muestran títulos elevados de anticuerpos antinucleares y anticuerpos citoplasmáticos anti neutrófilos perinucleares, lo que indica una activación inmunitaria sistémica. Sin embargo, a pesar de estos hallazgos, no se han identificado autoanticuerpos específicos para la enfermedad, lo que sugiere que su mecanismo autoinmune podría ser más complejo y probablemente dependiente de una interacción entre predisposición genética, disfunción inmunitaria y factores ambientales((117)).

10.4.4. Rol de la microbiota y disbiosis

El papel del microbiota intestinal ha adquirido creciente importancia en la patogénesis de la CM. Se plantea que una disbiosis, es decir, una alteración en la composición y diversidad del microbioma, puede actuar como desencadenante o perpetuador de la inflamación en sujetos predispuestos. Se han descrito casos de CM posteriores a infecciones entéricas por *Clostridioides difficile* y *Yersinia*, lo que sugiere que el desequilibrio postinfeccioso podría activar respuestas inmunes anómalas. Asimismo, la mejoría clínica y endoscópica observada en pacientes con CM sometidos a derivación fecal mediante ileostomía respalda la hipótesis de que la exposición continua a antígenos lumbales, incluyendo componentes microbianos, es necesaria para mantener la inflamación. Estudios de microbioma han demostrado una menor diversidad bacteriana en pacientes con CM activa en comparación con controles, con recuperación parcial de esta diversidad tras tratamiento con budesónida. Análisis fecales más amplios han confirmado diferencias microbianas entre las fases activa y de remisión de la enfermedad, diferenciándolas además de los patrones presentes en la diarrea funcional(120).

10.4.5 Disfunción epitelial y alteraciones de la barrera intestinal

La CM se asocia con una disfunción epitelial compleja que compromete la absorción y secreción de agua y electrolitos. Se ha observado una disminución en la expresión de proteínas de uniones estrechas como claudina-1 y ocludina, lo que aumenta la permeabilidad intestinal y facilita el paso de antígenos hacia la mucosa subyacente. Esta alteración de la barrera, conocida como "intestino permeable", promueve la activación inmune y la perpetuación del proceso inflamatorio. Asimismo, existe una reducción en la expresión de acuaporinas, proteínas clave en la reabsorción de

agua en el colon, lo que limita la capacidad de concentración del contenido fecal. También se ha documentado una alteración funcional en los canales epiteliales de sodio , afectando la absorción activa de electrolitos y contribuyendo al desarrollo de una diarrea secretora(118),(119),(120).

10.4.6 Mecanismos de la diarrea acuosa

La diarrea en la CM es típicamente acuosa, no sanguinolenta y persistente, y responde a múltiples mecanismos fisiopatológicos. Entre ellos destacan la inhibición de la absorción activa de sodio por disfunción de canales epiteliales de sodio, el aumento de la permeabilidad para celular secundaria a la disrupción de uniones estrechas, la reducción en la expresión de acuaporinas y la sobreproducción de cloro en la mucosa colónica. En la colitis colagenasa, se ha observado además una disminución del intercambio aniónico $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$, mientras que en la colitis linfocítica predomina la disfunción de la absorción de sodio (120),(122).

Un mecanismo adicional es la MAB la cual puede estar presente en un porcentaje significativo de pacientes con CM. Esta condición se caracteriza por una exposición colónica excesiva a ácidos biliares que, en concentraciones elevadas, estimulan la secreción de cloro, aumentan la motilidad intestinal y reducen la absorción de agua, exacerbando la diarrea. En algunos pacientes se ha descrito inflamación del íleon terminal con aumento de linfocitos intraepiteliales, atrofia vellosa o depósitos de colágeno, lo que podría indicar una afectación ileal concomitante, ya sea como extensión de la CM o como manifestación de una enfermedad celíaca no diagnosticada (120),(122).

Además, alteraciones en la microbiota colónica pueden interferir en la conversión de ácidos biliares primarios en secundarios, favoreciendo la acumulación de formas más irritantes. Desde el punto de vista clínico, la evidencia apoya el uso de secuestradores de ácidos biliares, como colestiramina, en pacientes refractarios al tratamiento con budesónida, especialmente si existe antecedente de colecistectomía o sospecha clínica de MAB(120).

10.5 Clínica

La CM se caracteriza clínicamente por diarrea crónica acuosa y no sanguinolenta, síntoma cardinal presente en casi la totalidad de los casos. Su curso puede ser continuo o intermitente, con una amplia variabilidad en la intensidad, desde formas leves hasta episodios más severos que, aunque infrecuentes, pueden provocar deshidratación y alteraciones electrolíticas (117),(119),(122). En aproximadamente un 42% de los pacientes el inicio de los síntomas es súbito, simulando una infección intestinal aguda, mientras que en la mayoría el curso es crónico e intermitente, con periodos de remisión espontánea y recaídas; alrededor del 15% experimenta remisiones prolongadas sin necesidad de tratamiento específico (117),(120). Además de la diarrea, son frecuentes la urgencia fecal (70%), el dolor abdominal (50%), la incontinencia fecal (40%) y la diarrea nocturna (50%), manifestaciones que impactan de manera considerable la calidad de vida y la autonomía, sobre todo en los adultos mayores, donde la fragilidad y las comorbilidades amplifican sus consecuencias clínicas (117),(119). Este espectro sintomático favorece la confusión con el SII-D, de hecho hasta un 39% de los pacientes con CM cumplen criterios de Roma IV, siendo este solapamiento más frecuente en la colitis linfocítica que en la colagenosa ((120). Esta similitud clínica explica parte del subdiagnóstico, particularmente en pacientes con colonoscopias de apariencia normal en los que no se realizan biopsias. Por ello, en adultos mayores con diarrea crónica funcional refractaria debe considerarse siempre la posibilidad de CM, ya que se ha documentado una prevalencia de entre el 7% y el 10% en este grupo ((118),(120).

10.6 Diagnóstico

El diagnóstico de la CM constituye un reto clínico, especialmente en la población geriátrica, donde la diarrea crónica acuosa es un síntoma frecuente y multifactorial. La mayoría de los pacientes con CM presentan hallazgos endoscópicos normales o inespecíficos, ya que la mucosa suele lucir macroscópicamente sana, sin ulceraciones ni lesiones estructurales. No obstante, en un pequeño porcentaje (alrededor del 16,5%) pueden observarse cambios sutiles como eritema, edema, petequias o pérdida del patrón vascular (117),(118),(119),(121). Dada la baja sensibilidad y especificidad de estas alteraciones, el rendimiento diagnóstico depende fundamentalmente de la toma sistemática de biopsias colónicas, independientemente del aspecto endoscópico. Se recomienda obtener al menos ocho muestras distribuidas en colon derecho e izquierdo, con énfasis en segmentos proximales, donde la afectación es más frecuente, mientras que las biopsias rectales no deben utilizarse de forma aislada por su baja rentabilidad diagnóstica (117) ((119),).

La colonoscopia completa es el procedimiento de elección, ya que, además de permitir la toma de biopsias múltiples, descarta otras patologías prevalentes en el adulto mayor, como el cáncer colorrectal. Aunque la sigmoidoscopia flexible puede diagnosticar un número importante de casos y ofrece ventajas en términos de costo, tiempo y preparación, su limitación al colon izquierdo puede dejar sin detectar hasta un porcentaje significativo de pacientes. Por esta razón, en contextos de alta sospecha clínica, especialmente en adultos mayores con diarrea crónica refractaria y biopsias negativas en sigmoidoscopia, se recomienda proceder a colonoscopia completa para optimizar el rendimiento diagnóstico (117),(119),(121).

Desde el punto de vista histológico, la CM se define por la presencia de inflamación linfocítica en la mucosa colónica. La CL se caracteriza por ≥ 20 linfocitos intraepiteliales por cada 100 células epiteliales, sin engrosamiento subepitelial de colágeno, mientras que la CC se distingue por la presencia de una banda subepitelial de colágeno ≥ 10 μm acompañada de infiltrado inflamatorio crónico en la lámina propia. También se describen formas incompletas, como la CL incompleta (10–20 linfocitos intraepiteliales) y la CC incompleta (banda de colágeno de 5–10 μm), cuyo significado clínico aún está en investigación (117),(119),(120),(121).

Las pruebas complementarias aportan información limitada. Los reactantes de fase aguda, como PCR o VES suelen encontrarse normales o mínimamente elevados y no se correlacionan con la actividad clínica. La calprotectina fecal puede elevarse durante los periodos de actividad y disminuir en la remisión, lo que la hace útil como marcador de seguimiento, aunque no es específica. En contraste, otros marcadores como lactoferrina o mieloperoxidasa fecal muestran baja sensibilidad por la naturaleza linfocítica de la inflamación en CM. Tampoco existen biomarcadores serológicos específicos, aunque se ha descrito una mayor prevalencia de autoanticuerpos en estos pacientes, probablemente en relación con comorbilidades autoinmunes ((119),(122),(121).

En la práctica clínica, el diagnóstico de CM en adultos mayores debe basarse en un alto índice de sospecha, la exclusión cuidadosa de otras causas de diarrea crónica y, sobre todo, en la confirmación histológica mediante biopsias colónicas múltiples y adecuadamente distribuidas. La ausencia de herramientas no invasivas suficientemente sensibles obliga a integrar los hallazgos clínicos, endoscópicos e histológicos. Finalmente, el impacto de la enfermedad sobre la calidad de vida del paciente geriátrico ha llevado a definir la remisión clínica en términos simples, como la reducción de las deposiciones a menos de tres por día y con menos de un episodio líquido, lo que se correlaciona con una mejoría significativa en el bienestar percibido (117),(119),(122),(120),(121).

10.7 Manejo

El objetivo principal del tratamiento de la CM es alcanzar la remisión clínica, definida de acuerdo con los criterios de Hjortswang como la presencia de menos de tres deposiciones diarias y menos de una deposición acuosa por día. Este objetivo, además de implicar un adecuado control sintomático, se correlaciona con una mejoría significativa en la calidad de vida relacionada con la salud, por lo que constituye una meta terapéutica fundamental en el abordaje de estos pacientes(118),(119),(120).

Como primer paso terapéutico, se recomienda identificar y eliminar factores de riesgo modificables que puedan perpetuar o exacerbar el cuadro clínico. El cese del tabaquismo es prioritario, dado que se ha asociado consistentemente con un mayor riesgo de desarrollar CM. Una intervención clave es la revisión minuciosa del tratamiento farmacológico actual, considerando la suspensión de medicamentos potencialmente implicados en la fisiopatología de la enfermedad. (118),(119),(120).

Tratamiento farmacológico

El manejo farmacológico de la CM busca el control sintomático y la mejoría de la calidad de vida, un aspecto especialmente relevante en adultos mayores, en quienes la diarrea crónica puede desencadenar deshidratación, alteraciones electrolíticas, caídas, hospitalizaciones y pérdida de autonomía. La elección terapéutica debe individualizarse según la severidad clínica, la presencia de comorbilidades y la tolerancia a los fármacos.

Primera línea: budesonida.

La budesonida oral constituye el tratamiento de elección en pacientes sintomáticos moderados a severos. Este corticosteroide de segunda generación ejerce un potente efecto antiinflamatorio local, con baja biodisponibilidad sistémica debido a su extenso metabolismo hepático, lo que reduce la incidencia de efectos adversos en comparación con glucocorticoides sistémicos, un aspecto clave en población geriátrica. Se administra típicamente a dosis de 9 mg/día durante 6–8 semanas, con tasas de remisión clínica entre 73–100% en colitis colagenosa y 72–91% en colitis linfocítica. La mejoría suele observarse a partir de la segunda semana y la normalización de la calidad de vida en unas seis semanas (118),(119),(120),(117),(121). La remisión histológica puede alcanzarse en hasta el 78% de los pacientes. Sin embargo, la suspensión del tratamiento se asocia con recaídas frecuentes, hasta en el 60–80% de los casos, algunas en las primeras dos semanas. Por ello, se plantean esquemas de mantenimiento con dosis reducidas (6 mg o 3 mg/día) o administración en días alternos, con tasas de remisión sostenida entre 60–75% en colitis colagenosa tras 6–12 meses de seguimiento; la evidencia en colitis linfocítica es más limitada. El descenso progresivo de dosis, aunque no respaldado por ensayos formales, se utiliza en la práctica para disminuir el riesgo de recaída (117),(118),(119),(120).

Alternativas de segunda línea.

En casos leves o moderados, o como terapia adyuvante, se emplean agentes antidiarreicos como la loperamida (2–16 mg/día), útil para el control sintomático pero generalmente insuficiente en pacientes con diarrea severa o síntomas asociados significativos. El subsalicilato de bismuto también puede aliviar la diarrea y contribuir a la remisión histológica, aunque su uso prolongado se desaconseja por el riesgo de toxicidad (117),(118),(119),(120),(121)). En pacientes con sospecha o confirmación de malabsorción de ácidos biliares, la colestiramina, sola o combinada con loperamida, ha mostrado utilidad clínica incluso en ausencia de pruebas diagnósticas positivas ((118),(119),(120),(121)). La beclometasona oral (10 mg/día durante 8 semanas) logró remisión clínica en hasta el 70% en un estudio preliminar, pero se requieren más datos antes de recomendar su uso rutinario ((119),(120)).

Opciones menos eficaces.

Los aminosalicilatos (mesalazina) han mostrado resultados contradictorios: mientras estudios controlados reportan baja eficacia (44% de remisión), algunos ensayos abiertos sugieren tasas más altas de resolución sintomática cuando se combina con colestiramina, alcanzando remisión clínica e histológica cercana al 90% tras seis meses de tratamiento. Sin embargo, en la práctica, su rol es actualmente limitado. Los glucocorticoides sistémicos (p. ej., prednisona) no han demostrado beneficio significativo frente a placebo y se asocian con una elevada tasa de eventos adversos, por lo que no se recomiendan de forma rutinaria, particularmente en el adulto mayor ((117),(119),(120)).

Inmunomoduladores y biológicos.

En casos refractarios o con dependencia prolongada a budesónida, pueden considerarse inmunomoduladores como la azatioprina o la 6-mercaptopurina, con tasas de respuesta clínica entre 28–46%, mejores en colitis colagenosa. No obstante, su uso en adultos mayores es limitado por la alta frecuencia de intolerancia (hasta 67%) y su perfil de toxicidad, que obliga a una estrecha monitorización. El metotrexato no se recomienda salvo en situaciones excepcionales de refractariedad absoluta. En escenarios de enfermedad refractaria grave, se han utilizado biológicos como infliximab, adalimumab y vedolizumab. Este último, por su acción intestinal selectiva, ha mostrado resultados prometedores en series pequeñas, aunque su indicación aún no es estándar ((119),(120)).

Última línea: cirugía.

La cirugía se reserva únicamente para pacientes con CM refractaria a todas las opciones médicas. Las intervenciones incluyen ileostomía derivativa o colectomía subtotal/total, pero estas conllevan riesgos elevados en adultos mayores, como deshidratación por alto débito intestinal, malnutrición y deterioro funcional, por lo que solo deben considerarse como último recurso ((119),(120)).

En conjunto, la estrategia terapéutica en adultos mayores debe priorizar la suspensión de factores de riesgo (fármacos desencadenantes, tabaquismo, alcohol), la inducción de la remisión con budesonida como primera línea y la utilización escalonada de terapias sintomáticas o de rescate según la respuesta clínica, siempre con un balance cuidadoso entre eficacia, seguridad y calidad de vida.

10.8 Pronóstico

El pronóstico de la CM es en general favorable, aunque su curso clínico puede ser variable. Entre un 80% y 90% de los pacientes responde adecuadamente al tratamiento médico, y hasta un 15% puede alcanzar periodos de remisión espontánea sin necesidad de intervención farmacológica ((118),(119)). No obstante, una proporción significativa requiere terapia de mantenimiento prolongada para evitar recaídas, lo que resulta especialmente relevante en adultos mayores, donde la polifarmacia y las comorbilidades influyen tanto en la adherencia como en la seguridad del tratamiento.

La CM no se asocia con un mayor riesgo de cáncer colorrectal, aspecto clave que debe comunicarse a los pacientes para reducir la ansiedad y favorecer la adherencia al manejo ((117)).

En la práctica geriátrica, la identificación y eliminación de desencadenantes farmacológicos, la optimización de la terapia y el seguimiento clínico estrecho son esenciales para garantizar un control sostenido de la enfermedad, minimizar recaídas y preservar la calidad de vida. Sin embargo, la información sobre la evolución a largo plazo sigue siendo limitada, lo que subraya la necesidad de estudios prospectivos y ensayos clínicos que permitan definir con

mayor precisión la durabilidad de la respuesta terapéutica y establecer estrategias de seguimiento adaptadas a la población adulta mayor (117),(82,118),(119).

11. Algoritmo diagnóstico propuesto para la evaluación de la diarrea crónica en geriatría

La diarrea crónica en el adulto mayor constituye un desafío diagnóstico de alta complejidad, dado que en esta población convergen múltiples factores fisiopatológicos, farmacológicos y funcionales que pueden alterar el tránsito intestinal. Su abordaje requiere una visión geriátrica integral, centrada no solo en la etiología digestiva, sino también en las condiciones propias del envejecimiento, la polifarmacia, la fragilidad y los síndromes geriátricos asociados. Desde el inicio, el manejo debe integrar soporte nutricional y psicológico, considerando que la desnutrición, la sarcopenia y el impacto emocional del síntoma crónico son determinantes pronósticos en este grupo etario. La intervención temprana en estos ámbitos contribuye a preservar la funcionalidad y mejorar la calidad de vida durante el proceso diagnóstico.

El algoritmo diagnóstico propuesto inicia con la confirmación del cuadro clínico, definiendo diarrea crónica como la presencia de heces tipo 6–7 de la escala de Bristol durante más de cuatro semanas. En esta primera etapa es esencial distinguir la diarrea verdadera de la pseudodiarrea o diarrea por rebosamiento, entidades frecuentes en el adulto mayor, especialmente en quienes presentan impactación fecal, constipación crónica o disfunción del piso pélvico. Esta diferenciación inicial permite evitar estudios innecesarios y enfocar el manejo en la resolución funcional o mecánica del problema, mediante abordajes de vaciamiento rectal, reeducación defecatoria y fisioterapia pélvica.

Posteriormente, se realiza una valoración geriátrica integral, la cual permite contextualizar la diarrea dentro del estado global del paciente, evaluando funcionalidad, cognición, nutrición, comorbilidades, fármacos y entorno psicosocial. La revisión farmacológica representa un pilar fundamental del algoritmo, ya que los medicamentos son una de las causas más frecuentes y, a menudo, subestimadas de diarrea crónica en geriatría. Entre ellos destacan los ISRS, los AINEs, IBP, la metformina, los laxantes, los antibióticos, las estatinas y los agentes colinérgicos como el donepezilo. La suspensión o sustitución temporal del fármaco sospechoso, junto con la observación clínica, constituye una estrategia diagnóstica prudente antes de iniciar estudios invasivos.

La evaluación inicial contempla estudios séricos y fecales con el fin de orientar la diarrea hacia un mecanismo predominante. Los análisis sanguíneos permiten detectar alteraciones metabólicas, endocrinas o carenciales e incluyen hemograma, función renal y hepática, electrolitos, TSH, PCR/VES, vitaminas B12 y D, albúmina y anticuerpos anti-transglutaminasa IgA junto con IgA total para el cribado de enfermedad celíaca. En paralelo, las pruebas fecales como la calprotectina, el gap osmótico, el pH fecal, la detección de sustancias reductoras, la sangre oculta y la microscopía de heces permiten diferenciar entre procesos inflamatorios, osmóticos o infecciosos. La calprotectina fecal, en particular, se consolida como biomarcador de inflamación intestinal, útil para distinguir causas inflamatorias (>150 µg/g) de aquellas no inflamatorias (<50 µg/g), reduciendo la necesidad de colonoscopías innecesarias en pacientes frágiles.

Una vez completada esta fase inicial, el algoritmo orienta hacia la identificación de causas infecciosas, especialmente relevantes en adultos mayores inmunosenescentes, institucionalizados o con exposición reciente a antibióticos. El diagnóstico se apoya en microscopía fecal, coproparasitoscopia seriada, coprocultivo, panel gastrointestinal molecular y detección de toxinas o antígenos específicos, complementados con pruebas de biología molecular o biopsia intestinal en casos seleccionados.

Los agentes infecciosos se dividen de acuerdo con su grupo etiológico:

- Bacterias: *Clostridioides difficile*, *Salmonella spp* y *Mycobacterium tuberculosis*
- Virus: Citomegalovirus.
- Protozoarios: *Cryptosporidium spp*, *Cyclospora cayetanensis*, *Microsporidium spp*. Y *Entamoeba histolytica*.
- Helmintos: *Strongyloides stercoralis*.

La identificación de estos patógenos es clave, ya que su prevalencia aumenta con la edad debido a la inmunosenescencia, el uso de fármacos inmunosupresores, las hospitalizaciones repetidas y los dispositivos médicos. En particular, *Clostridioides difficile* representa una causa crucial de diarrea persistente o recurrente en geriatría, por lo que su detección mediante pruebas de glutamato deshidrogenasa, pruebas moleculares y toxinas A/B debe realizarse de forma sistemática ante cualquier diarrea de nueva aparición tras exposición antibiótica o estancia hospitalaria.

Tras descartar causas farmacológicas e infecciosas, la diarrea se clasifica según su mecanismo fisiopatológico en cuatro categorías: secretora, osmótica, malabsortiva e inflamatoria. Esta clasificación, sustentada en parámetros clínicos y bioquímicos, permite guiar la elección racional de pruebas diagnósticas adicionales y aplicar estrategias terapéuticas dirigidas.

En la diarrea secretora, caracterizada por heces acuosas de gran volumen que persisten durante el ayuno y un gap osmótico <50 mOsm/kg, las principales causas geriátricas incluyen la BAM, la colitis microscópica y SIBO.

La BAM puede confirmarse mediante cuantificación de ácidos biliares en heces o, en su defecto, abordarse mediante un ensayo terapéutico con secuestrantes como la colestiramina, vigilando interacciones y riesgo de malabsorción de vitaminas liposolubles. La colitis microscópica exige colonoscopia con biopsias aleatorias, incluso con mucosa endoscópicamente normal, dada su alta prevalencia en mayores y su asociación con fármacos. En casos de sospecha de SIBO, el diagnóstico se realiza mediante prueba de aliento (glucosa o lactulosa) o, si no se dispone de esta tecnología, con un ensayo empírico con rifaximina.

La diarrea osmótica se distingue por su mejoría con el ayuno y un gap osmótico >100 mOsm/kg. Entre sus causas más frecuentes se incluyen los laxantes osmóticos (Hidróxido de magnesio, Lactulosa, Polietilenglicol, entre otros), la disbiosis inducida por antibióticos, el SIBO, los edulcorantes artificiales (sorbitol, manitol, xilitol), la intolerancia a la lactosa y las fórmulas enterales hiperosmolares. La suspensión de agentes sospechosos y la realización de una dieta de exclusión breve permiten confirmar el origen osmótico y evitar estudios invasivos.

La diarrea malabsortiva se manifiesta con heces voluminosas, grasosas o flotantes, asociadas a distensión abdominal, pérdida ponderal y signos de déficit nutricional. Su estudio se apoya en la cuantificación de grasa fecal y en la identificación de marcadores de malabsorción séricos (anemia, ferropenia, hipoalbuminemia, déficit de vitaminas liposolubles). Se subdivide en causas intraluminales, como la insuficiencia pancreática exocrina detectada mediante elastasa fecal <100 µg/g y el SIBO, que produce malabsorción secundaria a la desconjugación de sales biliares y daño mucoso. Entre las causas mucosas destacan la enfermedad celíaca de diagnóstico tardío y la enfermedad de Crohn. En los casos con alta sospecha clínica y serología negativa, se recomienda biopsia duodenal, considerando que la inmunosenescencia puede reducir la sensibilidad de los anticuerpos séricos en el anciano.

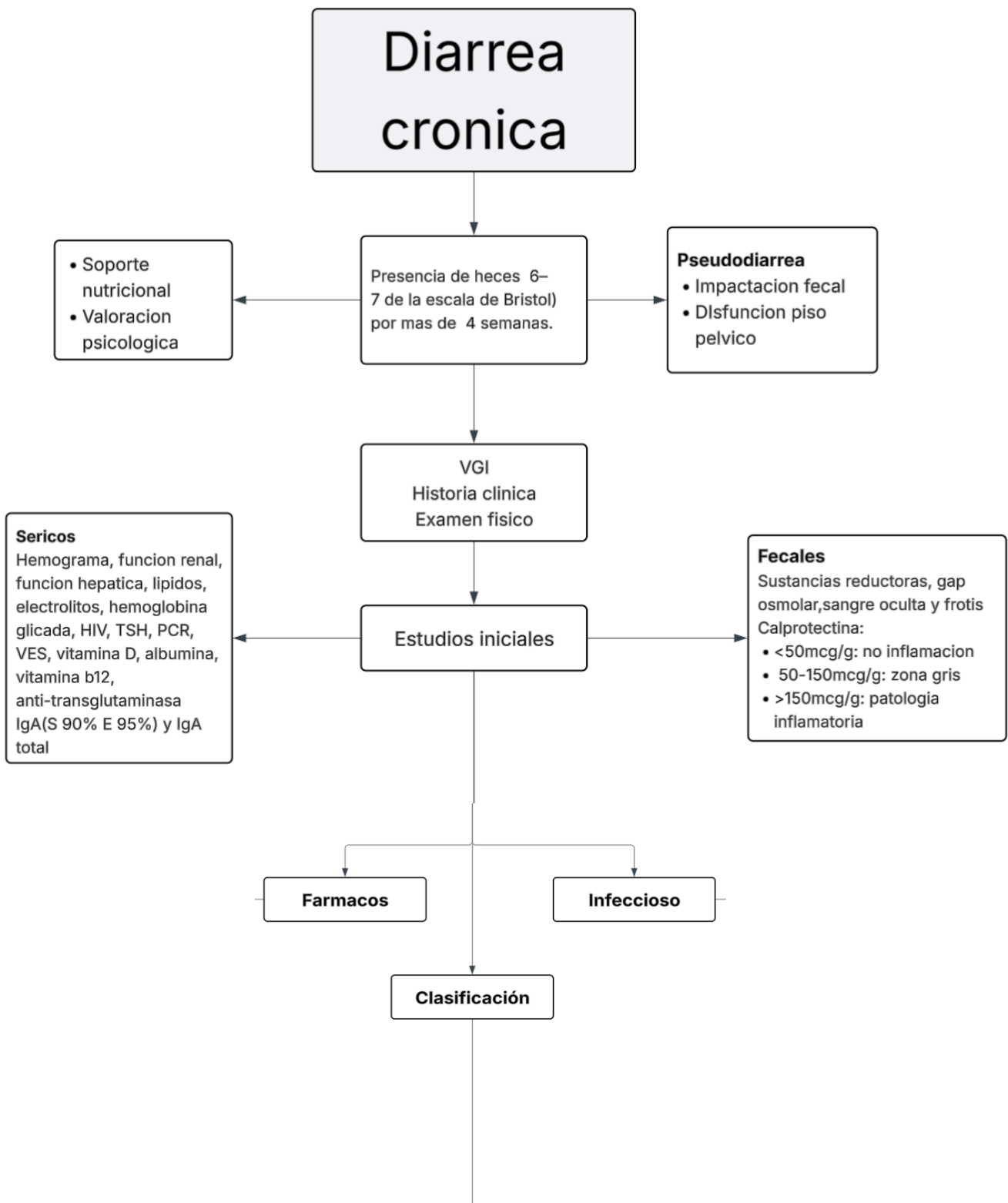
Finalmente, la diarrea inflamatoria se caracteriza por la presencia de sangre o moco visible, fiebre, dolor abdominal y elevación de marcadores inflamatorios. En esta categoría, la colonoscopia con biopsias resulta indispensable para el diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal, colitis isquémica crónica, colitis actínica, colitis segmentaria asociada a diverticulosis, neoplasias o colitis microscópica.

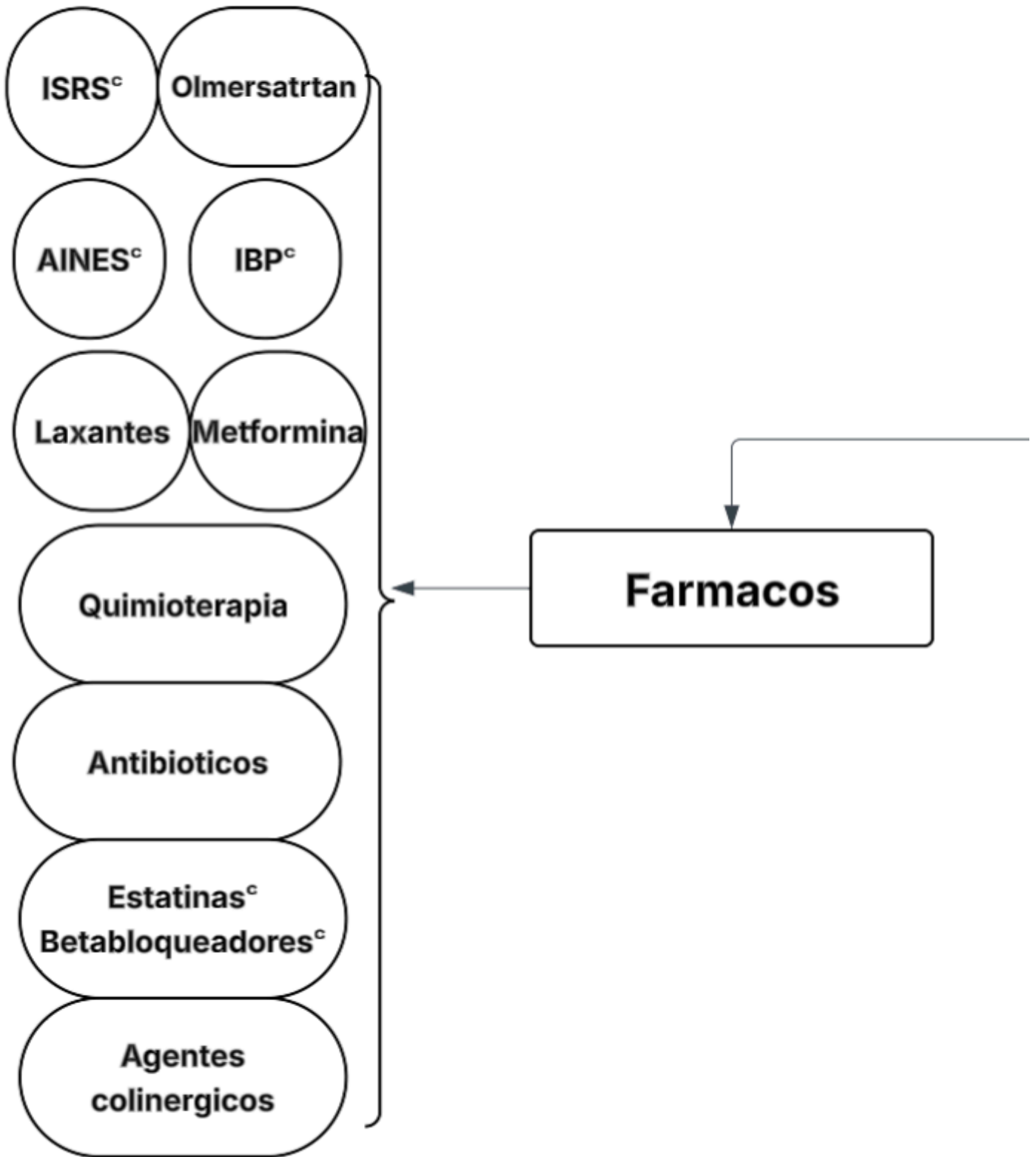
Una vez completado el algoritmo o ante sospecha clínica de patología intestinal específica, pueden indicarse estudios avanzados de imagen. Estos incluyen:

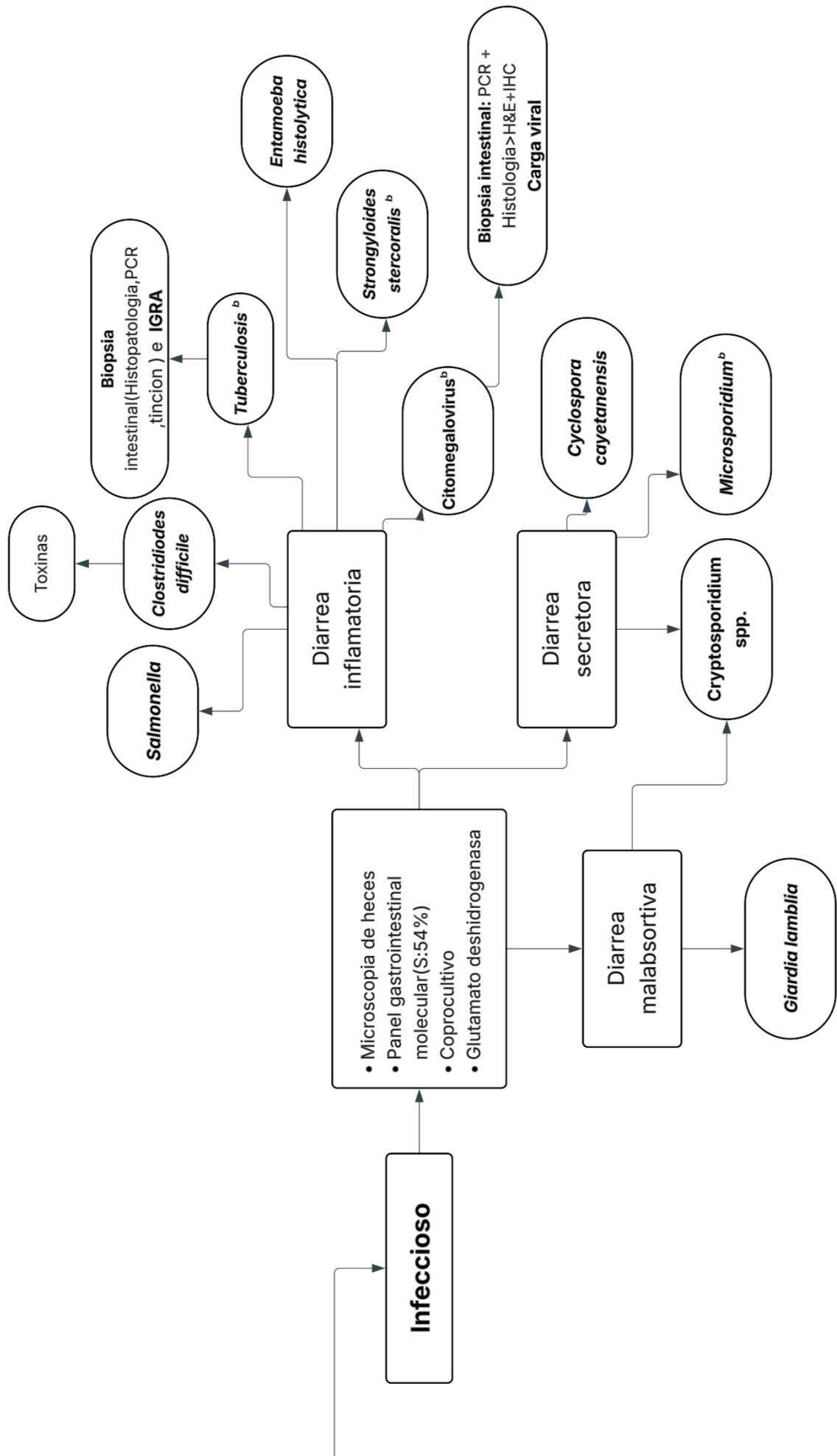
- Entero TAC o Entero RM para la evaluación del intestino delgado, especialmente útil en sospecha de enfermedad inflamatoria o neoplasias.
- TAC de abdomen para la identificación de masas abdominales o linfadenopatías.
- Cápsula endoscópica para la valoración mucosa del intestino delgado cuando la colonoscopia y la endoscopia alta son normales.
- Ultrasonido abdominal, con especial atención al íleon terminal, útil en sospecha de enfermedad de Crohn o isquemia intestinal.
- Enteroscopia, en casos seleccionados que requieran toma de biopsias o tratamiento endoscópico del intestino delgado.

Cabe destacar que varios de estos procedimientos son de disponibilidad particular y se reservan para casos con alta sospecha clínica o fracaso diagnóstico del abordaje inicial.

Esta estructura diagnóstica, escalonada y lógica, permite avanzar desde la identificación de causas simples y reversibles hasta la confirmación de patologías específicas mediante estudios dirigidos. Su diseño prioriza la seguridad, la funcionalidad y la preservación de la calidad de vida del adulto mayor, integrando en todo momento la valoración nutricional, el acompañamiento psicológico y la visión interdisciplinaria que caracterizan la práctica geriátrica moderna.







Infeccioso

- Microscopia de heces
- Panel gastrointestinal molecular (S:54%)
- Coprocultivo
- Glutamato deshidrogenasa

Diarrea malabsortiva

Giardia lamblia

Diarrea inflamatoria

Salmonella

Clostridioides difficile

Toxinas

Biopsia intestinal (Histopatología, PCR, tinción) e **IGRA**

Tuberculosis^b

Entamoeba histolytica

Strongyloides stercoralis^b

Citomegalovirus^b

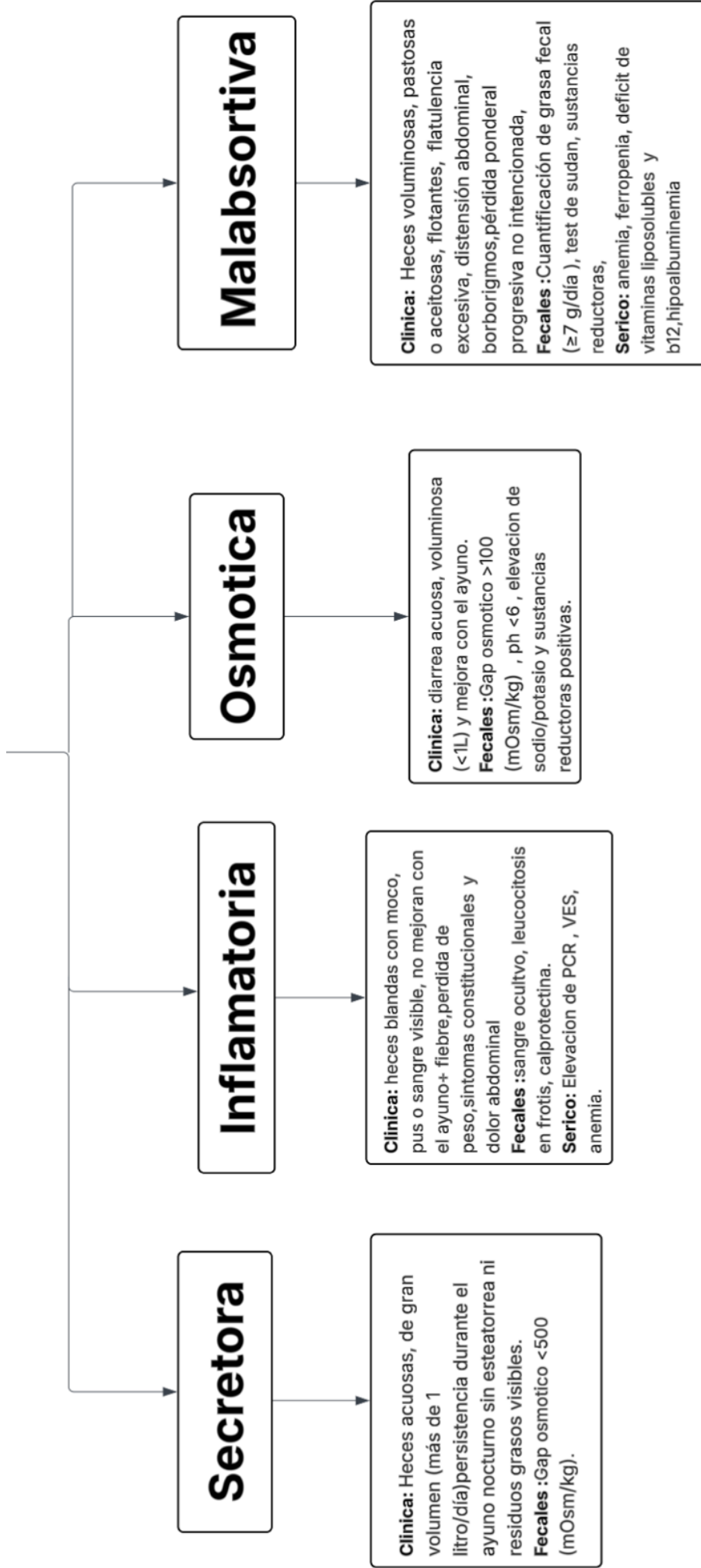
Biopsia intestinal: PCR + Histología > H&E + IHC
Carga viral

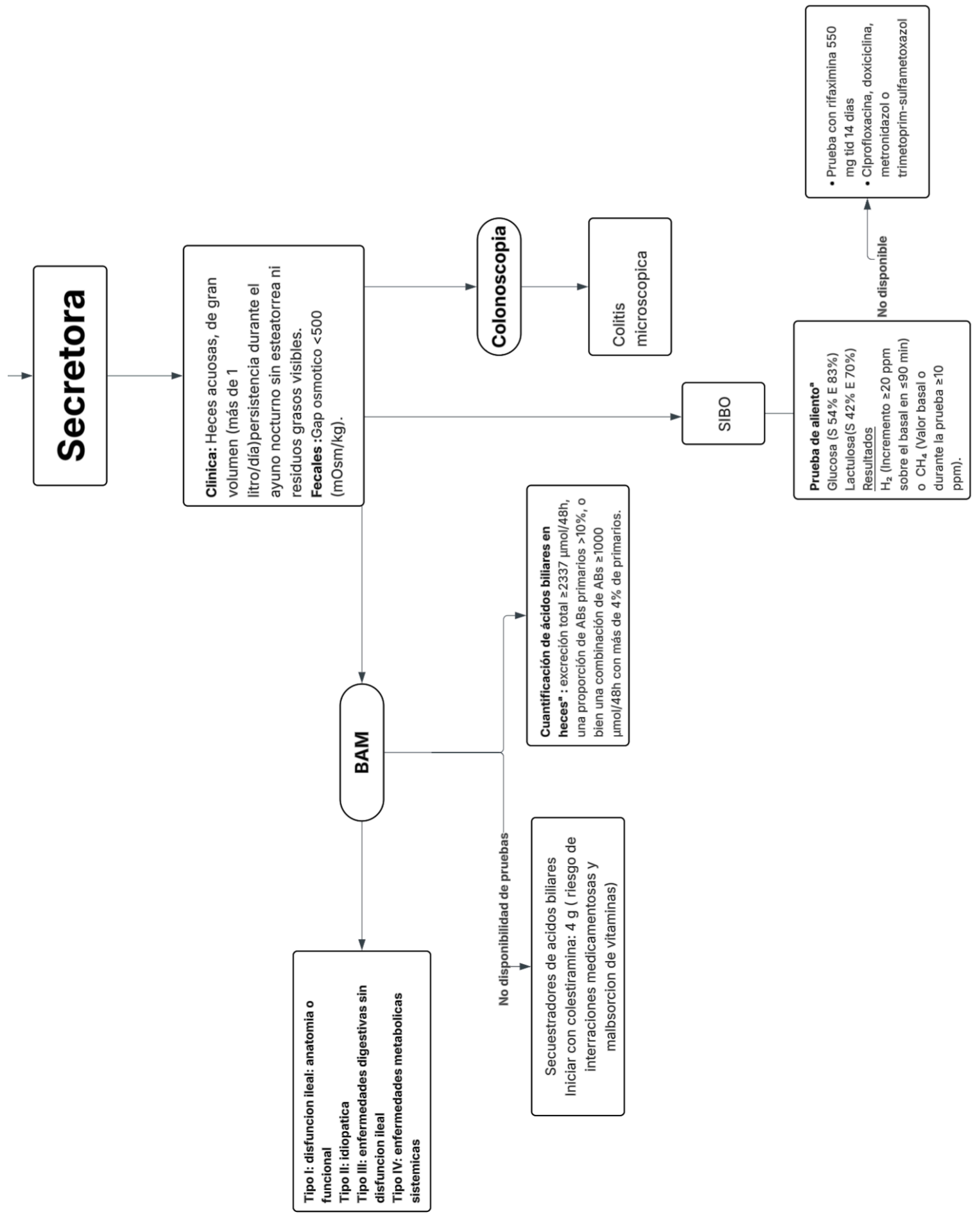
Diarrea secretora

Cyclospora cayetanensis

Cryptosporidium spp.

Microsporidium^b





Secretora

Clinica: Heces acuosas, de gran volumen (más de 1 litro/día) persistencia durante el ayuno nocturno sin esteatorrea ni residuos grasos visibles.
Fecales: Gap osmótico <500 (mOsm/kg).

BAM

- Tipo I: disfunción ileal: anatomía o funcional
- Tipo II: idiopática
- Tipo III: enfermedades digestivas sin disfunción ileal
- Tipo IV: enfermedades metabólicas sistémicas

No disponibilidad de pruebas

Cuantificación de ácidos biliares en heces*: excreción total ≥2337 μmol/48h, una proporción de ABs primarios >10%, o bien una combinación de ABs ≥1000 μmol/48h con más de 4% de primarios.

Secuestradores de ácidos biliares
Iniciar con colestiramina: 4 g (riesgo de interacciones medicamentosas y malabsorción de vitaminas)

Colonoscopia

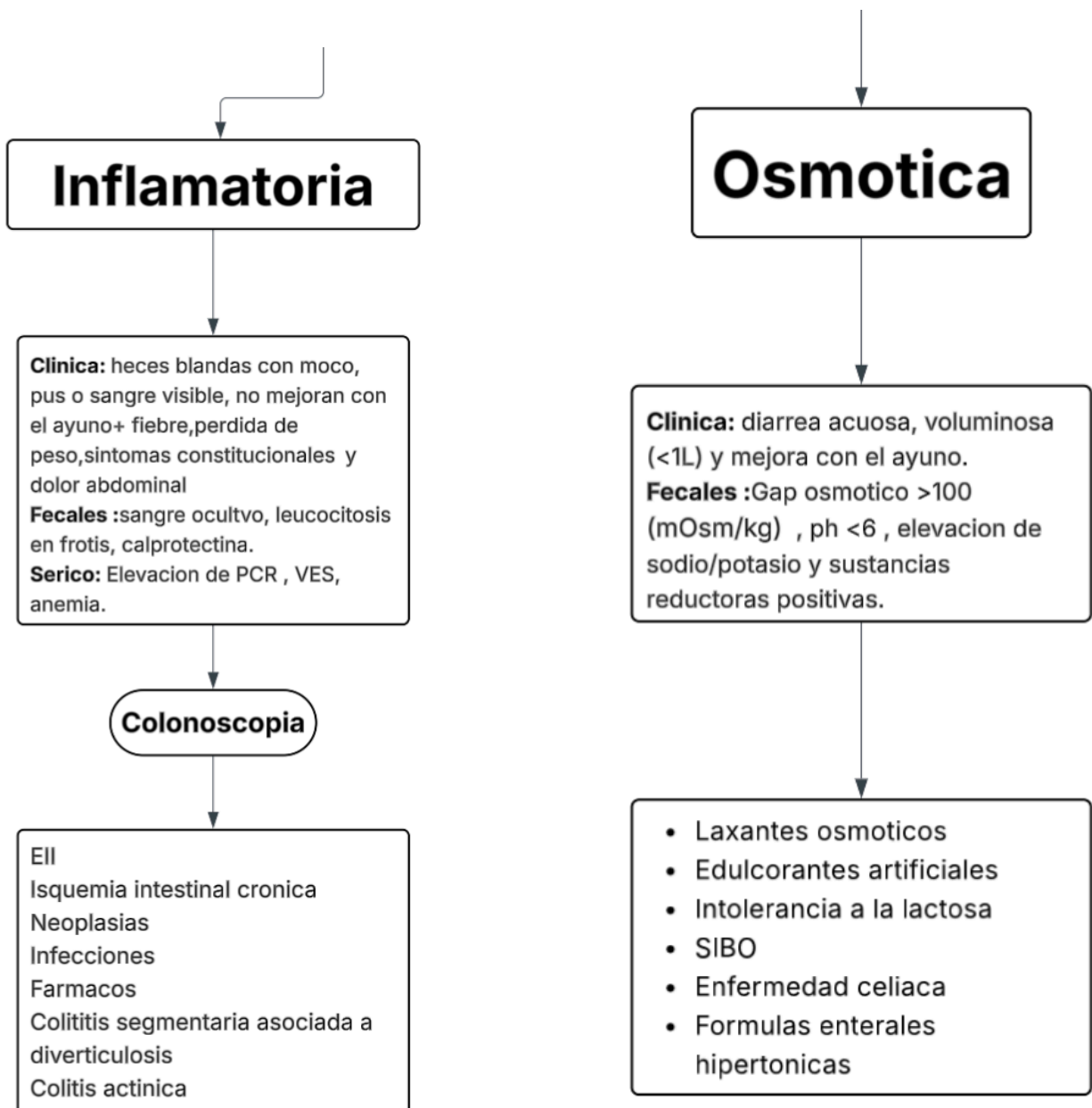
Colitis microscopica

SIBO

Prueba de aliento*
Glucosa (S 54% E 83%)
Lactulosa (S 42% E 70%)
Resultados
H₂ (Incremento ≥20 ppm sobre el basal en ≤90 min)
o CH₄ (Valor basal o durante la prueba ≥10 ppm).

- Prueba con rifaximina 550 mg tid 14 días
- Ciprofloxacina, doxiciclina, metronidazol o trimetoprim-sulfametoxazol

No disponible



Malabsortiva

Clinica: Heces voluminosas, pastosas o aceitosas, flatulencia excesiva, distensión abdominal, borboríngos, pérdida ponderal progresiva no intencionada,
Fecales: Cuantificación de grasa fecal (≥ 7 g/día), test de sudan, sustancias reductoras,
Serico: anemia, ferropenia, déficit de vitaminas liposolubles y b12, hipoalbuminemia

Extraluminal

Colestasis

Intraluminal

Insuficiencia pancreática exocrina

Elastasa fecal

- >200 ug/g: descartar
- 100-200 ug/g: zona gris
- <100ug/g: confirma

Imagen^d

Mucosa intestinal

SIBO

Como descrito.

Enfermedad celíaca

anti-transglutaminasa IgA

HLA-DQ2/DQ8:
VPN 99%

Endoscopia superior

Enfermedad Crohn

SII: diagnostico de
descarte

Estudios avanzados de imagen^a

- EnteroTAC y EnteroRM> Intestino delgado
- TAC abdomen: masas abdominales
- Capsula endoscopica
- Ultrasonido abdomen> ileon terminal
- Enteroscopia

^aDsponible de manera particular

^bEstudio molecular fecal no disponible en la CCSS

^cCausan colitis microscopica

^dEstudios a realizar luego de completar el algoritmo o en casos de sospecha clinica de patologia en especifico

Conclusión

La diarrea crónica en geriatría es un problema frecuente que tiene múltiples causas y un impacto importante en la salud y la calidad de vida, donde puede generar un deterioro multidimensional. Los cambios propios del envejecimiento intestinal —como la alteración de la microbiota, la disminución de la absorción, la hipomotilidad y la respuesta inmune atenuada— aumentan la predisposición al desarrollo de diarrea y modifican tanto su presentación clínica como la forma en que debe diagnosticarse y tratarse. En el adulto mayor, su origen suele ser multifactorial, incluyendo causas infecciosas, metabólicas, inflamatorias, farmacológicas, inmunológicas y funcionales, lo que hace que el diagnóstico sea con frecuencia laborioso y tardío.

El diagnóstico, dando énfasis a la valoración geriátrica integral para guiar el manejo, debe basarse en una evaluación clínica cuidadosa, que incluya una revisión exhaustiva de los medicamentos, estudios de laboratorio dirigidos y, cuando esté indicado, endoscopia con toma de biopsias. El tratamiento debe ser individualizado, enfocado en la causa específica y acompañado de medidas de soporte como una hidratación adecuada, corrección nutricional y ajuste farmacológico.

Es fundamental resaltar que se trata de una entidad compleja con múltiples etiologías, que deben abordarse de manera oportuna. La utilización del algoritmo diagnóstico propuesto, de forma estructurada, mejora la precisión diagnóstica, optimiza la priorización de estudios y evita la realización de procedimientos o tratamientos innecesarios que pueden aumentar la iatrogenia.

En conclusión, la diarrea crónica en el adulto mayor no debe considerarse un síntoma menor. Identificar su causa y tratarla adecuadamente permite prevenir complicaciones, conservar la funcionalidad y mejorar la calidad de vida del paciente geriátrico.



Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.

Yo, Leonardo Granados Delgado, con cédula de identidad 115790639, en mi condición de autor del TFG titulado Diarrea crónica en adultos mayores: causas más prevalentes, abordaje diagnóstico y generalidades terapéuticas. Propuesta de algoritmo para el abordaje diagnóstico de la diarrea crónica en el adulto mayor.

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. SI NO *

*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: _____ año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

LEONARDO GRANADOS DELGADO (FIRMA)
PERSONA FISICA. CPF-01-1579-0639.
Fecha declarada: 25/11/2025 02:32:52 p. m.
Esta es una representación gráfica únicamente,
verifique la validez de la firma.

FIRMA ESTUDIANTE

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá.

Bibliografía

1. Crooks B, Limdi JK, McLaughlin J. How to manage chronic diarrhoea in the elderly? *Frontline Gastroenterol* [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2025 Oct 7];10(4):427–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31656570/>
2. O'Brien L, Wall C, Wilkinson TJ, Geary RB. Chronic diarrhoea in older adults and the role of dietary interventions. *Nutr Healthy Aging* [Internet]. 2022 Aug 12 [cited 2025 Oct 7];7(1–2):39–50. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.3233/NHA-220152>
3. Arasaradnam RP, Brown S, Forbes A, Fox MR, Hungin P, Kelman L, et al. Guidelines for the investigation of chronic diarrhoea in adults: British Society of Gastroenterology, 3rd edition. *Gut* [Internet]. 2018 [cited 2025 Oct 8];0:1–20. Available from: <http://gut.bmj.com/>
4. Gómez-Escudero O, Remes-Troche JM. Approach to the adult patient with chronic diarrhea: A literature review. *Revista de Gastroenterología de México (English Edition)* [Internet]. 2021 Oct 1 [cited 2025 Oct 7];86(4):387–402. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2255534X21000876?via%3Dihub>
5. Schiller LR. Evaluation of Diarrhea in Older Adults. *Current Treatment Options in Gastroenterology* 2022 20:4 [Internet]. 2022 Sep 27 [cited 2025 Oct 7];20(4):529–43. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11938-022-00400-2>
6. Schiller LR. Chronic Diarrhea in the Older Adult. *Geriatric Gastroenterology, Second Edition* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2025 Oct 7];1265–87. Available from: https://link.springer.com/rwe/10.1007/978-3-030-30192-7_46
7. Burgers K, Lindberg B, Bevis ZJ. Chronic Diarrhea in Adults: Evaluation and Differential Diagnosis. *Am Fam Physician* [Internet]. 2020 Apr 15 [cited 2025 Oct 7];101(8):472–80. Available from: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2020/0415/p472.html>
8. Laura Moreno M. ♦ REVISIÓN Abordaje diagnóstico de la diarrea crónica. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2020;50(4):388–414.
9. Ihara E, Manabe N, Ohkubo H, Ogasawara N, Ogino H, Kakimoto K, et al. Evidence-Based Clinical Guidelines for Chronic Diarrhea 2023. *Digestion* [Internet]. 2024 Dec 1 [cited 2025 Oct 7];105(6):480. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11633876/>
10. Liu X, Wang Y, Shen L, Sun Y, Zeng B, Zhu B, et al. Association between frailty and chronic constipation and chronic diarrhea among American older adults: National Health and Nutrition Examination Survey. *BMC Geriatr* [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2025 Oct 7];23(1):1–9. Available from: <https://bmcgeriatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12877-023-04438-4>
11. Schattner A. The Wide Spectrum of Presentations of Cytomegalovirus Infection in Immunocompetent Hosts: An Exhaustive Narrative Review. *Pathogens* 2024, Vol 13, Page 667 [Internet]. 2024 Aug 7 [cited 2025 Oct 5];13(8):667. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-0817/13/8/667/htm>

12. Dioverti MV, Razonable RR. Cytomegalovirus. Hayden RT, Wolk DM, Carroll KC, Tang YW, editors. *Microbiol Spectr* [Internet]. 2016 Aug 12 [cited 2025 Oct 5];4(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27726793/>
13. Yeh PJ, Wu RC, Chen CL, Chiu CT, Lai MW, Chen CC, et al. Cytomegalovirus Diseases of the Gastrointestinal Tract in Immunocompetent Patients: A Narrative Review. *Viruses* 2024, Vol 16, Page 346 [Internet]. 2024 Feb 23 [cited 2025 Oct 5];16(3):346. Available from: <https://www.mdpi.com/1999-4915/16/3/346/htm>
14. Morán P, Serrano-Vázquez A, Rojas-Velázquez L, González E, Pérez-Juárez H, Hernández EG, et al. Amoebiasis: Advances in Diagnosis, Treatment, Immunology Features and the Interaction with the Intestinal Ecosystem. *International Journal of Molecular Sciences* 2023, Vol 24, Page 11755 [Internet]. 2023 Jul 21 [cited 2025 Oct 5];24(14):11755. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/24/14/11755/htm>
15. Kantor M, Abrantes A, Estevez A, Schiller A, Torrent J, Gascon J, et al. Entamoeba Histolytica: Updates in Clinical Manifestation, Pathogenesis, and Vaccine Development. *Can J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2025 Oct 5];2018(1):4601420. Available from: [/doi/pdf/10.1155/2018/4601420](https://doi/pdf/10.1155/2018/4601420)
16. Li J, Cui Z, Li X, Zhang L. Review of zoonotic amebiasis: Epidemiology, clinical signs, diagnosis, treatment, prevention and control. *Res Vet Sci* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2025 Oct 5];136:174–81. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0034528821000576?via%3Dihub>
17. Vicente B, Freitas A De, Freitas M, Midlej V. Systematic Review of Diagnostic Approaches for Human Giardiasis: Unveiling Optimal Strategies. *Diagnostics* [Internet]. 2024 Feb 1 [cited 2025 Oct 5];14(4):364. Available from: <https://www.mdpi.com/2075-4418/14/4/364/htm>
18. Visvesvara GS. Giardiasis: an overview. *IMJ Ill Med J*. 1983 Jul;164(1):34–9.
19. Mørch K, Hanevik K. Giardiasis treatment: an update with a focus on refractory disease. *Curr Opin Infect Dis* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2025 Oct 5];33(5):355–64. Available from: <https://europepmc.org/article/med/32773501>
20. Helmy YA, Hafez HM. Cryptosporidiosis: From Prevention to Treatment, a Narrative Review. *Microorganisms* 2022, Vol 10, Page 2456 [Internet]. 2022 Dec 13 [cited 2025 Oct 5];10(12):2456. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-2607/10/12/2456/htm>
21. O’Leary JK, Sleator RD, Lucey B. Cryptosporidium spp. Diagnosis and Research in the 21st Century. *Food Waterborne Parasitol* [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2025 Oct 5];24:e00131. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2405676621000226?via%3Dihub>
22. Leitch GJ, He Q. Cryptosporidiosis-an overview. *J Biomed Res* [Internet]. 2012 Jan [cited 2025 Oct 5];25(1):1–16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22685452/>
23. Helmy YA, Hafez HM. Cryptosporidiosis: From Prevention to Treatment, a Narrative Review. *Microorganisms* 2022, Vol 10, Page 2456 [Internet]. 2022 Dec 13 [cited 2025 Oct 5];10(12):2456. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-2607/10/12/2456/htm>

24. Yang R, Xu M, zhang L, Liao Y, Liu Y, Deng X, et al. Human *Strongyloides stercoralis* infection. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection* [Internet]. 2025 Apr 1 [cited 2025 Oct 5];58(2):164–79. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1684118224001208?via%3Dihub>
25. Yeh MY, Aggarwal S, Carrig M, Azeem A, Nguyen A, Devries S, et al. *Strongyloides stercoralis* Infection in Humans: A Narrative Review of the Most Neglected Parasitic Disease. *Cureus* [Internet]. 2023 Oct 12 [cited 2025 Oct 5];15(10). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37954715/>
26. Al-Zanbagi AB, Shariff MK. Gastrointestinal tuberculosis: A systematic review of epidemiology, presentation, diagnosis and treatment. *Saudi J Gastroenterol* [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2025 Oct 5];27(5):261–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34213424/>
27. Maulahela H, Simadibrata M, Nelwan EJ, Rahadiani N, Renesteen E, Suwarti SWT, et al. Recent advances in the diagnosis of intestinal tuberculosis. *BMC Gastroenterol* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2025 Oct 5];22(1):1–10. Available from: <https://bmcgastroenterol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12876-022-02171-7>
28. Brown L, Colwill M, Poullis A. Gastrointestinal tuberculosis: Diagnostic approaches for this uncommon pathology. *World J Clin Cases* [Internet]. 2024 Aug 16 [cited 2025 Oct 5];12(23):5283–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39156088/>
29. Reznik E, Ying X, Crawford C V. Risk Factors, Presentation, Diagnosis, and Treatment of *C. difficile* Infection in the Older Adult. *Current Treatment Options in Gastroenterology* 2025 23:1 [Internet]. 2025 Apr 24 [cited 2025 Oct 5];23(1):1–12. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11938-024-00467-z>
30. Donskey CJ. *Clostridium difficile* in Older Adults. *Infect Dis Clin North Am* [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2025 Oct 5];31(4):743–56. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0891552017300570?via%3Dihub>
31. Wang X, Wang WY, Yu XL, Chen JW, Yang JS, Wang MK. Comprehensive review of *Clostridium difficile* infection: Epidemiology, diagnosis, prevention, and treatment. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* [Internet]. 2025 Mar 5 [cited 2025 Oct 5];16(1):100560. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/40094148>
32. Asempa TE, Nicolau DP. *Clostridium difficile* infection in the elderly: an update on management. *Clin Interv Aging* [Internet]. 2017 Oct 24 [cited 2025 Oct 5];12:1799–809. Available from: <https://www.dovepress.com/clostridium-difficile-infection-in-the-elderly-an-update-on-management-peer-reviewed-fulltext-article-CIA>
33. Philip NA, Ahmed N, Pitchumoni CS. Spectrum of Drug-induced Chronic Diarrhea. *J Clin Gastroenterol* [Internet]. 2017 [cited 2025 Oct 7];51(2):111–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28027072/>
34. Varughese CA, Vakil NH, Phillips KM. Antibiotic-Associated Diarrhea. *J Pharm Pract* [Internet]. 2013 Oct [cited 2025 Oct 7];26(5):476–82. Available from: [/doi/pdf/10.1177/0897190013499523?download=true](https://doi/pdf/10.1177/0897190013499523?download=true)
35. Selvaraj V, Alsamman MA. Antibiotic-Associated Diarrhea Beyond *C. Difficile*: A Scoping Review. *The Brown journal of hospital medicine* [Internet]. 2022 Nov 1 [cited 2025 Oct 7];2(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40046540/>

36. Goodman C, Keating G, Georgousopoulou E, Hespe C, Levett K. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhoea: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* [Internet]. 2021 [cited 2025 Oct 7];11:43054. Available from: <http://bmjopen.bmj.com/>
37. Hosa-Randell H, Suominen M, Muurinen S, Pitkälä KH. Use of laxatives among older nursing home residents in Helsinki, Finland. *Drugs Aging* [Internet]. 2007 [cited 2025 Oct 19];24(2):147–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17313202/>
38. Werth BL, Williams KA, Pont LG. A longitudinal study of constipation and laxative use in a community-dwelling elderly population. *Arch Gerontol Geriatr* [Internet]. 2015 May 1 [cited 2025 Oct 19];60(3):418–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25736738/>
39. Roerig JL, Steffen KJ, Mitchell JE, Zunker C. Laxative abuse: Epidemiology, diagnosis and management. *Drugs* [Internet]. 2010 Sep 19 [cited 2025 Oct 7];70(12):1487–503. Available from: <https://link.springer.com/article/10.2165/11898640-000000000-00000>
40. Shimura S, Hamamoto N, Yoshino N, Kushiya Y, Fujishiro H, Komazawa Y, et al. Diarrhea Caused by Proton Pump Inhibitor Administration: Comparisons Among Lansoprazole, Rabeprazole, and Omeprazole. *Current Therapeutic Research* [Internet]. 2012 Jun 1 [cited 2025 Oct 7];73(3):112–20. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0011393X12000239?via%3Dihub>
41. Tarar ZI, Farooq U, Gandhi M, Kamal F, Tarar MF, Tahan V, et al. Are Drugs Associated with Microscopic Colitis? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diseases* [Internet]. 2022 Mar 1 [cited 2025 Oct 7];11(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36648871/>
42. Law EH, Badowski M, Hung YT, Weems K, Sanchez A, Lee TA. Association Between Proton Pump Inhibitors and Microscopic Colitis. *Ann Pharmacother* [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2025 Oct 7];51(3):253–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27733667/>
43. Su T, Lai S, Lee A, He X, Chen S. Meta-analysis: proton pump inhibitors moderately increase the risk of small intestinal bacterial overgrowth. *J Gastroenterol* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2025 Oct 7];53(1):27–36. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00535-017-1371-9>
44. Stein A, Voigt W, Jordan K. Chemotherapy-induced diarrhea: pathophysiology, frequency and guideline-based management. *Ther Adv Med Oncol* [Internet]. 2010 [cited 2025 Oct 11];2(1):51–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21789126/>
45. Bossi P, Antonuzzo A, Cherny NI, Rosengarten O, Pernot S, Trippa F, et al. Diarrhoea in adult cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2025 Oct 11];29(Suppl 4):iv126–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29931177/>
46. Andreyev J, Ross P, Donnellan C, Lennan E, Leonard P, Waters C, et al. Guidance on the management of diarrhoea during cancer chemotherapy. *Lancet Oncol* [Internet]. 2014 Sep 1 [cited 2025 Oct 11];15(10):e447–60. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1470204514700063>
47. Nabrdalik K, Hendel M, Irlík K, Kwiendacz H, Łoniewski I, Bucci T, et al. Gastrointestinal adverse events of metformin treatment in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis with

- meta-regression of observational studies. *BMC Endocr Disord* [Internet]. 2024 Dec 1 [cited 2025 Oct 7];24(1):1–24. Available from: <https://bmcendocrdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12902-024-01727-w>
48. Mohamed S. Metformin: Diverse molecular mechanisms, gastrointestinal effects and overcoming intolerance in type 2 Diabetes Mellitus: A review. *Medicine (United States)* [Internet]. 2024 Oct 25 [cited 2025 Oct 7];103(43):e40221. Available from: https://journals.lww.com/md-journal/fulltext/2024/10250/metformin__diverse_molecular_mechanisms,.37.aspx
 49. Subramaniam K, Joseph MP, Babu LA. A Common Drug Causing a Common Side Effect at an Uncommon Time: Metformin-Induced Chronic Diarrhea and Weight Loss After Years of Treatment. *Clinical Diabetes* [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2025 Oct 7];39(2):237–40. Available from: <https://dx.doi.org/10.2337/cd20-0101>
 50. Shin SJ, Noh CK, Lim SG, Lee KM, Lee KJ. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced enteropathy. *Intest Res* [Internet]. 2017 Oct 23 [cited 2025 Oct 7];15(4):446–55. Available from: <http://irjournal.org/journal/view.php?doi=10.5217/ir.2017.15.4.446>
 51. Watanabe T, Fujiwara Y, Chan FKL. Current knowledge on non-steroidal anti-inflammatory drug-induced small-bowel damage: a comprehensive review. *J Gastroenterol* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2025 Oct 7];55(5):481–95. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00535-019-01657-8>
 52. Gonakoti S, Khullar S, Rajkumar A. Olmesartan Associated Enteropathy: A Rare Underdiagnosed Cause of Diarrhea and Weight Loss. *Am J Case Rep* [Internet]. 2019 [cited 2025 Oct 7];20:111–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30683835/>
 53. Malik A, Inayat F, Malik MI, Afzal M, Azrak MF. Olmesartan-Induced Spruelike Enteropathy: An Emerging Cause of Small Bowel Injury. *Cureus* [Internet]. 2020 Jul 22 [cited 2025 Oct 7];12(7). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32850220/>
 54. Tetali B, Suresh S. Management of irritable bowel syndrome: a narrative review. *Transl Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2024 Apr 30 [cited 2025 Oct 7];9(0). Available from: <https://tgh.amegroups.org/article/view/8638/html>
 55. Carter KA. Irritable bowel syndrome: Clinical practice update. *JAAPA* [Internet]. 2024 Jul 1 [cited 2025 Oct 7];37(7):13–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38857357/>
 56. Moshiree B, Heidelbaugh JJ, Sayuk GS. A Narrative Review of Irritable Bowel Syndrome with Diarrhea: A Primer for Primary Care Providers. *Adv Ther* [Internet]. 2022 Sep 1 [cited 2025 Oct 7];39(9):4003–20. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12325-022-02224-z>
 57. Valtierra Oba ER, Anguiano Morán AC, Calderón Cortes E, Valtierra Oba MI, Lemus Loeza BM, Rodríguez-Orozco AR. Irritable Bowel Syndrome in the Elderly Population: A Comprehensive Review. *Cureus* [Internet]. 2024 Aug 30 [cited 2025 Oct 7];16(8). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39347183/>
 58. Huang KY, Wang FY, Lv M, Ma XX, Tang XD, Lv L. Irritable bowel syndrome: Epidemiology, overlap disorders, pathophysiology and treatment. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2023 Jul 14 [cited 2025 Oct 7];29(26):4120–35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37475846/>

59. Ford AC, Sperber AD, Corsetti M, Camilleri M. Irritable bowel syndrome. *The Lancet* [Internet]. 2020 Nov 21 [cited 2025 Oct 7];396(10263):1675–88. Available from: <https://www.thelancet.com/action/showFullText?pii=S0140673620315488>
60. Sebastián Domingo JJ. Síndrome del intestino irritable. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2022 Jan 21 [cited 2025 Oct 7];158(2):76–81. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0025775321003341?via%3Dihub>
61. Enck P, Aziz Q, Barbara G, Farmer AD, Fukudo S, Mayer EA, et al. Irritable bowel syndrome. *Nat Rev Dis Primers* [Internet]. 2016 Mar 24 [cited 2025 Oct 7];2:1–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27159638/>
62. Defrees DN, Bailey J. Irritable Bowel Syndrome: Epidemiology, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Primary Care: Clinics in Office Practice* [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2025 Oct 7];44(4):655–71. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0095454317301033?via%3Dihub>
63. Holtmann GJ, Ford AC, Talley NJ. Pathophysiology of irritable bowel syndrome. *Lancet Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2016 [cited 2025 Oct 7];1(2):133–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28404070/>
64. Camilleri M. Diagnosis and Treatment of Irritable Bowel Syndrome: A Review. *JAMA* [Internet]. 2021 Mar 2 [cited 2025 Oct 7];325(9):865–77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33651094/>
65. Camilleri M. Management Options for Irritable Bowel Syndrome. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2025 Oct 7];93(12):1858–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30522596/>
66. Sayuk GS. Medical Therapies for Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterol Clin North Am* [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2025 Oct 7];50(3):611–37. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0889855321004696?via%3Dihub>
67. da SILVA BC, Ramos GP, Barros LL, Ramos AFP, Domingues G, Chinzon D, et al. DIAGNOSIS AND TREATMENT OF SMALL INTESTINAL BACTERIAL OVERGROWTH: AN OFFICIAL POSITION PAPER FROM THE BRAZILIAN FEDERATION OF GASTROENTEROLOGY. *Arq Gastroenterol* [Internet]. 2025 [cited 2025 Oct 6];62:e24107. Available from: <https://www.scielo.br/j/ag/a/c9QqsJxzW9xNJxDPN5sL8ck/?lang=en>
68. Bushyhead D, Quigley EMM. Small Intestinal Bacterial Overgrowth—Pathophysiology and Its Implications for Definition and Management. *Gastroenterology* [Internet]. 2022 Sep 1 [cited 2025 Oct 6];163(3):593–607. Available from: <https://www.gastrojournal.org/action/showFullText?pii=S0016508522003572>
69. Achufusi TGO, Sharma A, Zamora EA, Manocha D. Small Intestinal Bacterial Overgrowth: Comprehensive Review of Diagnosis, Prevention, and Treatment Methods. *Cureus* [Internet]. 2020 Jun 27 [cited 2025 Oct 6];12(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32754400/>
70. Rao SSC, Bhagatwala J. Small Intestinal Bacterial Overgrowth: Clinical Features and Therapeutic Management. *Clin Transl Gastroenterol* [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2025 Oct 6];10(10):e00078. Available from: https://journals.lww.com/ctg/fulltext/2019/10000/small_intestinal_bacterial_overgrowth__clinical.2.aspx

71. Bushyhead D, Quigley EM. Small Intestinal Bacterial Overgrowth. *Gastroenterol Clin North Am* [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2025 Oct 6];50(2):463–74. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0889855321000200?via%3Dihub>
72. Sharabi E, Rezaie A. Small Intestinal Bacterial Overgrowth. *Curr Infect Dis Rep* [Internet]. 2024 Nov 1 [cited 2025 Oct 6];26(11):227–33. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11908-024-00847-7>
73. Grace E, Shaw C, Whelan K, Andreyev HJN. Review article: small intestinal bacterial overgrowth—prevalence, clinical features, current and developing diagnostic tests, and treatment. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2013 Oct [cited 2025 Oct 6];38(7):674–88. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23957651/>
74. Marasco G, Cremon C, Barbaro MR, Falangone F, Montanari D, Capuani F, et al. Pathophysiology and Clinical Management of Bile Acid Diarrhea. *Journal of Clinical Medicine* 2022, Vol 11, Page 3102 [Internet]. 2022 May 30 [cited 2025 Oct 5];11(11):3102. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/11/11/3102/htm>
75. Camilleri M, Nurko S. Bile Acid Diarrhea in Adults and Adolescents. *Neurogastroenterology & Motility* [Internet]. 2022 Apr 1 [cited 2025 Oct 5];34(4):e14287. Available from: [/doi/pdf/10.1111/nmo.14287](https://doi/pdf/10.1111/nmo.14287)
76. Di Ciaula A, Khalil M, Baffy G, Portincasa P. Advances in the pathophysiology, diagnosis and management of chronic diarrhoea from bile acid malabsorption: a systematic review. *Eur J Intern Med* [Internet]. 2024 Oct 1 [cited 2025 Oct 5];128:10–9. Available from: <https://www.ejinme.com/action/showFullText?pii=S0953620524002917>
77. Farrugia A, Arasaradnam R. Bile acid diarrhoea: pathophysiology, diagnosis and management. *Frontline Gastroenterol* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2025 Oct 5];12(6):500–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34712468/>
78. Bousaba J, Camilleri M. Bile acid diarrhea-As bad as it gets? *Curr Opin Gastroenterol*. 2023 May 1;39(3):184–91.
79. Walters JRF, Sikafi R. Managing bile acid diarrhea: aspects of contention. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2024 Sep 1 [cited 2025 Oct 5];18(9):521–8. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1080/17474124.2024.2402353>
80. Capurso G, Traini M, Piciocchi M, Signoretti M, Arcidiacono PG. <p>Exocrine pancreatic insufficiency: prevalence, diagnosis, and management</p>. *Clin Exp Gastroenterol* [Internet]. 2019 Mar 21 [cited 2025 Oct 4];12:129–39. Available from: <https://www.dovepress.com/exocrine-pancreatic-insufficiency-prevalence-diagnosis-and-management-peer-reviewed-fulltext-article-CEG>
81. Forsmark CE. Diagnosis and Management of Exocrine Pancreatic Insufficiency. *Curr Treat Options Gastroenterol* [Internet]. 2018 Sep [cited 2025 Oct 4];16(3):306–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30027527/>
82. Perbtani Y, Forsmark CE. Update on the diagnosis and management of exocrine pancreatic insufficiency. *F1000Research* 2019 8:1991 [Internet]. 2019 Nov 26 [cited 2025 Oct 5];8:1991. Available from: <https://f1000research.com/articles/8-1991>

83. Tang C, Zhou J, Song Y, Liu S. Etiologies of exocrine pancreatic insufficiency. *Gastroenterol Rep (Oxf)* [Internet]. 2025 Jan 11 [cited 2025 Oct 4];13. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/gastro/goaf019>
84. Diéguez-Castillo C, Jiménez-Luna C, Prados J, Martín-Ruiz JL, Caba O. State of the Art in Exocrine Pancreatic Insufficiency. *Medicina (Kaunas)* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2025 Oct 4];56(10):1–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33036352/>
85. Herzig KH, Purhonen AK, Räsänen KM, Idziak J, Juvonen P, Phillips R, et al. Fecal pancreatic elastase-1 levels in older individuals without known gastrointestinal diseases or diabetes mellitus. *BMC Geriatr* [Internet]. 2011 Jan 25 [cited 2025 Oct 5];11(1):1–5. Available from: <https://bmcgeriatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2318-11-4>
86. Dominguez-Muñoz JE. Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency. *Curr Opin Gastroenterol* [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2025 Oct 4];34(5):349–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29889111/>
87. Ramsey ML, Hart PA, Forsmark CE. Evaluation and management of exocrine pancreatic insufficiency: pearls and pitfalls. *Curr Opin Gastroenterol* [Internet]. 2023 Sep 1 [cited 2025 Oct 4];39(5):428–35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37530731/>
88. Dominguez-Muñoz JE. Management of pancreatic exocrine insufficiency. *Curr Opin Gastroenterol* [Internet]. 2019 Sep 1 [cited 2025 Oct 4];35(5):455–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31219829/>
89. Vujasinovic M, Valente R, Del Chiaro M, Permert J, Löhr JM. Pancreatic Exocrine Insufficiency in Pancreatic Cancer. *Nutrients* [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2025 Oct 5];9(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28241470/>
90. Radlinger B, Ramoser G, Kaser S. Exocrine Pancreatic Insufficiency in Type 1 and Type 2 Diabetes. *Curr Diab Rep* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2025 Oct 5];20(6):1–7. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11892-020-01304-0>
91. Amoo F, Zhao D, Roberts IM. Celiac Disease, Tropical Sprue, Whipple Disease, Lymphangiectasia, Immunoproliferative Small Intestinal Disease, and Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *GI/Liver Secrets Plus: Fourth Edition* [Internet]. 2010 Mar 19 [cited 2025 Oct 5];291–6. Available from: https://www.researchgate.net/publication/287024881_Celiac_Disease_Tropical_Sprue_Whipple_Disease_Lymphangiectasia_Immunoproliferative_Small_Intestinal_Disease_and_Nonsteroidal_Anti-Inflammatory_Drugs
92. Phillips ME, Hopper AD, Leeds JS, Roberts KJ, McGeeney L, Duggan SN, et al. Consensus for the management of pancreatic exocrine insufficiency: UK practical guidelines. *BMJ Open Gastroenterol* [Internet]. 2021 Jun 17 [cited 2025 Oct 5];8(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34140324/>
93. Lebwohl B, Rubio-Tapia A. Epidemiology, Presentation, and Diagnosis of Celiac Disease. *Gastroenterology* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2025 Oct 1];160(1):63–75. Available from: <https://www.gastrojournal.org/action/showFullText?pii=S0016508520351659>

94. Catassi C, Verdu EF, Bai JC, Lionetti E. Coeliac disease. *The Lancet* [Internet]. 2022 Jun 25 [cited 2025 Oct 1];399(10344):2413–26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35691302/>
95. Lindfors K, Ciacci C, Kurppa K, Lundin KEA, Makharia GK, Mearin ML, et al. Coeliac disease. *Nat Rev Dis Primers* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2025 Oct 3];5(1):1–18. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41572-018-0054-z>
96. Ching CK, Lebowitz B. Celiac Disease in the Elderly. *Curr Treat Options Gastroenterol* [Internet]. 2022 Aug 5 [cited 2025 Oct 4];20(3):238–49. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36818495/>
97. Caio G, Volta U, Sapone A, Leffler DA, De Giorgio R, Catassi C, et al. Celiac disease: A comprehensive current review. *BMC Med* [Internet]. 2019 Jul 23 [cited 2025 Oct 3];17(1):1–20. Available from: <https://bmcmmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-019-1380-z>
98. Cappello M, Morreale GC, Licata A. Elderly Onset Celiac Disease: A Narrative Review. *Clin Med Insights Gastroenterol* [Internet]. 2016 Jul 27 [cited 2025 Oct 4];9:41–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27486350/>
99. Collin P, Vilppula A, Luostarinen L, Holmes GKT, Kaukinen K. Review article: coeliac disease in later life must not be missed. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2025 Oct 4];47(5):563–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29322540/>
100. Seyedian SS, Nokhostin F, Malamir MD. A review of the diagnosis, prevention, and treatment methods of inflammatory bowel disease. *J Med Life* [Internet]. 2019 [cited 2025 Oct 9];12(2):113–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31406511/>
101. Hong SJ, Katz S. The elderly IBD patient in the modern era: changing paradigms in risk stratification and therapeutic management. *Therap Adv Gastroenterol* [Internet]. 2021 [cited 2025 Oct 9];14. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/17562848211023399>
102. Taleban S, Colombel JF, Mohler MJ, Fain MJ. Inflammatory bowel disease and the elderly: A Review. *J Crohns Colitis*. 2015 Jun 1;9(6):507–15.
103. Taleban S, Colombel JF, Mohler MJ, Fain MJ. Inflammatory bowel disease and the elderly: A Review. *J Crohns Colitis*. 2015 Jun 1;9(6):507–15.
104. Zhu M, Ran Z. Clinical characteristics of ulcerative colitis in elderly patients. *JGH Open* [Internet]. 2021 Aug 1 [cited 2025 Oct 9];5(8):849–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34386591/>
105. Flynn S, Eisenstein S. Inflammatory Bowel Disease Presentation and Diagnosis. *Surgical Clinics of North America* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2025 Oct 9];99(6):1051–62. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0039610919300908?via%3Dihub>
106. Butter M, Weiler S, Biedermann L, Scharl M, Rogler G, Bischoff-Ferrari HA, et al. Clinical manifestations, pathophysiology, treatment and outcome of inflammatory bowel diseases in older people. *Maturitas* [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2025 Oct 9];110:71–8. Available from: <https://www.maturitas.org/action/showFullText?pii=S0378512217310344>

107. Pasternak G, Chrzanowski G, Aebisher D, Myśliwiec A, Dynarowicz K, Bartusik-Aebisher D, et al. Crohn's Disease: Basic Characteristics of the Disease, Diagnostic Methods, the Role of Biomarkers, and Analysis of Metalloproteinases: A Review. *Life* 2023, Vol 13, Page 2062 [Internet]. 2023 Oct 15 [cited 2025 Oct 9];13(10):2062. Available from: <https://www.mdpi.com/2075-1729/13/10/2062/htm>
108. Ananthakrishnan AN, Nguyen GC, Bernstein CN. AGA Clinical Practice Update on Management of Inflammatory Bowel Disease in Elderly Patients: Expert Review. *Gastroenterology* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2025 Oct 9];160(1):445–51. Available from: <https://www.gastrojournal.org/action/showFullText?pii=S0016508520352197>
109. Hong SM, Baek DH. Diagnostic Procedures for Inflammatory Bowel Disease: Laboratory, Endoscopy, Pathology, Imaging, and Beyond. *Diagnostics* 2024, Vol 14, Page 1384 [Internet]. 2024 Jun 28 [cited 2025 Oct 9];14(13):1384. Available from: <https://www.mdpi.com/2075-4418/14/13/1384/htm>
110. Ricciuto A, Griffiths AM. Clinical value of fecal calprotectin. *Crit Rev Clin Lab Sci* [Internet]. 2019 Jul 4 [cited 2025 Oct 12];56(5):307–20. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10408363.2019.1619159>
111. Caviglia GP, Ribaldone DG, Rosso C, Saracco GM, Astegiano M, Pellicano R. Fecal calprotectin: beyond intestinal organic diseases. *Panminerva Med* [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2025 Oct 12];60(1):29–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29370679/>
112. Pathirana WGW, Chubb SP, Gillett MJ, Vasikaran SD. Faecal Calprotectin. *Clin Biochem Rev* [Internet]. 2018 [cited 2025 Oct 12];39(3):77. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6370282/>
113. Murray J, Kok KB, Ayling RM. Fecal Calprotectin in Gastrointestinal Disease. *Clin Chem* [Internet]. 2023 Jul 5 [cited 2025 Oct 12];69(7):699–710. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/clinchem/hvad051>
114. Dolinger MT, Kayal M. Intestinal ultrasound as a non-invasive tool to monitor inflammatory bowel disease activity and guide clinical decision making. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2023 Apr 21 [cited 2025 Oct 9];29(15):2272–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37124889/>
115. Hong SJ, Katz S. The elderly IBD patient in the modern era: changing paradigms in risk stratification and therapeutic management. *Therap Adv Gastroenterol* [Internet]. 2021 [cited 2025 Oct 9];14. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/17562848211023399>
116. Hong SJ, Katz S. The elderly IBD patient in the modern era: changing paradigms in risk stratification and therapeutic management. *Therap Adv Gastroenterol* [Internet]. 2021 [cited 2025 Oct 9];14. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/17562848211023399>
117. Williams JJ, Beck PL, Andrews CN, Hogan DB, Storr MA. Microscopic colitis — a common cause of diarrhoea in older adults. *Age Ageing* [Internet]. 2010 Mar 1 [cited 2025 Oct 1];39(2):162–8. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/ageing/afp243>
118. Pardi DS, Kelly CP. Microscopic Colitis. *Gastroenterology* [Internet]. 2011 Apr 1 [cited 2025 Oct 1];140(4):1155–65. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0016508511001326>

119. Fărcaș RA, Grad S, Dumitrașcu DL. Microscopic colitis: an update. *Med Pharm Rep* [Internet]. 2022 [cited 2025 Oct 1];95(4):370. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9694749/>
120. Miehke S, Verhaegh B, Tontini GE, Madisch A, Langner C, Münch A. Microscopic colitis: pathophysiology and clinical management. *Lancet Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2019 Apr 1 [cited 2025 Oct 1];4(4):305–14. Available from: <https://www.thelancet.com/action/showFullText?pii=S2468125319300482>
121. Fedor I, Zold E, Barta Z. Microscopic colitis in older adults: impact, diagnosis, and management. *Ther Adv Chronic Dis* [Internet]. 2022 [cited 2025 Oct 1];13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35813189/>
122. Songtanin B, Chen JN, Nugent K. Microscopic Colitis: Pathogenesis and Diagnosis. *Journal of Clinical Medicine* 2023, Vol 12, Page 4442 [Internet]. 2023 Jul 1 [cited 2025 Oct 1];12(13):4442. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/12/13/4442/htm>