

## ARCHIVO HISTÓRICO



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín de la Escuela de Medicina**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de ciencias médicas**. El contenido del presente artículo, no necesariamente representa la actual línea editorial. Para mayor información visitar el siguiente

vínculo: <http://www.arsmedica.cl/index.php/MED/about/submissions#authorGuidelines>

# Tratamiento farmacológico de la Diarrea Aguda

\* D. Di John

## RESUMEN

*Las enfermedades diarreicas continúan siendo una causa prominente de morbilidad tanto en países en desarrollo como en los desarrollados.*

*La pronta reposición de agua y electrolitos, particularmente por la vía de rehidratación oral, es el eje de la prevención y del tratamiento de la deshidratación resultante de la diarrea. En la mayoría de las infecciones entéricas no se requiere del uso de antibióticos; incluso éstos han contribuido a la creciente prevalencia de resistencia a los antibióticos, observada mundialmente. Usados juiciosamente, sin embargo, los antimicrobianos pueden mitigar los síntomas y/o erradicar el agente patógeno y las posibilidades de contagio de la enfermedad. Los antimicrobianos están claramente indicados en disentería, cólera, diarrea del viajero, amebiasis y giardiasis y pueden ser efectivos en instancias específicas para tratar infecciones causadas por algunas cepas de E. coli, Campilobacter, Clostridium difficile, Salmonella y otros. Aunque usados a menudo, pocos tratamientos adjuntos son de probado beneficio; la mayoría no ofrece ventajas sobre los placebos y muchos tienen efectos colaterales inaceptables y problemas asociados. Su uso general debería ser desincentivado.*

*Un número importante de los episodios de diarrea aguda son autolimitados, de corta duración y no requieren de más terapia, que la instauración de un régimen alimenticio adecuado y la reposición de las pérdidas de agua y electrolitos. Este enfoque terapéutico apunta a evitar las consecuencias fisiopatológicas de mayor riesgo como son la deshidratación, trastornos hidroelectrolíticos, acidosis y colapso vascular.*

*Al mismo tiempo una gran variedad de drogas se ha dispuesto para el alivio asintomático de la enfermedad diarreica. En general, éstas tienen un valor terapéutico limitado; su uso está dirigido frecuentemente a la disminución del volumen de la diarrea más que al control de su causa. En casos de diarrea de mayor severidad o de persistencia de los síntomas, la identificación de un agente etiológico puede ser de especial importancia en la instauración de un tratamiento antimicrobiano específico. Estos estudios son también importantes en la adopción de medidas de prevención y control de brotes causados por un patógeno determinado.*

*De este modo, una estrategia de tratamiento adecuado de la diarrea aguda debe considerar a) reposición de las pérdidas de agua y electrolitos, considerando que éstos son los aspectos más importantes asociados a complicaciones y mortalidad; b) manejo del régimen alimenticio del paciente; c) evaluación de la necesidad de un estudio etiológico y del uso de antimicrobianos; d) vigilancia epidemiológica local para la detección de brotes o epidemias y adopción de medidas efectivas de control; e) en casos calificados evaluar la necesidad de alivio sintomático mediante el uso de drogas coadyuvantes.*

\* Departamento de Pediatría, Escuela de Medicina, Universidad de Maryland.

### TERAPIA DE HIDRATACION

El aspecto más importante del tratamiento de la diarrea aguda, cualquiera sea su causa, es la reposición de las pérdidas de agua y electrólitos y el mantenimiento de la homeostasis durante la evolución de la diarrea. En general, hay consenso de que los pacientes con deshidratación severa (10% o mayor); en shock o coma; con signos de toxicidad sistémica; vómitos persistentes y con enfermedades debilitantes, deben ser admitidos al hospital para su evaluación y administración inicial de terapia intravenosa que restituya las pérdidas estimadas de agua y electrólitos. Con excepción de los estados descritos, la terapia de reposición debe iniciarse con administración de soluciones hidratantes por vía oral. Para el uso de este tipo de terapia se refiere al lector al capítulo correspondiente de esta revista.

### TERAPIA ANTIMICROBIANA PARA DIARREAS DE ORIGEN BACTERIANO

Los principales dilemas que deben enfrentarse al iniciarse la terapia antimicrobiana para diarreas bacterianas son: 1) si el antimicrobiano a usar es de probada eficacia para una etiología determinada, 2) la certeza y la rapidez con que la causa de diarrea puede ser identificada y 3) los cambiantes patrones de resistencia a antibióticos que se observan en patógenos entéricos. En la Tabla 1 se muestran los principales patógenos

entéricos bacterianos y el tratamiento recomendado, de acuerdo a resultados de numerosos ensayos clínicos. Una gran variedad de factores, incluyendo localización geográfica o viaje reciente, presentación clínica, edad del paciente, aspecto de las deposiciones, etc. determinan las probabilidades de que un paciente individual esté infectado con un patógeno tratable con antimicrobianos. El segundo dilema existe porque el tiempo requerido para la identificación de un patógeno muchas veces excede la duración de la enfermedad. Esta situación será superada en la medida que se disponga de técnicas de diagnóstico más rápidas y al mismo tiempo confiables. El tercer dilema es un problema que requiere de vigilancia epidemiológica continua a nivel local y global y la frecuente determinación de sensibilidad a antibióticos de estos patógenos.

La evaluación de la historia clínica, examen físico y estudios de laboratorio simples en un paciente que presenta diarrea aguda, en combinación con el conocimiento de la epidemiología local, pueden ser utilizados para establecer normas generales para el uso potencial de antimicrobianos y sus posibilidades de efectividad. Muchas veces estas normas representan una simplificación y generalización en la predicción del agente etiológico de la diarrea y deben ser aplicadas con precaución en casos individuales. El uso apropiado de cultivos y otras técnicas de diagnóstico siguen siendo los procedimientos estándares para la determinación del agente causal.

Tabla 1  
INDICACIONES RELATIVAS DE ANTIMICROBIANOS PARA LA ENFERMEDAD  
DIARREICA DE ETIOLOGÍA CONOCIDA.

Claramente indicado	Indicado en algunas situaciones	No indicado
Shigellosis	Salmonellosis(en niños y en ciertos huéspedes seleccionados)	Salmonellosis (en el resto)
Cólera	Colitis por Clostridium difficile	Rotavirus
E.coli. enterotoxigénica	E.coli enteropatógena * E.coli enteroinvasora * E.coli enterohemorrágica *	Otros virus
Diarrea del viajero	Campilobacter (tratamiento temprano)	Criptosporidiosis
Ambiasis, giardiasis	Yersinia enterocolítica (en infecciones severas o prolongadas)  Vibrios no cólera.	

\* En algunos pacientes, especialmente lactantes, estos agentes pueden producir diarreas severas y prolongadas, por lo que el uso de antimicrobianos está claramente indicado.

**Shigellosis:** El tratamiento antibiótico de la infección por *Shigella* acorta la duración de la diarrea, de la fiebre y del período de excreción del organismo en las deposiciones. Numerosos antibióticos han sido utilizados exitosamente en el tratamiento de esta infección; sin embargo, la aparición de resistencia ha significado un severo problema. Ya en los años 70, el 90 % de las cepas de *Shigella* aisladas (especialmente *S. sonnei*) en diversas partes del mundo eran resistentes a ampicilina. El trimetoprim-sulfametoxazol pasó a ser el antibiótico de primera elección. Desde entonces, se ha informado de numerosos casos de resistencia a este último antibiótico, especialmente en áreas en que se usa frecuentemente. Los antimicrobianos que son de probada utilidad contra cepas que no manifiesten resistencia son: ampicilina, tetraciclina y trimetoprim-sulfametoxazol; por otro lado aquellos que han demostrado ser inefectivos contra estos organismos son: cefaclor, amoxicilina, cefalexin y neomicina. No se dispone de una explicación clara de la inefectividad de amoxicilina en cepas sensibles a la ampicilina.

La droga de elección en la mayoría de los pacientes es trimetoprim-sulfametoxazol. Las dosis en adultos es de 160 mg de trimetoprim y 800 mg de sulfametoxazol cada 12 horas por 5 días y, en niños: 10 mg de trimetoprim y 50 mg de sulfametoxazol por kilo por día, dividido en dos dosis vía oral. La ampicilina es efectiva tanto en forma oral como parenteral contra infecciones por cepas sensibles. Las dosis recomendadas son 500 mg cada 6 horas en adultos y 100 mg/kg/día dividido en 4 dosis, en niños. La tetraciclina puede ser usada en pacientes adultos (no en embarazadas) y en niños mayores (sobre 10 años de edad) en dosis de 500 mg cada 6 horas por 5 días. Se ha utilizado con éxito el tratamiento con dosis única de tetraciclina de 2.5 g. Esta dosis parece erradicar aún los organismos resistentes a tetraciclina.

Algunas drogas alternativas de reciente introducción incluyen Norfloxacin, 400 mg dos veces al día por 5 días (tratamiento que se considera clínica y bacteriológicamente equivalente al tratamiento con trimetoprim-sulfametoxazol) y Ciprofloxacina, 500 mg dos veces al día por 5 días.

**Salmonellosis:** Se han realizado numerosos estudios de efectividad del tratamiento antimicrobiano en infecciones por *Salmonella* no tífica. Ninguno ha demostrado efectos beneficiosos en términos de modificar la duración o severidad de la

diarrea, o la duración de la fiebre. Por el contrario, algunos estudios mostraron un aumento en el período de excreción del organismo en las deposiciones y un alto porcentaje de recaídas en pacientes tratados con antibióticos.

Al mismo tiempo, muchos autores han destacado la alta asociación, en lactantes, de gastroenteritis por *Salmonella* y bacteremia. Los lactantes menores de tres meses presentan un riesgo mayor de desarrollar infecciones focales severas con este organismo. Por esta razón, se recomienda el tratamiento de infecciones por *Salmonella* en niños menores de tres meses.

Esta recomendación se extiende a pacientes de cualquier edad con: hemoglobinopatías, cáncer, enfermedades gastrointestinales crónicas y estados inmunosupresivos. Los tratamientos recomendados incluyen ampicilina o amoxicilina, 100 mg/kg/día divididos en 4 dosis por 7 a 10 días, o Cloramfenicol 75 mg/kg/día, divididos en 4 dosis (adultos y lactantes mayores). Aquellos pacientes con complicaciones focales requieren de, por lo menos, 14 días de terapia antimicrobiana. Las cefalosporinas de tercera generación y un nuevo grupo de antibióticos, denominado quinolonas, ofrecen una potencial alternativa en casos de organismos multirresistentes.

#### Infecciones por *Escherichia coli*:

- a) *E. coli* enterotoxigénica: este organismo se aísla frecuentemente en deposiciones diarreicas en viajeros y niños en áreas endémicas. Sin embargo, la utilidad del tratamiento puede diferir entre estos grupos de pacientes. En general, ante la sospecha de este organismo se recomienda el uso de trimetoprim-sulfametoxazol (160 mg Trimetoprim y 800 mg sulfametoxazole al día, dividido en dos dosis en adultos y 8 mg/kg/día de trimetoprim y 160 mg/kg/día sulfametoxazole, en dos dosis en niños) por 5 días. La decisión de tratar los pacientes que residen en áreas endémicas debe balancearse con la severidad del cuadro, los potenciales efectos adversos del tratamiento y la posibilidad de emergencia de resistencia, considerando que suele ser una infección autolimitada y que la exposición repetida genera excelente inmunidad contra la infección clínica.
- b) *E. coli* enteropatogénica: la importancia del tratamiento antibiótico, como adición a la terapia de reposición de fluidos y electrolitos en

infecciones por este organismo, se mantiene incierta. Los antibióticos que han mostrado mayor efectividad son aquellos no absorbibles por vía oral, como neomicina, colistín y gentamicina. Sin embargo, en algunas áreas la neomicina (así como la furazolidona) están mostrando poca efectividad, a causa de la creciente resistencia del microorganismo.

Las indicaciones de tratamiento no están claras, pero en general es recomendable su uso en brotes intrahospitalarios o infecciones severas. La gentamicina por vía parenteral puede ser necesaria para controlar infecciones severas en recién nacidos o en pacientes con infecciones graves o prolongadas.

- c) *E. coli* enteroinvasora y enterohemorrágica: el tratamiento de infecciones por *E. coli* enteroinvasora es similar al tratamiento de la shigellosis. La *E. coli* enterohemorrágica ha sido asociada a colitis hemorrágica y a antimicrobianos, no está bien establecida en cuanto a reducir la severidad o duración de la diarrea, ni en cuanto a prevenir el desarrollo del síndrome hemolítico urémico. Sin embargo, se recomienda el uso de ampicilina o de trimetoprim-sulfametoxazol.

**Infección por *Campilobacter jejuni*:** este organismo es sensible *in vitro* a numerosos antibióticos (furozalidona, aminoglicósidos, tetraciclina, eritromicina, cloramfenicol, clindamicina, metronidazol, ticarcilina y carbenicilina) y resistente a otros (penicilina, ampicilina, cefalosporinas y trimetoprim-sulfametoxazol). En general, el tratamiento antibiótico, cuya primera elección es eritromicina, ha demostrado acortar el período de excreción del organismo en las deposiciones pero sin modificar la duración o severidad de los síntomas clínicos. La decisión de usar antimicrobianos debe considerarse en términos individuales, debiendo usarse en pacientes con diarrea severa. Si se obtiene un diagnóstico precoz, los pacientes pueden beneficiarse con la instalación temprana de un régimen antibiótico. En algunas circunstancias como brotes intrahospitalarios, infección en personal médico y paramédico y en manipuladores de alimentos, es deseable utilizar el tratamiento antibiótico como una de las posibles herramientas para evitar una epidemia. En caso de requerirse tratamiento, se recomienda el uso de eri-

tromicina, 500 mg cada 6 horas en adultos y 40-50 mg/kg/día divididos en 4 dosis, en niños, por 5 a 7 días. Alternativamente puede utilizarse tetraciclina.

**Infecciones por *Yersinia enterocolítica*:** si bien se considera que la enfermedad diarreica causada por este organismo es moderada, informes recientes han destacado su potencial invasividad y capacidad de producir toxinas de este organismo, que pueden llevar a infecciones crónicas y a severas complicaciones. No se ha demostrado efectos beneficiosos de la terapia antibiótica en formas moderadas de diarrea causadas por este patógeno. Si bien el tratamiento temprano podría ser efectivo, en general la identificación del organismo se realiza cuando la infección ya ha tenido un curso de varios días. Los pacientes que desarrollan bacteremias por *Yersinia enterocolítica* deben ser tratados, aunque la terapia de elección no está bien establecida. Los antibióticos que han demostrado ser efectivos *in vitro* y son usados en caso de requerirse terapia antimicrobiana, incluyen: gentamicina, cloramfenicol y trimetoprim-sulfametoxazol.

**Colitis pseudomembranosa e infección por *Clostridium difficile*.** Este organismo causa diarrea asociada con el uso previo de antibióticos; el daño es mediado por la producción de dos toxinas y se caracteriza por lesiones focales en el colon y la formación de pseudomembranas. Los casos moderados de diarrea pueden ser manejados con la suspensión de la terapia antibiótica que le dio origen y medidas de hidratación. Sin embargo, ante la presencia de las lesiones descritas como colitis pseudomembranosa por *Clostridium difficile*, el antibiótico que ha sido usado y estudiado más ampliamente es la Vancomicina oral. Estudios controlados han demostrado gran eficiencia en la erradicación del organismo y sus toxinas así como en promover recuperación clínica. Las recaídas clínicas y bacteriológicas no son infrecuentes, pero se ha demostrado que el organismo permanece sensible a Vancomicina y responde a la repetición del tratamiento. La dosis utilizada es de 125-500 mg oral cada 6 horas por 5-10 días. Dado el alto costo de este tratamiento se han estudiado otros antibióticos, estableciéndose que el Metronidazol (250 mg vía oral, cada 6 horas, por 7 días) es esencialmente equivalente al tratamiento con Vancomicina.

## TERAPIAS COADYUVANTES

Una gran variedad de drogas ha sido usada por años y en algunos casos, por siglos, con el propósito de aliviar algunos de los molestos síntomas de la diarrea. Recientes actualizaciones sobre los mecanismos y efectividad de muchos de estos agentes han enfatizado que ninguno es ideal como antidiarreico, ya sea por su limitada eficacia o por su bajo índice terapéutico. Aquí se presenta un resumen de las características de las terapias anti-diarreicas más usadas e investigadas en ensayos clínicos.

### Drogas que actúan sobre la motilidad intestinal:

Los opiáceos, tales como la codeína y el paregórico, así como sus derivados sintéticos como el difenoxilato y la loperamida, se usan frecuentemente por sus acciones sobre la motilidad. Si bien estas drogas pueden ofrecer algún beneficio a aquellos pacientes adultos con diarrea moderada, pueden, por otra parte, determinar fiebre prolongada, síntomas sistémicos y portación de patógenos en diarreas más severas y de tipo invasor. El difenoxilato, administrado conjuntamente con tetraciclina en pacientes con cólera, no ha demostrado ser más eficaz que la tetraciclina sola. Un trabajo controlado, de doble ciego, efectuado en niños, con dosis de difenoxilato incluso superiores a las aconsejadas por los fabricantes, no reveló ningún beneficio clínico. La loperamida, que produce menos efectos sobre el sistema nervioso central, ha sido evaluada en varios ensayos clínicos. En dosis de 0,1 mg/kg dos veces al día por dos días, administrada a 100 pacientes de menos de 4 años en Libia y Gran Bretaña, en un estudio controlado de doble ciego, la droga no demostró diferencias significativas cuando se comparó con placebo. Un estudio similar multicéntrico reveló que, con dosis de 0,8 mg/kg/día, los niños se recuperaban en promedio alrededor de 24 horas antes que aquellos que recibieron placebo. En adultos con "diarrea del viajero" no disintérica, de leve o moderada intensidad, la loperamida parece constituir una alternativa efectiva al subsalicilato de bismuto, en dosis de 4 mg inicialmente, seguida por 2 mg después de cada deposición diarreica (hasta 16 mg/día). Sin embargo, éstos resultados provienen de estudios efectuados sin un diseño de doble ciego. La incidencia de mareos y otros efectos colaterales no es infrecuente; éstos limitan la utilidad de estos agentes, particularmente en niños, en

que estas reacciones pueden interferir con su capacidad de alimentarse y rehidratarse por vía oral.

**Drogas antisecretorias:** Varias drogas antiinflamatorias no esteroidales se han usado para tratar la diarrea, con la suposición de que pueden inhibir el estado de hipersecreción. El subsalicilato de bismuto ha sido promovido como una droga que disminuye significativamente la frecuencia de evacuaciones diarreicas y que produce alivio subjetivo de los síntomas, en adultos afectados por la "diarrea del viajero". El tratamiento con esta droga requiere, sin embargo, tomar entre 30 y 60 ml del preparado cada media hora por tres y media horas. Sus efectos son producidos por un mecanismo aún no muy claro, ya que no hay modificación del peso fecal ni del porcentaje de agua fecal. Algunos autores han evidenciado preocupación por el posible riesgo de sobredosis de salicilato en estos pacientes. En niños, por ejemplo, se demostró que el 90% del salicilato biodisponible aparecía rápidamente en la sangre. Por lo tanto, en ellos esta droga debería ser usada con extrema cautela, o bien no ser usada. Asimismo, estas consideraciones son válidas para personas con hipersensibilidad a los salicílicos o en aquellos con problemas hemorrágicos. El empleo de esta droga, específicamente sobre la diarrea producida por *E. coli* enterotoxigénica, ha dado resultados equívocos.

La aspirina ha sido ensayada como droga anti-diarreica en niños y adultos. En Indonesia, un estudio en 82 lactantes mostró que el grupo tratado solamente con aspirina presentaba alrededor de 100 ml menos de pérdida fecal al día, comparado con el grupo placebo. Aunque esta diferencia fue estadísticamente significativa, probablemente no es importante clínicamente hablando.

Un estudio no controlado hecho en Libia sugirió que la Indometacina pudiera haber contribuido a una resolución más rápida de la diarrea después de dos a tres dosis en 1,5 mg/kg. Sin embargo, otros ensayos controlados no mostraron un mejor efecto de la droga sobre placebos.

Otros estudios controlados han indicado que algunas drogas antisecretorias como la clorpromazina y el ácido nicotínico pueden reducir los volúmenes fecales en el cólera. En algunos pacientes se hicieron notar, sin embargo, los efectos colaterales de estos medicamentos.

La berberina es un alcaloide derivado de una planta usada en la China e India por milenios en el tratamiento de la diarrea, específicamente del cólera. Como droga antisecretoria, recientemente se ha estado probando en diversos estudios y ha mostrado que, administrada como sulfato de berberina en una sola dosis de 400 mg por vía oral, reduce significativamente los volúmenes fecales en pacientes con diarrea por *E. coli* enterotoxigénica, pero que no tiene efectos en el tratamiento del cólera, administrada con o sin tetraciclina.

**Bacterias acidúricas:** Es bien conocido que la flora intestinal normal puede inhibir el crecimiento de algunas bacterias patógenas. De ahí ha nacido el interés en esta flora como modalidad terapéutica en infecciones entéricas. Dos estudios de doble ciego realizado en Italia encontraron que un *Streptococcus faecium* SF68, tenía éxito en eliminar la diarrea y los síntomas clínicos, así como en normalizar los cultivos fecales, en adultos y niños. Las cepas de Lactobacilo, sin embargo, no han sido igualmente exitosas en el tratamiento de la diarrea en niños o en viajeros, ni tampoco han podido reducir el número de bacterias entéricas gram negativas, resistentes a los antibióticos, que colonizan a recién nacidos prematuros.

**Sustancias adsorbentes:** Muchas sustancias adsorbentes han sido propuestas como antidiarreicos por su posible capacidad de ligarse a toxinas. La combinación de caolín y pectina es comúnmente usada en los Estados Unidos; sin embargo, se ha demostrado que, aunque esta combinación puede mejorar cosméticamente la consistencia de las heces diarreicas, el contenido real de agua permanece sin modificaciones. El caolín solo no tiene ningún efecto en las deposiciones del cólera. Incluso se ha sugerido, basándose en estudios en animales, que caolín + pectina pueden agravar las pérdidas fecales de sodio y potasio. El carbón activado, otro adsorbente inespecífico, aumenta los volúmenes fecales y prolonga la excreción del *Vibrio* en pacientes con cólera.

La colestiramina, una resina de intercambio iónico con reconocida capacidad de unirse ávidamente a las sales biliares, ha sido empleada para tratar diarreas refractarias del lactante de etiología infecciosa o bien desconocida. Ha tenido éxito en el tratamiento de pacientes con colitis pseudomembranosa secundaria a los antibióticos, a

dosis de 4 g por vía oral, tres veces al día. El mecanismo propuesto de acción en este caso es la unión a la toxina de *Clostridium difficile*. Un estudio controlado, doble ciego, realizado en Vietnam, informó que no se había encontrado beneficio al usar colestiramina en "diarrea tropical", cuyas principales etiologías parecen haber sido *Shigella* y *E. coli* enteropatógena. En Finlandia, el uso de rehidratación oral e institución precoz de alimentación completa en el curso de la diarrea del lactante, fue de primera importancia en la recuperación; el empleo de colestiramina fue de poco valor adicional y en pacientes que respondieron con lentitud al tratamiento, se asoció a la producción de acidosis metabólica prolongada.

Ninguno de los tratamientos coadyuvantes aquí analizados ha sido inequívocamente precoz en el manejo de la enfermedad diarreica aguda de cualquier etiología, particularmente cuando han sido ensayados en estudios clínicos controlados. Sin embargo, estos medicamentos siguen siendo prescritos y empleados habitualmente. Si bien algunos, como el subsalicilato de bismuto y los opiáceos sintéticos, pueden ser de utilidad limitada en el alivio sintomático de la diarrea del adulto en ciertas situaciones, su uso frecuentemente no ofrece beneficios en relación a placebos y es, en oportunidades, inconveniente, impráctico, o bien asociado a efectos colaterales o riesgos, significativos e inaceptables. Actualmente estos preparados no pueden ser recomendados para su uso pediátrico y, en general, su empleo debiera ser desincentivado.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Levine, M.M.: Antimicrobial therapy for infectious diarrhea. *Rev. Inf. Dis.* 8: (suplemento) S172, 1986.
2. World Health Organization: Drugs in the management of acute diarrhoea in infants and young children. *Geneva, CDD/CMT/86.1*, 1986.
3. Levine, M.M. y Pizarro, D.: Advances in therapy of diarrheal dehydration: oral rehydration. *Adv. Pediatr.* 31:207, 1984.
4. World Health Organization: A manual for the treatment of acute diarrhoea. *Geneva, WHO/CDD/SER/80.2*, 1980.
5. Donowitz, M.; Wicks, J.; Sharp, G.W.G.: Drug therapy for diarrheal diseases: A look ahead. *Rev. Infect. Dis.* 8: (suplemento) S188, 1986.