

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=ca>

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=es>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

CARACTERÍSTICAS CLÍNICO- EPIDEMIOLÓGICAS DE LOS PACIENTES QUE PRESENTAN DIARREA A SU REGRESO DE UN VIAJE INTERNACIONAL

Sergio España Cueto



CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS DE LOS PACIENTES QUE PRESENTAN DIARREA A SU REGRESO DE UN VIAJE INTERNACIONAL

Tesis doctoral presentada por

Sergio España Cueto

para optar al grado de Doctor por la Universidad Autónoma de Barcelona

Director:

Fernando Salvador Vélez

Tutor:

Vicenç Falcó Ferrer

Programa de doctorado en Medicina

Departamento de Medicina

Barcelona, 2023

A mamá y a papá,

pues partiendo de mi existencia, todo en esta vida ha sido, es y será gracias a ellos.

Happiness is Only Real When Shared

Christopher McCandless – Into The Wild



AGRADECIMIENTOS

Estimados miembros del tribunal de mi tesis doctoral:

Me dirijo a ustedes para expresar mi más sincero agradecimiento por su tiempo, dedicación y apoyo en la evaluación de mi trabajo de tesis doctoral. Ha sido un honor para mí desarrollar y presentar mi investigación a través de una de las universidades con mejor reputación del mundo como es la Universidad Autónoma de Barcelona.

Me gustaría expresar mi agradecimiento especial al Dr. Israel Molina Romero, director del Programa de Salud Internacional del Instituto Catalán de la Salud (PROSICS) y Médico Adjunto del Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Universitario Vall d'Hebron. Gracias a él se me abrieron las puertas a un camino que desde tiempo atrás había decidido querer recorrer, el camino de la Salud Internacional y Enfermedades Tropicales. A mi regreso de mi primera rotación externa en Medicina Tropical en Perú, cuando más decidido volvía de lo que quería luchar, llamé a su puerta y le expresé mis inquietudes. Él me escuchó y desde un principio decidió favorecer mis pasos facilitando el desarrollo de mi tesis doctoral en su unidad. Gracias a todo el equipo por esa gran acogida desde el principio y a todo el personal del Programa de Salud Internacional del ICS (PROSICS), incluyendo Drassanes y Metropolitana Nord.

También quiero agradecer al Dr. Fernando Salvador Vélez y la Dra. Inés Oliveira Souto por su valiosa contribución en la revisión y evaluación continua de mi tesis doctoral. Sus

sugerencias y comentarios me han ayudado a mejorar y enriquecer significativamente mi trabajo. Pero sobre todo me gustaría agradecer la cercanía y el apoyo continuo en estos años, pues gracias a sus impulsos continuos hoy hemos podido llegar hasta aquí.

Gracias a todas las experiencias en el camino hasta hoy, camino que comenzó allá en 2018. Gracias a todas las personas que conocí (profesores y alumnos) durante los meses que estudié en Liverpool el diploma en Medicina Tropical e Higiene. En especial a la Dra. Amaya Bustinduy, por permitirme colaborar en Zambia con su equipo de investigación en esquistosomiasis, y así seguir creciendo. Gracias por todo lo aprendido al servicio de Enfermedades Infecciosas del Parc Sanitari Sant Joan de Deu de Sant Boi de Llobregat, con quién viví los primeros y duros meses de la pandemia de COVID19. Gracias a todo el equipo del Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Universitari Germans Trias i Pujol y la Fundación *Lluita contra les Infeccions*, mi actual casa y donde he podido encontrar verdaderos amigos y amigas, como Gemma LL., Cristina L. Cora L., Ana P., JR. Santos., o Jose B. A todos los médicos con los que comparto mi día a día y compagino trabajo y amistad. Albert Tuldrà, gerente de la Fundación, al Dr. Roger Paredes, jefe de servicio y la Dra. Lourdes Mateu, jefa de la Unidad de COVID-19 y Long COVID, de nuevo por pararse a escuchar y favorecer e impulsarme en mi camino. Y acompañándome en mis últimos pasos avanzados, gracias a la Dra. Silvia Roure, jefa del Programa de Salud Internacional del Instituto Catalán de la Salud (PROSICS) Metropolitana Nord, por motivarme y ser una persona en la que puedo sentirme reflejado para seguir aprendiendo. Gracias también al equipo del Hospital Carmelo de Chokwe, en Mozambique, al Dr.

Macuacua, al Dr. Chongo, a todas las Hermanas y en especial a Maria Elisa, por enseñarme humanidad y entrega, y una realidad muy diferente de la medicina. A Lucidio, Neus, Lila, Nilanthi, Madara, Chaturi, Amith y a Chamoth, recién llegado, por ser parte del equipo de nuestra ONG Mava Sri Lanka y seguir trabajando en la promoción de la salud y calidad de vida de muchas personas en Sri Lanka.

Finalmente, deseo expresar mi profundo agradecimiento a mi familia, en especial a mamá y papá, a mis hermanos, amigos y seres queridos por su amor, comprensión y motivación durante todo el proceso de investigación. Gracias por estar siempre conmigo, en este y en otros muchos aspectos de la vida. Gracias Héctor G. por caminar conmigo, Anita A., Lidia P., Nereida B., Nuria A., Susana G., Raúl J., Montse P., Ramón M., Ximena S., Irene M., Montse S., Fran M., Beatriz G., Lorena M., Carlos M., Noelia T., Cristina N., Paloma M., Elena R., Juan, Yolanda R. y Ana M, por poner la nota artística a esta tesis.

En definitiva, gracias a todas las personas que caminan y han caminado junto a mí. Los años de pandemia por SARS-COV-2, los confinamientos y mucho trabajo duro hicieron el camino más tortuoso y en muchas ocasiones no veía más opción que abandonar, pero gracias a todas las personas que en este trayecto me tendieron la mano pude seguir avanzando. Y gracias también a las que no lo hicieron, porque de seguro me sirvió para mejorar y seguir tomando impulso. Como dice la cita expuesta anteriormente, “*La felicidad solo es real cuando es compartida*”, y yo quiero compartirla hoy con todos vosotros. Gracias.

ABREVIATURAS

DV: Diarrea del viajero

SII-PI: Síndrome de intestino irritable post-infeccioso

OMS: Organización Mundial de la Salud.

ELISA: Enzimoimmunoanálisis.

ADN: Ácido desoxirribonucleico.

PCR: Reacción en cadena de la polimerasa.

ARN: Ácido ribonucleico.

PROSICS: Programa de Salud Internacional del Instituto Catalán de la Salud.

RT-PCR: Reacción en cadena de la polimerasa a tiempo real.

ECET: *Escherichia coli* enterotoxigénica

ECEP: *Escherichia coli* enteropatógena

ECEA: *Escherichia coli* enteroagregativa

ECEI: *Escherichia coli* enteroinvasiva

INDICE

RESUMEN	13
ABSTRACT	14
1. INTRODUCCIÓN.....	16
1.1. EPIDEMIOLOGÍA.....	17
1.2. FACTORES DE RIESGO.....	17
1.2.1. Destino de viaje y duración de la estancia	18
1.2.2. Alimentos y bebidas ingeridas durante el viaje	18
1.2.3. Tipo de viaje	19
1.2.4. Higiene personal deficitaria	19
1.2.5. Antecedentes personales previos del hospedador	20
1.2.6. Edad	20
1.3. ETIOLOGÍA	21
1.4. FISIOPATOLOGÍA	26
1.5. MANIFESTACIONES CLÍNICAS	28
1.6. DIAGNOSTICO.....	30
1.7. TRATAMIENTO.....	32
1.7.1. Tratamiento de la diarrea del viajero leve	34
1.7.2. Tratamiento de la diarrea del viajero moderada-grave	36
1.7.3. Tratamiento adyuvante	37
1.8. MEDIDAS PREVENTIVAS	38
1.8.1. Medidas generales	38
1.8.2. Profilaxis antimicrobiana	38
1.8.3. Vacunación.....	39
1.9. COMPLICACIONES	40
3. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	43
3. HIPÓTESIS DE TRABAJO	43
4. OBJETIVOS	44
4.1. OBJETIVO PRINCIPAL	44
4.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS	44
5. COMPENDIO DE PUBLICACIONES	45
5.1. ARTÍCULO 1	45
5.2. ARTÍCULO 2	53
6. RESUMEN GLOBAL DE LOS RESULTADOS	62
7. RESUMEN GLOBAL DE LA DISCUSIÓN	64
7.2. LIMITACIONES.....	75
8. CONCLUSIONES	77
9. LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN FUTURAS.....	78
10. BIBLIOGRAFÍA.....	81

RESUMEN

La diarrea del viajero continúa siendo un problema de salud global y de los más comunes en los viajeros internacionales. Se estima que puede llegar a afectar hasta al 70% de las personas que viajan cada año a áreas tropicales y en vías de desarrollo. Se adquiere principalmente a través de la ingestión de alimentos y bebidas contaminados con patógenos que causan diarrea. Generalmente los síntomas suelen desaparecer al cabo de 7-10 días, pero dependiendo de la etiología subyacente puede llegar a afectar de manera significativa la calidad de vida de las personas durante y a su regreso del viaje. A día de hoy, aunque se han logrado avances significativos en la prevención y el tratamiento inicial de la diarrea del viajero, la enfermedad sigue siendo un problema de salud importante en todo el mundo. El objetivo de los dos estudios que componen la presente tesis doctoral es evaluar las características clínicas, epidemiológicas e impacto de la diarrea del viajero y el síndrome del intestino irritable post infeccioso en viajeros internacionales. Una vez realizados los estudios se ha podido concluir que la infección parasitaria en nuestra cohorte es la principal causa de la diarrea en personas que viajan a áreas tropicales y subtropicales, infección asociada a la duración del viaje y la cronología de los síntomas. Además, alrededor del 10% de viajeros atendidos en nuestro centro pueden llegar a desarrollar un síndrome del intestino irritable post-infeccioso tras el episodio de diarrea, con síntomas que pueden llegar a perdurar durante más de 6 meses tras su regreso del viaje. Esta entidad puede llegar a ser hasta tres veces más frecuente si la causa de la diarrea fue de origen parasitario.

ABSTRACT

Traveler's diarrhea continues to be a global health problem and one of the most common among international travelers. It is estimated to affect up to 70% of people traveling to tropical and developing areas each year. It is mainly acquired through the ingestion of food and drink contaminated with diarrhea-causing pathogens. Symptoms usually disappear within 7-10 days, but depending on the underlying etiology, it can significantly affect the quality of life during and upon return from travel. Today, although significant advances have been made in the prevention and treatment of traveler's diarrhea, the disease remains a major health problem worldwide. The aim of the two studies that make up this doctoral thesis is to evaluate the clinical and epidemiological characteristics and impact of traveler's diarrhea and post-infectious irritable bowel syndrome in international travelers. Once the studies have been carried out, it has been concluded that parasitic infection was the main cause of diarrhea in people traveling to tropical and subtropical areas, infection associated with the duration of the trip and the chronology of the symptoms. In addition, around 10% of travelers seen at our center may develop post-infectious irritable bowel syndrome after the episode of diarrhea, with symptoms that may last for more than 6 months after their return from the trip. This condition can be up to three times more frequent if the cause of the diarrhea was of parasitic origin.

1. INTRODUCCIÓN

La *diarrea del viajero* se define como la presencia de tres o más deposiciones líquidas al día o con mayor frecuencia de la habitual para un individuo además de un síntoma adicional como náuseas, vómitos, dolor abdominal, fiebre, deposiciones con sangre o moco o urgencia fecal, desarrollado durante un viaje internacional o dentro de los diez primeros días tras su regreso [1-2]. En los grupos de edad pediátrica, la diarrea del viajero se define como un aumento de al menos dos veces la frecuencia de deposiciones no formadas, además de las otras características mencionadas anteriormente.

La gran mayoría de agentes patógenos causantes de la diarrea del viajero se transmiten vía fecal-oral, generalmente a través del consumo de alimentos o agua contaminados, aunque en algunas ocasiones la transmisión se puede producir de forma accidental por la manipulación de objetos contaminados o por la ingesta de agua contaminada de piscinas o fuentes de agua de uso recreativo [3].

Se considera *leve* aquella diarrea que es tolerable y no interfiere en las actividades diarias; *moderada*, aquella incapacitante o que impide completamente dichas actividades; toda diarrea que presenta disentería se considera *grave*. se considera *persistente* aquella diarrea con una duración mayor a 2 semanas [2,4] y *crónica* aquella que dura más de 1 mes [5].



1.1. EPIDEMIOLOGÍA

El turismo internacional ha experimentado un incremento importante durante la última década, exceptuando los años de pandemia por SARS-COV-2 debido al confinamiento y cese de vuelos internacionales. La diarrea del viajero continúa siendo un problema de salud global y una de las enfermedades gastrointestinales más comunes que afecta a los viajeros internacionales [1,6]. Aproximadamente ochenta millones de viajeros que realizan un viaje internacional contraen diarrea año tras año. Se estima que puede llegar a afectar hasta al 50% de las personas que viajan cada año a países de media y baja renta [7]. La incidencia varía de acuerdo con el destino de viaje, el país de origen o la duración de la exposición [8,9]. Afecta a hombres y mujeres con una ratio similar y está descrita una predisposición genética para su desarrollo [10].

Aunque por lo general la mortalidad es baja, puede interferir de manera considerable en los planes de viaje, así como en el bienestar físico y emocional, implicando gastos económicos y secuelas a largo plazo para las personas que la padecen [2,4,11].

1.2. FACTORES DE RIESGO

Se han realizado estudios que han identificado varios factores de riesgo para el desarrollo de diarrea del viajero, incluyendo la ubicación geográfica del viaje, el nivel socioeconómico y la duración y el tipo de viaje, así como la edad, antecedentes personales del viajero o una higiene personal inadecuada, entre otros; fundamentalmente, factores

asociados con el viaje y otros asociados al hospedador o viajero [7,8]. Es importante entender los diferentes factores de riesgo asociados con la diarrea del viajero para poder prevenir y tratar esta enfermedad de manera más efectiva:

1.2.1. Destino de viaje y duración de la estancia

Se ha demostrado que la probabilidad de contraer diarrea del viajero varía según el destino. Su incidencia es mayor en destinos con condiciones de higiene deficitarias y clima templado. Las zonas consideradas como de mayor riesgo son África, Sudeste asiático, México, Haití y República Dominicana, entre otros lugares [12]. Por el contrario, existe riesgo bajo en destinos como América del Norte, Australia, Nueva Zelanda, Singapur y Japón. Por tanto, en viajeros a países de alta renta la incidencia suele ser menor al 8% [2]. Además, el riesgo de desarrollar diarrea es mayor en aquellos viajeros que viajan desde un país de renta alta a un país de media o baja renta [13]. Asimismo, cuanto mayor es la duración de la estancia del viaje mayor es el riesgo de padecer diarrea del viajero [14].

1.2.2. Alimentos y bebidas ingeridas durante el viaje

El consumo de alimentos y bebidas que puedan estar contaminados con bacterias, virus, parásitos o toxinas causantes de diarrea es un factor de riesgo conocido para la diarrea del viajero. Los alimentos que suponen un mayor riesgo para su desarrollo incluyen frutas, verduras crudas o poco cocinadas, así como carne o mariscos crudos [8,15].

1.2.3. Tipo de viaje

El tipo de viaje puede influir notablemente en el desarrollo de diarrea del viajero. Por lo general, viajes organizados en grupo con itinerarios más rígidos pueden limitar la exposición a algunos tipos de alimentos y bebidas y reducirse así el riesgo. Por otro lado, mochileros y personas que viajan con mayor libertad en su itinerario y opciones de alimentación, pueden tener un mayor riesgo de contraer la enfermedad, pues suelen ser también usuarios de puestos callejeros o restaurantes con reducidas medidas de higiene [16]. El hecho de realizar viajes a hoteles de 4 o 5 estrellas disminuye el riesgo de contraer diarrea del viajero, aunque el riesgo nunca desaparece, habiéndose descrito brotes de diarrea en viajeros procedentes también de hoteles con estas características [17]. Además, los viajes de aventura que incluyen actividades al aire libre como caminatas o acampadas pueden aumentar el riesgo de contraer diarrea del viajero dada la falta de acceso a instalaciones sanitarias adecuadas [15]. Asimismo, diversos brotes de diarrea han sido descritos entre los millones de viajeros que viajan en crucero cada año [18].

1.2.4. Higiene personal deficitaria

La falta de higiene personal y específicamente la falta de higiene de manos antes de comer o antes de la manipulación de alimentos puede incrementar de manera considerable el riesgo de padecer diarrea del viajero. Resulta de vital importancia el lavado de manos con frecuencia, así como el uso de gel desinfectante si no es posible el acceso a agua y jabón [19].

1.2.5. Antecedentes personales previos del hospedador

Algunos estudios han hecho referencia a que las personas que padecen alguna inmunodeficiencia o infección por VIH, podrían tener un mayor riesgo de padecer diarrea del viajero y presentar además complicaciones graves en base a su situación basal [8]. Asimismo, el antecedente de patología gastrointestinal previa (gastritis, úlceras, gastrectomía, enfermedad inflamatoria intestinal) u otra condición médica como diabetes mellitus o insuficiencia renal crónica, constituye un factor de riesgo para la adquisición de diarrea del viajero, así como una mayor duración de la sintomatología [20-22].

1.2.6. Edad

Las personas adultas jóvenes presentan mayor riesgo de desarrollo de diarrea del viajero dado el estilo más aventurero de los viajes en esta franja de edad, el bajo presupuesto para los viajes y unas costumbres alimentarias diferentes [23]. Por otro lado, los niños presentan un mayor riesgo de desarrollo de diarrea del viajero que los adultos, dada su naturaleza intrépida y curiosa, lo cual los lleva a un aumento en la frecuencia de contacto con elementos contaminados. Además, son menos selectivos a la hora de seleccionar las fuentes de alimentación y menos constantes para seguir las recomendaciones establecidas [2,24].

1.3. ETIOLOGÍA

La etiología infecciosa de la diarrea del viajero incluye las causas virales, bacterianas o parasitarias. De forma general y hasta la fecha, se considera que *Escherichia coli* enterotoxigénica (ECET) es el principal patógeno causante de la diarrea del viajero en la mayoría de las regiones [2,25], con la excepción del sudeste asiático, donde se considera que *Campylobacter jejuni* es el principal agente etiológico (2,25-28) (Figura 1).

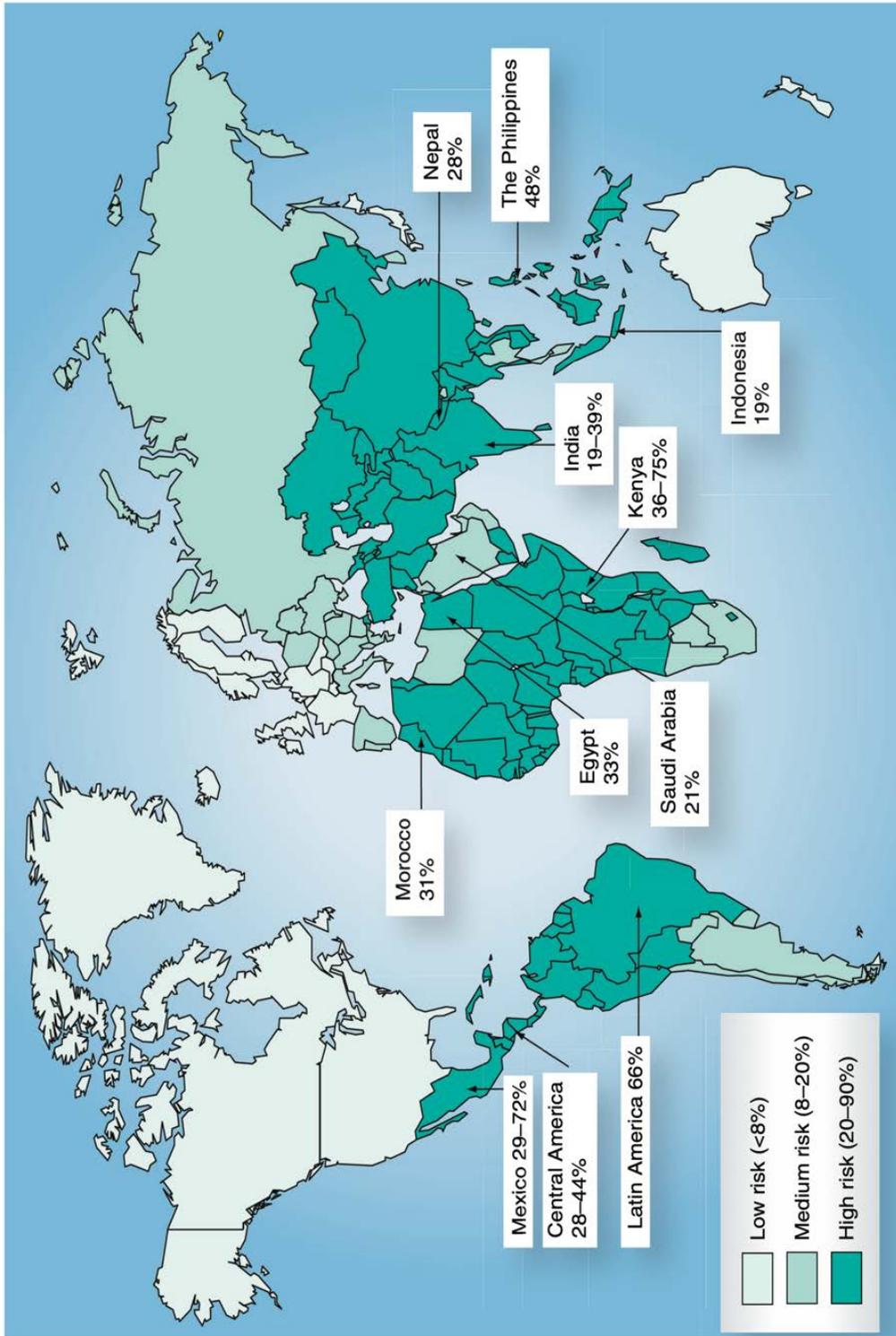


Figura 1. Porcentaje de Diarrea del Viajero causada por *Escherichia coli* enterotoxigénica en viajeros según destino (Fuente: *Jelinek T et al. Rev Vaccines. 2008*)

Sin embargo, estudios moleculares recientes han revelado una mayor prevalencia de *Escherichia coli* enteropatógena (ECEP) y *Escherichia coli* enteroagregativa (ECEA) después de visitar América Central [29,30], Asia del Sur [31] o África [31-34] (Figura 2).

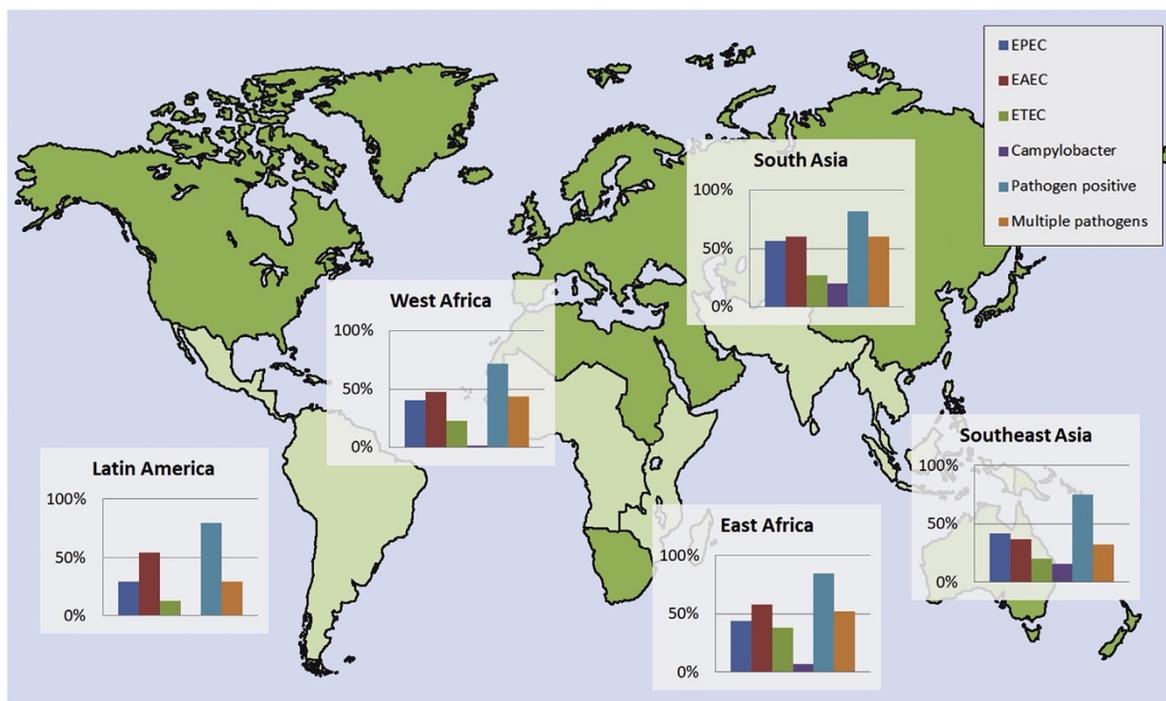


Figura 2. Detección de ECEP (*E. coli* enteropatógena), ECEA, (*E. coli* enteroagregativa) ECET (*E. coli* enterotoxigénica) y *Campylobacter* spp., así como otros patógenos en una cohorte de pacientes diagnosticados de Diarrea del Viajero. (Fuente: Lääveri T, et al. *Clinical Microbiology and Infection*, 2018)

Otros patógenos bacterianos, como *Salmonella* spp., *Shigella flexneri*/*E. coli* enteroinvasiva (ECEI) y *E. coli* enterohemorrágica (ECEH), *Aeromonas* spp., *Plesiomonas shigelloides*, *Arcobacter* spp., *Bacteroides fragilis* y *Vibrio* spp., se han detectado con menor frecuencia [8,25] (Tabla 1).

Characteristic	All travellers	Any pathogen	Multiple pathogens	EPEC	EAEC	ETEC	EHEC	Only DEC	Only non-DEC	Campylobacter	Salmonella	Shigella/EIEC
Total (% of all)	459	326 (71)	168 (37)	193 (42)	192 (42)	88 (19)	37 (8)	223 (49)	12 (3)	31 (7)	11 (2)	6 (1)
Proportion of travellers with TD by pathogen finding												
TD during travel	316 (69)	241 (74)	133 (79)	134 (69)	152 (79)	76 (86)	27 (73)	159 (71) ^a	11 (92) ^a	30 (97)	8 (73)	5 (83)
OR (95% CI) TD during travel vs. no TD ^a		2.2 (1.4–3.3)	2.2 (1.4–3.5)	1.0 (0.7–1.6)	2.4 (1.6–3.7)	3.5 (1.8–6.6)	1.2 (0.6–2.6)	1.6 (1.0–2.4)	8.5 (1.1–67.8)	14.9 (2.0–110.3)	1.2 (0.3–4.6)	2.3 (0.3–19.7)
Findings by geographical region												
Asia (all)	184 (40)	130 (71)	69 (38)	83 (45)	74 (40)	35 (19)	10 (5)	78 (42)	12 (7)	25 (14)	7 (4)	2 (1)
South Asia	69 (15)	54 (78)	37 (54)	37 (54)	39 (57)	15 (22)	7 (10)	29 (42)	2 (3)	12 (17)	1 (1)	2 (3)
Southeast Asia	108 (24)	74 (68)	31 (29)	44 (41)	34 (31)	20 (19)	3 (3)	48 (44)	10 (9)	13 (12)	6 (6)	0 (0)
East Asia	7 (2)	2 (29)	1 (14)	2 (29)	1 (14)	0 (0)	0 (0)	1 (14)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Africa (all)	218 (47)	162 (74)	86 (39)	93 (43)	100 (46)	48 (22)	19 (9)	116 (53)	0 (0)	6 (3)	3 (1)	4 (2)
North Africa	13 (3)	8 (62)	1 (8)	5 (39)	3 (23)	0 (0)	1 (8)	7 (54)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
East Southern Africa	24 (5)	14 (58)	5 (21)	7 (29)	8 (33)	2 (8)	2 (8)	11 (46)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
West (and Middle) Africa	85 (19)	60 (71)	32 (38)	36 (42)	39 (46)	14 (16)	7 (8)	40 (47)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	4 (5)
Latin America (South and Central America and Caribbean)	96 (21)	80 (83)	48 (50)	45 (47)	50 (52)	32 (33)	9 (9)	58 (60)	0 (0)	5 (5)	2 (2)	0 (0)
Europe, Australia, North America	40 (9)	31 (78)	11 (38)	17 (43)	15 (38)	4 (10)	7 (18)	26 (65)	0 (0)	0 (0)	1 (3)	0 (0)
	17 (4)	3 (18)	2 (12)	0 (0)	3 (18)	1 (6)	1 (6)	3 (18)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Data are presented as n (%) unless otherwise indicated. No *Yersinia* or *Vibrio cholerae* were detected. CI, confidence interval; DEC, diarrhoeagenic *Escherichia coli*; EAEC, enteroaggregative *E. coli*; EHEC, enterohaemorrhagic *E. coli*; EIEC, enteroinvasive *E. coli*; EPEC, enteropathogenic *E. coli*; ETEC, enterotoxigenic *E. coli*; OR, odds ratio; TD, travellers' diarrhoea.

^a Compared to no bacterial pathogens.

Tabla 1. Patógenos bacterianos detectados en heces de 459 viajeros en relación a síntomas y área geográfica visitada (Fuente: *Lääveri T, et al. Clinical Microbiology and Infection, 2018*)

De forma general y según los últimos datos proporcionados por la Organización Mundial de la Salud (OMS), *Giardia duodenalis* representa también uno de los agentes más comunes de enfermedad diarreica en todo el mundo, con más de 300 millones de casos reportados al año, precedido solo por *Rotavirus* y *Cryptosporidium parvum* y *hominis* en los grupos de edad más vulnerable como los niños menores de cinco años [35].

En general, la prevalencia de giardiasis en humanos oscila entre el 2% y el 3% en los países industrializados, y hasta el 30% en los países de baja renta [36]. Es tal su importancia que la giardiasis fue incluida en la iniciativa de enfermedades olvidadas de la OMS en septiembre de 2004 [37] y, como otros parásitos, está directamente asociada con la pobreza y la mala calidad del agua potable [36,37].

1.4. FISIOPATOLOGÍA

La diarrea del viajero puede estar causada por un aumento en la secreción y /o una disminución en la absorción de líquidos y electrolitos a través del epitelio intestinal. Algunos de los microorganismos que pueden provocar este tipo de diarrea secretora son *E. coli* enterotoxigénica, *Vibrio cholerae* y Rotavirus, entre otros [22,38,39]. La infección producida por estos agentes patógenos estimula la secreción de neurotransmisores, como la 5-hidroxitriptamina, a partir de células enteroendocrinas, y la activación de las neuronas aferentes que estimulan las neuronas secretomotoras submucosas. Este proceso resulta en una salida de electrolitos y líquidos hacia la luz intestinal [1,9].

Otro mecanismo responsable de la patogénesis de la diarrea secretora podría ser la activación de adenilato ciclasa y el aumento de adenosín monofosfato cíclico (AMPc) intracelular en los enterocitos, mediados por las toxinas bacterianas como las toxinas del cólera producidas por los serogrupos 01 y 0139 de *Vibrio cholerae* [40,41] (Figura 3) o las enterotoxinas termolábil o termoestable que pueden producir *E. coli* enterotoxigénica [42,43]. Más del 30% de los casos de diarrea del viajero producida por *E. coli* enterotoxigénica producen la enterotoxina termolábil, que funcional y estructuralmente es similar a la toxina del cólera. Estas toxinas son responsables de la virulencia de *E. coli* enterotoxigénica junto con otros factores relevantes como las propiedades de adhesión y factores de colonización del microorganismo [43].

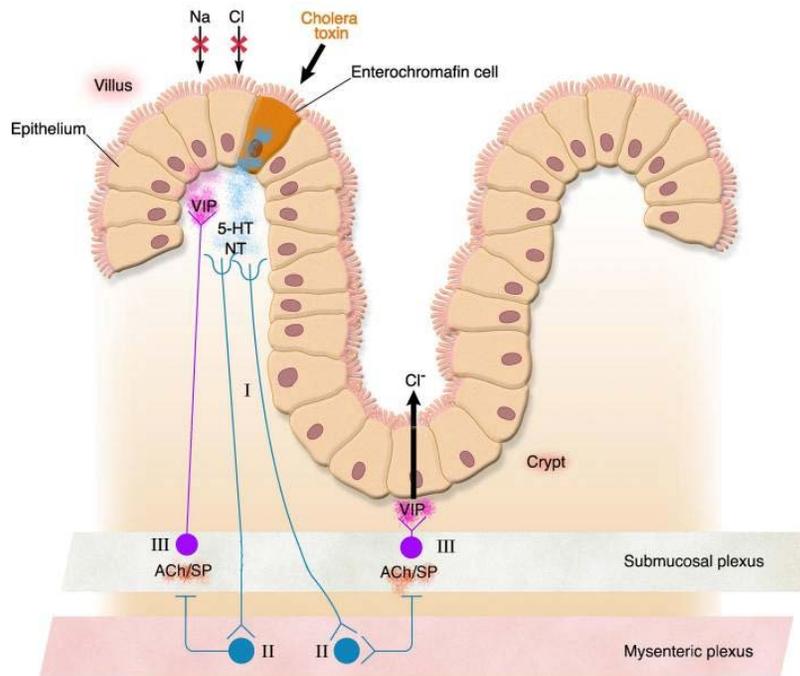


Figura 3. La toxina del cólera se adhiere a las células del epitelio, provocando un aumento del [AMPc]. En respuesta, se liberan serotonina (5-HT) y neurotensina (NT) que activan las neuronas aferentes (I), cuyos axones se dirigen hasta el plexo neural mientérico, donde conectan con las interneuronas (II) que, a su vez, a través de la liberación de acetilcolina (ACh) y/o sustancia P (SP), activan las neuronas secretoras-motoras (III) en el plexo submucoso. Los axones de estas motoneuronas secretoras alcanzan la superficie epitelial, liberando péptido intestinal vasoactivo (VIP) que estimula la secreción e inhibe la absorción de Sodio. (Fuente: Field M. Intestinal ion transport and the pathophysiology of diarrhea. *J Clin Invest.* 2003)

La invasión directa de la mucosa intestinal o la destrucción de los enterocitos por las toxinas citolíticas que liberan diferentes agentes patógenos como *Shigella spp*, *Campylobacter sp.*, *Yersinia enterocolítica* y *E. Coli* enterotoxigénica, representa otro mecanismo fisiopatológico de la diarrea del viajero, desencadenándose en este caso por una disminución de la absorción de líquidos y electrolíticos como consecuencia del daño tisular local por la invasión del microorganismo [44-46].

1.5. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de los episodios de diarrea se desencadenan por lo general en los primeros días después de la llegada a un destino geográfico de media o baja renta, con más del 90% de los casos desencadenados en las primeras dos semanas tras la llegada a destino [47]. Pueden desarrollarse no obstante síntomas durante la estancia o poco después de la llegada, pues el periodo de incubación varía desde 6 a 24h en el caso de etiología vírica o bacteriana, aunque algunas bacterias como *Campylobacter jejuni* suelen tener un periodo de incubación más prolongado, de 3 a 10 días [5]. En el caso de causas parasitarias como *Giardia duodenalis* o *Entamoeba histolytica* el periodo de incubación suele ser de 1 a 4 semanas [5].

Por lo general la diarrea es acuosa en el 86% de los casos, pero también puede presentar restos de sangre en un 2-10% de los casos o mucosidad en un 3-10% [5]. Aproximadamente el 3% de los pacientes pueden presentar más de 10 deposiciones no formadas al día, aunque la mayoría de los viajeros suelen presentar entre 3 y 5 deposiciones no formadas cada 24h [8,48].

Generalmente los síntomas de la diarrea del viajero a menudo aparecen de forma brusca y se acompañan de otros síntomas como urgencia fecal en el 90-100% de los casos, tenesmo rectal en un 71-80%, dolor abdominal en un 40-77%, náuseas en 10-70%, fiebre en un 10-30% o vómitos en 5-20% [1,48]. Estos síntomas habitualmente suelen variar de acuerdo con el microorganismo causante de la diarrea, aunque por lo general suelen autolimitarse al cabo de

7-10 días, y dependiendo de la etiología subyacente, puede llegar a afectar de manera significativa la calidad de vida de las personas durante y a su regreso del viaje.

En este contexto, *E. coli* enterotoxigénica se presenta habitualmente con diarrea acuosa sin productos patológicos como sangre o mucosidad, ni fiebre [5]. *Yersinia enterocolítica*, *C. jejuni* y *Shigella spp.*, por otro lado, pueden ser causa de diarrea con productos patológicos, fiebre, urgencia fecal y dolor abdominal [47]. La presencia de vómitos suele ser característico de la diarrea del viajero causada por el virus de Norwalk y Rotavirus [38]. La diarrea acuosa profusa con numerosas deposiciones al día suele ser característica de la diarrea del viajero causada por *Vibrio cholerae*, *Cyclospora cayetanensis* y *Cryptosporidium parvum* [48]. Cuando aparecen síntomas gastrointestinales del tracto digestivo superior, como náuseas, vómitos, molestias y distensión abdominal o eructos, la causa suele ser de origen parasitario, fundamentalmente, *Giardia duodenalis* [47]

En adultos, la tasa de hospitalización es menor al 0.5% y, a día de hoy, aunque se han logrado avances significativos en la prevención y el tratamiento de la diarrea del viajero, la enfermedad sigue siendo un problema de salud importante en todo el mundo.

1.6. DIAGNOSTICO

Por lo general, el diagnóstico clínico de la diarrea del viajero se basa principalmente en la evaluación del paciente y en la sintomatología descrita. Los criterios clínicos definitorios incluyen la presencia de tres deposiciones líquidas al día además de un síntoma adicional como náuseas, vómitos, molestias abdominales, fiebre o la presencia de sangre o moco en las heces, así como urgencia fecal, desarrollados durante el viaje o dentro de los diez días posteriores al regreso de un viaje internacional [2,11,48]

Resulta importante asimismo la detección e identificación del o de los agentes microbiológicos involucrados en el desarrollo de la diarrea del viajero para un correcto tratamiento de los pacientes, sobre todo en aquellos casos en los que el paciente presenta sintomatología persistente, fiebre, deposiciones con abundante presencia de sangre o mucosidad, dolor abdominal severo o se encuentra en situación de inmunosupresión [4].

Aunque en numerosas ocasiones no se llega a realizar estudio microbiológico dada la corta evolución de la sintomatología, los cultivos específicos para el aislamiento de agentes bacterianos siguen siendo el método más ampliamente desarrollado, aunque presenta baja sensibilidad. De forma paralela, en pacientes con diarrea de mayor tiempo de evolución, el análisis en fresco de heces de formas parasitarias, huevos o quistes presenta también una baja sensibilidad y requiere de personal entrenado. Para un estudio completo de heces en fresco al microscopio para la detección de huevos, quistes o formas parasitarias, suele ser necesario el estudio de heces de tres días diferentes a poder ser con una separación entre ellas de 48h, para mejorar el rendimiento diagnóstico. Además, se pueden realizar pruebas de detección

de antígenos específicos de diferentes parásitos, como *Giardia duodenalis*, *Cryptosporidium* spp. o *Entamoeba histolytica* [3]. La probabilidad de aislar estos patógenos protozoarios en una muestra de heces aumenta con la duración de la diarrea [4,7]. Será importante además el examen de toxinas de *Clostridioides difficile* en aquellos pacientes que refieran el antecedente de tratamiento antimicrobiano realizado durante los meses previos al inicio de la diarrea [1].

Nuevas pruebas de PCR (reacción en cadena de la polimerasa) permiten también analizar rápidamente múltiples patógenos causantes de diarrea. Algunas de estas pruebas son el xTAG[®] Gastrointestinal Pathogen Panel (GPP) (Luminex Molecular Diagnostics, Toronto, Canadá), panel que detecta 15 patógenos (9 bacterias, 3 virus y 3 parásitos) [49], o el FilmArray GI panel (FilmArray) (BioFire, Inc., Salt Lake City, UT, EE.UU.), que permite la detección de 22 patógenos y tan solo requiere de 5 minutos de manipulación de la muestra proporcionando los resultados en no más de una hora [50,51]. Sin embargo, este tipo de pruebas tienen actualmente todavía un coste elevado, no están ampliamente disponibles y existe controversia sobre la implicación clínica de los patógenos detectados dado que las pruebas de PCR multiplex no pueden distinguir actualmente entre patógenos viables y no viables. Además, incluso pueden detectar microorganismos que no necesariamente son la causa de la diarrea, por lo que su aplicación dependerá en parte de su coste-efectividad en función del perfil del paciente a estudio [52]. Se podría considerar actualmente el uso de la PCR multiplex si está disponible, en aquellos pacientes hospitalizados con diarrea del viajero cuando se deseen obtener resultados rápidos, así como para aquellos pacientes sin mejoría clínica cuando las pruebas no moleculares no han permitido establecer un diagnóstico [42].

1.7. TRATAMIENTO

La prevención, control y manejo de la diarrea del viajero se inicia con un refuerzo de las recomendaciones de prevención en la consulta previaje, pasando por un correcto control y tratamiento durante el viaje en función de la gravedad de los síntomas, hasta las indicaciones de signos de alarma y normas de reconsulta estricta tras la llegada de un viaje internacional (Figura 4).

La mayoría de episodios de diarrea del viajero son leves y se autolimitan al cabo de unos días. La mayoría de los casos no requieren tratamiento. En caso de evidencia de síntomas o signos de deshidratación, diarrea sanguinolenta, vómitos, fiebre elevada o dolor abdominal severo se deberá buscar atención médica a la mayor brevedad posible tanto durante el viaje como tras el retorno [1].



Figura 4. Recomendaciones en el manejo y prevención de la diarrea del viajero (Figura modificada de: *Riddle MS et al. Guidelines for the prevention and treatment of travelers' diarrhea: a graded expert panel report. J Travel Med. 2017*)

1.7.1. Tratamiento de la diarrea del viajero leve

En casos de diarrea leve se recomienda el tratamiento sintomático a través de analgesia convencional, fármacos anti motilidad como la loperamida o racecadotril [53] y solución de rehidratación oral para corregir la pérdida de agua y electrolitos.

Loperamida es un agente similar a los opiáceos administrado vía oral. Es relativamente no absorbible y solo una pequeña proporción alcanza la circulación sistémica. Tiene un potente efecto antisecretor además de efecto antimotilidad [54]. La dosis recomendada en adultos y niños a partir de los 12 años es de 2 comprimidos de 2mg (4mg), seguida de una dosis adicional de 2 mg después de cada deposición líquida no controlada, con una dosis total de hasta 16 mg al día. En niños de 6 a 11 años la dosis máxima recomendada será de 6mg, comenzando por 2mg iniciales y 1mg tras cada deposición líquida. En niños de 2 a 5 años la dosis máxima es de 3mg al día, 1mg tras cada deposición. No está recomendada en niños menores de 2 años por riesgo de depresión del sistema nervioso central [54]. Así mismo, se debe evitar su uso si el paciente presenta fiebre alta o disentería dado el riesgo importante de desarrollar megacolon o perforación intestinal [47].

El racecadotril es un fármaco que ha sido ampliamente utilizado también en el tratamiento de la diarrea aguda, predominantemente en niños. Es un medicamento antidiarreico de acción local que actúa directamente sobre los receptores de las encefalinas, sustancias naturales del organismo que controlan la motilidad intestinal y la secreción de líquidos en el tracto gastrointestinal. Su mecanismo de acción se basa en su capacidad para inhibir la encefalinasa, una enzima responsable de la degradación de las encefalinas. Al inhibir esta enzima, las

encefalinas permanecen más tiempo en el intestino, resultando en una disminución de la motilidad intestinal y una reducción de la secreción sin afectar la absorción de líquidos ni de electrolitos [55].

Subsalicilato de bismuto es también una herramienta efectiva para el tratamiento de la diarrea del viajero, dada su acción antisecretora y su capacidad para neutralizar toxinas de *E. coli* enterotoxigénica, aunque parece menos efectivo que loperamida [56]. La dosis habitual para adultos y niños mayores de 12 años es de 4 comprimidos (262mg/comprimido) cada 30 o 60 minutos hasta el cese de la diarrea con un máximo de 8 dosis. En niños de 10 a 11 años 1 comprimido; entre 6 y 9 años 2/3 de comprimido y entre 3 y 5 años 1/3 de comprimido tras cada deposición. Como efectos secundarios, está descrito el desarrollo de lengua negra o saburral, así como síndrome de Reye o tinnitus. Está contraindicado su uso en mujeres embarazadas [56].

No está indicado el uso de antibióticos en el manejo de la diarrea leve. Es importante aconsejar al viajero de que, si los síntomas de diarrea empeoran o aparecen otros como fiebre, dolor abdominal intenso o evidencia de deposiciones sanguinolentas, será necesario consultar a un médico y valorarse el inicio de antibioterapia empírica o dirigida según resultado de cultivos.

1.7.2. Tratamiento de la diarrea del viajero moderada-grave

En casos de diarrea moderada se podría valorar el uso de tratamiento sintomático, así como el inicio de antibioterapia empírica, previa toma de muestras para cultivos (Tabla 2). El uso de antibioterapia en el tratamiento de la diarrea del viajero moderada y grave puede reducir la duración de la misma en 1-2 días. La elección del antibiótico empírico debería quedar supeditada al destino visitado por el viajero, pues en la mayoría de destinos geográficos (excepto Asia), las fluoroquinolonas continúan siendo el antibiótico de primera elección, seguido de macrólidos como azitromicina. En viajeros procedentes de áreas con alta incidencia de diarrea por *Campylobacter* spp. como el Sudeste asiático, se deberá indicar antibioterapia empírica con azitromicina dada la alta tasa de resistencia de este microorganismo a fluoroquinolonas [57]. En casos graves de diarrea el viajero, será necesario iniciar, previa toma de muestras para cultivo, antibioterapia empírica según los criterios establecidos anteriormente.

El uso de la rifaximina se propone también en algunos estudios recientes para la prevención y el tratamiento de la diarrea del viajero, así como el manejo del síndrome del intestino irritable post-infeccioso [58,59], con una dosis habitual de 200mg 3 veces al día durante 3 días. No es efectiva en el tratamiento de patógenos invasivos y no se debería usar si hay evidencia de disentería [4,58,59]. La evidencia emergente sugiere que su mecanismo de acción no se limita a los efectos antibacterianos directos dentro del tracto gastrointestinal, pudiendo desarrollar también una función moduladora del microambiente intestinal con propiedades de citoprotección [60].

ANTIBIOTERAPIA EMPÍRICA EN LA DIARREA DEL VIAJERO		
CIPROFLOXACINO	AZITROMICINA	RIFAXIMINA
500-750mg/24h 3 días	500 mg/24 h × 3 días o 1 g dosis única <ul style="list-style-type: none"> • Se puede usar en embarazadas • Buena tolerancia, aunque se asocia con sensación nauseosa en la dosis única de 1 g • Precaución en cardiopatas: riesgo excepcional de muerte súbita 	200mg/8h 3 días <ul style="list-style-type: none"> • No efectiva contra patógenos enteroinvasivos • Se considera segura al no ser absorbida. Se absorbe menos del 1%. • Al eliminarse da lugar a una coloración rojiza de la orina

Tabla 2. Tratamiento de la diarrea de viajero. Opciones terapéuticas (Figura modificada de: *Riddle MS et al. Guidelines for the prevention and treatment of travelers' diarrhea: a graded expert panel report. J Travel Med. 2017*)

1.7.3. Tratamiento adyuvante

Por lo general, una mayor diversidad en la microbiota intestinal se ha asociado a un intestino sano. Así, se ha sugerido que la disbiosis o desequilibrio de la microbiota intestinal podría estar relacionada con la aparición de diversas enfermedades, incluyendo la diarrea del viajero y el síndrome del intestino irritable post-infeccioso [61-63]. Así, hasta el momento solo algunos estudios han sugerido que la suplementación con prebióticos como la inulina y ciertas cepas de bacterias probióticas, como *Lactobacillus acidophilus* o *Saccharomyces boulardii* podrían reducir la duración y la gravedad de la diarrea del viajero y la incidencia de síntomas gastrointestinales persistentes [64-66]. Otros estudios que se centraron en el estudio de la diarrea en general no asociada a viajes, sugieren que la suplementación también con prebióticos como la inulina y fructooligosacáridos [67,68] y probióticos con *Lactobacillus rhamnosus* GG [69] podrían mejorar la composición de la microbiota intestinal del ser humano [67] y reducir la incidencia y duración de la diarrea del viajero.

1.8. MEDIDAS PREVENTIVAS

1.8.1. Medidas generales

La principal medida preventiva para evitar el desarrollo de diarrea del viajero consiste en una correcta y frecuente higiene de manos antes de las comidas o la manipulación de los alimentos [19]. La mayoría de episodios pueden evitarse mediante la aplicación de programas de saneamiento de agua e higiene (WASH), destinados a interrumpir la vía de transmisión fecal-oral [71] y en una mejora de la conservación y manipulación de los alimentos.

1.8.2. Profilaxis antimicrobiana

Aunque algunos estudios puntualmente han remarcado que en determinadas situaciones los antimicrobianos podrían prevenir la diarrea del viajero en hasta el 88% de los casos [71], por lo general y hasta el momento, no se recomienda la profilaxis antimicrobiana en viajeros debido a la falta de evidencia suficiente que respalde esta práctica y el alto riesgo de desarrollo de resistencias bacterianas. Sin embargo, se podría considerar la administración de profilaxis antimicrobiana en viajeros que presentan un alto riesgo de complicaciones relacionadas con la diarrea del viajero. El subsalicilato de bismuto podría ser también considerado para prevenir también la diarrea en cualquier viajero [6,72], y cuando se indica la profilaxis antibiótica, se recomienda el uso de rifaximina. De hecho, diversos ensayos clínicos aleatorizados realizados entre los años 2005 y 2013 demostraron que 200 a 1100 mg

de rifaximina profiláctica al día en una a tres dosis, podrían conferir una fuerte protección contra la diarrea del viajero [73-76].

En contra, no se recomienda el uso de otra antibioterapia profiláctica como fluoroquinolonas, macrólidos u otros antibióticos de manera protocolizada para la profilaxis de la diarrea del viajero debido a la falta de evidencia suficiente que respalde esta práctica.

1.8.3. Vacunación

La diarrea del viajero es un problema importante que afecta a la salud mundial. Es urgente contar con alguna medida preventiva o vacunas contra diferentes tipos de patógenos gastrointestinales. Sin embargo, exceptuando la vacunación contra el Rotavirus, a día de hoy no existe ninguna vacuna en el horizonte que pueda tener un impacto importante en la epidemiología de la diarrea del viajero. La complejidad de muchos patógenos bacterianos y la variabilidad genética que presentan dificultan el diseño de nuevas vacunas efectivas, es por ello que hasta la fecha no existe una vacuna que proteja de forma eficaz.

A día de hoy, la vacuna frente a la fiebre tifoidea (Vivotif®, Typhim Vi® o Typherix®) ha demostrado ser eficaz en la reducción de la incidencia y la gravedad de la enfermedad, ofreciendo una protección moderada durante al menos 3 años desde su administración contra *Salmonella* entérica serotipo *tiphy* [77]. A pesar de todo, no confiere inmunidad ni protección frente a otros microorganismos.

Por otro lado, hay estudios que describen que la vacuna contra el cólera (Dukoral®, Vaxchora®) podría llegar a prevenir la diarrea del viajero causada por *Escherichia coli* enterotoxigénica (ECET) hasta en el 43% de los casos [78], aunque no se han desarrollado ensayos clínicos ni otros estudios posteriores, por lo que no se recomienda su uso de manera habitual salvo si el viajero se desplaza a un área donde existe un brote activo de la cólera. Dukoral® es una vacuna oral inactivada, que consta de células enteras muertas de *V. Cholerae* O1 de varias cepas (serotipos *Inaba* y *Ogawa*, biotipos clásicos y El Tor) y subunidad B del cólera recombinante purificado (WC/rBS). La vacuna contiene cepas inactivadas o atenuadas de la bacteria, específicamente serogrupos O1 y O139, que son los responsables de la mayoría de los brotes de cólera en todo el mundo. Está diseñada para estimular la antitoxina y la inmunidad antibacteriana contra el cólera [78]. La vacuna Vaxchora® es una nueva vacuna oral que se administra en una sola dosis y que contiene aproximadamente 10^9 bacterias de *Vibrio cholerae* inactivadas por dosis y tiene acción también contra el serogrupo O1 de *Vibrio cholerae*, incluyendo los subtipos *Inaba* y *Ogawa* [79].

1.9. COMPLICACIONES

La mortalidad por diarrea del viajero es muy baja, aunque la morbilidad puede ser considerable. Hasta el 13% de los viajeros requieren encamamiento durante 1 o 2 días y solo un 0.4% de los pacientes requieren ingreso hospitalario durante el viaje o a su regreso [8]. Habitualmente el 50% de los pacientes mejoran la sintomatología en 48 horas y, en la mayoría de los pacientes, la duración de la diarrea suele ser de 4 a 5 días [8,80].

La complicación más frecuente de la diarrea del viajero es la deshidratación con o sin alteraciones electrolíticas. Una rehidratación inapropiada con soluciones compuestas por altos niveles de glucosa o niveles bajos de electrolitos puede conducir a un tratamiento subóptimo de la deshidratación [81]. Por ejemplo, la absorción de agua en el yeyuno ocurre únicamente cuando las concentraciones de glucosa se mantienen entre 80 y 140 mmol/L, por lo que mantener concentraciones de glucosa entorno a 110mmol/L tiene la ventaja de aumentar la absorción de agua y mejorar así la situación de deshidratación [82]. En este contexto, algunos estudios han confirmado que las soluciones de rehidratación oral hipotónicas con bajo contenido en glucosa (70-100mmol/L) disminuyen el volumen de las heces en niños con diarrea aguda [83].

Otras complicaciones incluyen sepsis, síndrome hemolítico-urémico, síndrome de Guillain-Barré o miocarditis aguda (tras infección por *C. jejuni*), artritis reactiva o pérdida permanente de la memoria a corto plazo tras intoxicación por marisco [1,84-86].

Aunque por lo general evoluciona de forma favorable, en alrededor del 15% de los casos pueden persistir trastornos gastrointestinales recurrentes o persistentes después de la infección aguda, desarrollándose lo que se conoce como síndrome de intestino irritable post-infeccioso [87,88]. Esta condición se caracteriza por la presencia de molestias abdominales intermitentes o persistentes que se acompaña de un cambio en el ritmo deposicional, alternando episodios de diarrea y estreñimiento, así como intolerancias alimentarias diversas tras un episodio agudo de diarrea y una vez tratada la causa microbiológica de la misma [90].

Aunque se ha descrito síndrome de intestino irritable post-infeccioso después de infecciones extraintestinales también (como por ejemplo infecciones del tracto urinario o de origen respiratorio), los pacientes que presentan infecciones gastrointestinales, incluyendo la diarrea del viajero, parecen tener un mayor riesgo de desarrollar síndrome de intestino irritable post-infeccioso [90].

Se han asociado diferentes factores con la aparición de síndrome de intestino irritable post-infeccioso, como las características del hospedador, la gravedad de la infección gastrointestinal o la etiología microbiológica de la misma [2,4].

3. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

A pesar de la prevalencia ya importancia clínica de la diarrea del viajero y el síndrome de intestino irritable post-infeccioso, aún existen carencias en el conocimiento en relación con estos trastornos. Por ejemplo, se desconoce la fisiopatología exacta que subyace al desarrollo del síndrome de intestino irritable post-infeccioso y no se han establecido estrategias de prevención y tratamiento eficaces. Resulta por tanto de vital importancia comprender la evolución de la diarrea del viajero, así como sus posibles complicaciones asociadas, incluyendo los factores que influyen en la curación o su desarrollo y los factores de riesgo específicos para el desarrollo del síndrome de intestino irritable post-infeccioso.

3. HIPÓTESIS DE TRABAJO

Con el estudio de las características epidemiológicas, clínicas, microbiológicas, diagnósticas y terapéuticas de los pacientes que presenten diarrea del viajero al regreso de un viaje internacional se obtendrá información de utilidad que permitirá plantear posibles nuevas estrategias en la prevención y el abordaje de estos pacientes según el área geográfica visitada. Se espera que la información obtenida en este estudio contribuya en el conocimiento y la comprensión de la diarrea del viajero, con el fin de mejorar el manejo clínico de los pacientes y el desarrollo de nuevas estrategias y recomendaciones para la prevención y tratamientos más eficaces. Asimismo, se espera que los resultados del estudio clínico aporten nuevas perspectivas sobre la incidencia y los factores de riesgo asociados con el desarrollo del síndrome de intestino irritable post infeccioso, lo cual puede ser útil para identificar a los pacientes en riesgo de desarrollarlo.



4. OBJETIVOS

4.1. OBJETIVO PRINCIPAL

Conocer las características epidemiológicas, clínicas, microbiológicas, diagnósticas y terapéuticas, así como la evolución de los pacientes que presentan diarrea durante o a su regreso de un viaje a áreas tropicales y subtropicales atendidos en la Unidad de Salud Internacional Vall d'Hebron-Drassanes del servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Universitario Vall d'Hebron, PROSICS Barcelona.

4.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Descripción de los posibles *factores de riesgo asociados* al desarrollo de diarrea del viajero tras el regreso de un viaje internacional.
- Descripción de los posibles *factores protectores asociados* al desarrollo de diarrea del viajero tras el regreso de un viaje internacional.
- Evaluar la prevalencia de síndrome de intestino irritable postinfeccioso entre los pacientes que presentaron diarrea del viajero.
- Descripción de las características clínicas, epidemiológicas, microbiológicas y terapéuticas de los pacientes que desarrollaron síndrome de intestino irritable post infeccioso tras diagnóstico de diarrea del viajero a la vuelta de áreas tropicales y subtropicales.



5. COMPENDIO DE PUBLICACIONES

5.1. ARTÍCULO 1

España-Cueto S, Salvador F, Oliveira I, Goterris L, Treviño B, Sánchez-Montalvá A, Serre-Delcor N, Sulleiro E, Rodríguez V, Aznar ML, Bosch-Nicolau P, Espinosa-Pereiro J, Pou D, Molina I. Epidemiological and clinical profile of adult patients with diarrhoea after international travel attended in an International Health referral center. Travel Med Infect Dis. 2022 Jan-Feb;45:102216. doi: 10.1016/j.tmaid.2021.102216. Epub 2021 Nov 25. PMID: 34839009.



DOI: 10.1016/j.tmaid.2021.102216

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S147789392100257X?via%3Dihub>

5.2. ARTÍCULO 2

España-Cueto S, Oliveira-Souto I, Salvador F, Goterris L, Treviño B, Sánchez-Montalvá A, Serre-Delcor N, Sulleiro E, Rodríguez V, Aznar ML, Bosch-Nicolau P, Espinosa-Pereiro J, Pou D, Molina I. Post-infectious irritable bowel syndrome following a diagnosis of traveller's diarrhoea: a comprehensive characterization of clinical and laboratory parameters. J Travel Med. 2023 Mar 6:taad030. doi: 10.1093/jtm/taad030. Epub ahead of print. Erratum in: J Travel Med. 2023 Mar 29;: PMID: 36881659.

DOI: 10.1093/jtm/taad030

[https://academic.oup.com/jtm/advance-article-](https://academic.oup.com/jtm/advance-article-abstract/doi/10.1093/jtm/taad030/7070569?redirectedFrom=fulltext&login=true)

[abstract/doi/10.1093/jtm/taad030/7070569?redirectedFrom=fulltext&login=true](https://academic.oup.com/jtm/advance-article-abstract/doi/10.1093/jtm/taad030/7070569?redirectedFrom=fulltext&login=true)

6. RESUMEN GLOBAL DE LOS RESULTADOS

En primer lugar, se llevó a cabo un estudio descriptivo, observacional, unicéntrico y retrospectivo en la Unidad de Salud Internacional Vall d'Hebron-Drassanes del servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Universitario Vall d'Hebron, PROSICS Barcelona. Se revisaron las historias clínicas de los viajeros que acudieron a la unidad con síntomas de diarrea después de regresar de un viaje internacional durante el periodo comprendido entre 2009 y 2018. La muestra incluyó a 669 pacientes, de los cuales 393 (58,7%) eran mujeres, con una edad media de 33 años (DE 10,7). El 59,6% (n=399) reportó dolor abdominal y el 44,7% (n=299) presentó fiebre. Se identificó un agente etiológico en el 43% (n=280) de los casos, siendo *Giardia duodenalis*, *Escherichia coli* enteropatógena y *Escherichia coli* enterotoxigénica los agentes causales más frecuentes. La causa parasitaria de la diarrea se asoció a una mayor duración del viaje, a una mayor duración de los síntomas y a haber recibido asesoramiento previo al viaje.

Posteriormente, se realizó un estudio descriptivo, observacional, unicéntrico y retrospectivo en el que se revisaron de nuevo las historias clínicas de los viajeros atendidos en la unidad que consultaron de nuevo presentando síndrome de intestino irritable post infeccioso tras diagnóstico de diarrea del viajero a su llegada de un viaje internacional en el periodo de 2009 a 2018. De los 669 viajeros con diagnóstico de diarrea del viajero, sesenta y ocho (10,2%), con una edad media de 33 años y 36 (52,9%) mujeres, desarrollaron síndrome de intestino irritable postinfeccioso. Las zonas geográficas más frecuentemente visitadas fueron Latinoamérica (29,4%) y Oriente Medio (17,6%), con una duración media del viaje de 30 días (IQR 14-96). Se realizó un diagnóstico microbiológico de diarrea del viajero en 32 de



estos 68 (47%) pacientes, 24 (75%) de los cuales tenían una infección parasitaria, siendo *Giardia duodenalis* el parásito más comúnmente detectado (n = 20, 83,3%). Los síntomas persistieron durante una media de 15 meses tras el diagnóstico y el tratamiento de la diarrea del viajero. El análisis multivariado reveló que las infecciones parasitarias representan un factor de riesgo independiente para el desarrollo de síndrome de intestino irritable postinfeccioso (OR 3,0; IC 95%: 1,2-7,8). Asimismo, el asesoramiento previo al viaje redujo el riesgo de síndrome de intestino irritable postinfeccioso (OR 0,4; IC del 95%: 0,2-0,9).

7. RESUMEN GLOBAL DE LA DISCUSIÓN

Se han desarrollado dos trabajos en población viajera a áreas de renta media y baja, donde se ha observado la causa parasitaria, y específicamente la giardiasis intestinal, como la principal etiología de la diarrea del viajero. Este hallazgo se ha asociado a una duración de viaje de más de 23 días, una persistencia de síntomas de más de 15 días y haber recibido asesoramiento previo al viaje. Además, entre los viajeros que presentaron diarrea de causa parasitaria, se ha observado una elevada proporción de pacientes que desarrollaron síndrome de intestino irritable post-infeccioso al regreso de su viaje internacional. A continuación, y dado que el segundo trabajo muestra el seguimiento de la cohorte de pacientes estudiada en el primero, se realizará una discusión secuencial de ambos trabajos.

La población a estudio con diagnóstico de diarrea del viajero incluida en el primer trabajo es una población joven, con mayoría de mujeres, y el turismo fue el principal motivo de viaje, seguido de la visita a familiares y amigos (VFR= “*Visiting Friends and Relatives*”). El área más frecuentemente visitada fue América Latina. Este grupo de pacientes presenta características similares a las encontradas en otras series de pacientes descritos en otros estudios previos, donde se ha descrito una incidencia de diarrea del viajero superior al 50% después de un viaje de 2 semanas [91].

Los síntomas de la diarrea del viajero pueden comenzar a desarrollarse durante el viaje o poco después de la llegada, debido al período de incubación del agente patógeno causante, que oscila entre 6 y 24 horas en caso de que la causa de la diarrea sea de origen viral o bacteriana, y hasta 1 a 3 semanas en el caso de parasitosis intestinales [4]. En el primer trabajo



realizado, casi las tres cuartas partes de los pacientes comenzaron a presentar síntomas durante el viaje y se mantuvieron durante una mediana de 15 días. Los síntomas más frecuentes que acompañaron a la diarrea del viajero en esta cohorte de pacientes fueron el dolor abdominal y la fiebre, como también se describe en la literatura [44].

Con respecto al estudio etiológico, en prácticamente la mitad de los casos de diarrea del viajero no se detectó ningún agente patógeno causante en las muestras de heces analizadas, de acuerdo con muchos otros estudios [92]. Esto podría justificarse porque la metodología basada en PCR solo se utilizó para la detección de los diferentes serotipos de *E. coli* y no para la detección de otros patógenos frecuentes. Cuando se logró el diagnóstico, se detectaron muestras con hallazgo de múltiples patógenos en una proporción no despreciable de casos, como se describe en otras publicaciones sobre diarrea del viajero [12,93]. Entre los agentes más predominantemente encontrados en la cohorte de pacientes con diarrea del viajero de nuestro primer trabajo, se encontraron principalmente *Giardia duodenalis*, seguido de EPEC, EIEC/*Shigella sp.* y ETEC. En un número importante también de casos *Entamoeba histolytica* fue un parásito comúnmente detectado. Estos datos reflejan parcialmente los hallazgos más recientes en la literatura [31,92], ya que la causa parasitaria, y específicamente la infección por *Giardia duodenalis* [89,94] sólo en algún trabajo se ha descrito como la causa principal de la diarrea del viajero aguda [95].

Giardia duodenalis es un microorganismo no invasivo y aún se desconocen gran parte de sus mecanismos patógenos y fisiopatología [96]. Este parásito tiene una distribución mundial, aunque es más frecuente en climas cálidos, y suele infectar el tramo proximal del intestino delgado, ocasionando diarrea aguda en aproximadamente 280 millones de personas cada año.

La mayoría de los pacientes experimentan síntomas agudos como diarrea, náuseas, dolor abdominal o vómitos, y suelen resolverse en un plazo de 7 a 10 días tras el inicio [97].

En este sentido, existe diferencias en comparación con la mayoría de los estudios publicados hasta el momento, que describen a las bacterias como los principales patógenos que causan diarrea del viajero aguda [8,25]. Es tal la diferencia con otros trabajos que, incluso sin considerar algunos parásitos con patogenicidad incierta como responsables de la diarrea del viajero (*Blastocystis sp.* y *Dientamoeba fragilis*), los parásitos fueron la etiología más frecuentemente detectada. Y la tasa de detección podría ser mayor, ya que los métodos moleculares para la detección de protozoos en heces se han introducido muy recientemente [98]. Este hecho podría deberse a que, al tratarse el centro sanitario de una unidad de referencia en atención al viajero, es más probable que consulten pacientes que presentan síntomas gastrointestinales prolongados, aumentando en consecuencia la probabilidad de detección de causa parasitaria. Por otro lado, el botiquín de viaje de muchos pacientes, en casos en los que se haya realizado la recomendación, suele contener únicamente propuestas de tratamiento empírico para causas bacterianas de la diarrea y no tanto para el tratamiento empírico de causas parasitarias. Cabe la posibilidad de que muchos viajeros realicen tratamiento durante el viaje y, a medida que se recuperan, no solicitan consejo médico. Aquellos pacientes con infecciones parasitarias que no se recuperan a su llegada del viaje serían los que con más frecuencia consultarían en una unidad de Salud Internacional.

Por otro lado, otros patógenos como *C. difficile* parásitos como *Cryptosporidium spp.*, son cada vez más reconocidos también como causas de diarrea del viajero aguda, pero sus porcentajes podrían estar subestimados en nuestros trabajos ya que no forman parte del

protocolo diagnóstico de rutina en los laboratorios para todos los casos de diarrea. Lo mismo ocurre con las causas virales, como norovirus, rotavirus o adenovirus; estos son reconocidos también como causas de diarrea aguda, pero normalmente suelen causar una enfermedad de corta duración que se autolimita al poco tiempo de su inicio [95] y los métodos necesarios para su diagnóstico no estaban incluidos en el momento del estudio en los procedimientos habituales de diagnóstico de diarrea del viajero en nuestra Unidad.

En base a estos resultados, las estrategias terapéuticas empíricas para pacientes que planean viajes largos o que presentan diarrea persistente después de un viaje internacional podrían ser más específicas e incluso podría considerarse tratamiento antiparasitario empírico en algunas situaciones específicas durante el viaje. No obstante, y como se ha comentado anteriormente, estas recomendaciones deben ser prudentes dado el aumento de resistencias farmacológicas [99].

En relación al manejo de la giardiasis intestinal, el tratamiento dirigido de primera línea recomendado incluye el uso de fármacos antiparasitarios nitroimidazólicos, como el tinidazol o el metronidazol. Sin embargo, cada vez son reportados más casos de giardiasis que no responden a estos tratamientos, y todavía no se ha desarrollado una estrategia de tratamiento alternativa efectiva [100]. Algunos estudios apoyan el uso de quinacrina (Mepacrina® o Atrabina®) con una tasa de eficacia descrita de hasta más del 90% en estos casos. Este tratamiento se obtiene actualmente bajo importación hospitalaria de los Estados miembros de la Unión Europea y presenta una alta tasa de efectos secundarios como náuseas, vómitos, cefalea, ictericia, hemólisis por déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa y alteraciones psicológicas [101].

En el segundo trabajo publicado se describe la evolución de la cohorte de pacientes descrita en el primer trabajo, resaltando una incidencia de síndrome de intestino irritable post infeccioso del 10%, en línea con resultados publicados en estudios previos [102].

Esta cohorte de pacientes que desarrolló síndrome de intestino irritable post-infeccioso presenta unas características sociodemográficas similares a las del total de pacientes incluidos en el primer trabajo. Se trata de una población igualmente joven, con mayoría de mujeres, y el turismo fue el principal motivo de viaje, seguido de la visita a familiares y amigos (VFR). El área más frecuentemente visitada fue también América Latina. En cambio, a diferencia de los pacientes que presentaron una diarrea del viajero aguda autolimitada, los pacientes que desarrollaron síndrome de intestino irritable post-infeccioso presentaron un episodio de diarrea aguda más prolongado, con una media total de 30 días.

Entre los síntomas persistentes más frecuentemente reportados se encuentran la diarrea, la flatulencia, los cambios en la función intestinal o la molestia abdominal crónica e intermitente. Los viajeros presentaron síntomas gastrointestinales persistentes durante más de seis meses cumpliendo al menos dos criterios de Roma IV. En este sentido, existen diferencias importantes en la documentación de la incidencia y prevalencia del síndrome de intestino irritable post-infeccioso dependiendo de si se utilizan los criterios de Roma III o Roma IV para su detección [103-106]. Los cambios en los criterios de Roma IV instaurados en 2016 son más restrictivos, lo que lleva a excluir a algunos individuos diagnosticados con síndrome de intestino irritable según los criterios de Roma III. Como resultado, las tasas de prevalencia del síndrome de intestino irritable post-infeccioso son más bajas cuando se aplican los criterios de Roma IV. Sin embargo, se ha observado que la gravedad de la

enfermedad es mayor con los criterios de Roma IV. Dos cambios importantes en los criterios de Roma IV incluyen la eliminación del término "molestia", reemplazado por "dolor o malestar", y un aumento en la frecuencia de los síntomas de dolor, que ahora deben presentarse al menos dos o tres veces por semana. El segundo trabajo se diseñó y se llevó a cabo después de 2016, por lo que, estando los criterios de Roma IV ya establecidos, el impacto en términos de prevalencia en comparación a estudios realizados previamente al 2016 podría ser menor.

Al igual que el primer trabajo y en línea con la literatura, en prácticamente la mitad de los casos no se detectó agente microbiológico causante de la diarrea en las muestras de heces [92]. De nuevo, la causa parasitaria fue la principal etiología detectada en los pacientes que desarrollaron síndrome de intestino irritable post-infeccioso, más específicamente *Giardia duodenalis*, seguido de otras causas bacterianas como EPEC, EIEC/*Shigella sp.* y ETEC. Entre estos casos, *Entamoeba histolytica* no fue tan frecuentemente detectada como en la cohorte de pacientes con diarrea del viajero descrita en primer trabajo. Así, se obtuvieron resultados similares a los descritos en algunos brotes de *Giardia duodenalis* en áreas no endémicas, donde todos los pacientes informaron de la persistencia de síntomas a largo plazo tras la eliminación del parásito. Los síntomas predominantemente descritos fueron cambios en la consistencia de las heces y en el número de evacuaciones diarias, dolor abdominal intermitente y flatulencias [107]. Además, otros pacientes como huéspedes inmunodeprimidos, podrían presentar mayor riesgo de padecer también una enfermedad prolongada y difícil de manejar [98]. No obstante, y a diferencia de la literatura, es relevante mencionar que en este segundo trabajo todos los viajeros que desarrollaron síndrome de intestino irritable post infeccioso eran pacientes inmunocompetentes.

El síndrome de intestino irritable post-infeccioso puede ser por tanto precedido de una infección bacteriana [108,109], parasitaria [94, 110] e incluso una infección viral [111,112]. En este contexto, podemos enunciar que el síndrome de intestino irritable post-infeccioso podría ser generalmente de origen infeccioso, aunque en la mayoría de los casos, al igual que en nuestro trabajo, no se puede identificar causa microbiológica en hasta el 50% de los casos de diarrea. Las pruebas microbiológicas a realizar deberían ser más específicas y ser consideradas en función del perfil del paciente y de la consideración de diversos factores a los que se han expuesto los pacientes durante su viaje (países visitados, entorno, clima, vectores presentes en el área geográfica, propósito del viaje, exposición a picaduras de insectos, exposición a personas enfermas, alimentos y líquidos consumidos) para así maximizar el éxito diagnóstico [113]. En situaciones más raras, enfermedades de etiología incierta que se presuponen también de origen infeccioso pueden causar trastornos gastrointestinales en los viajeros, como la diarrea de Brainerd y la esprue tropical (114-116).

Dentro de otras posibles causas desencadenantes del síndrome de intestino irritable post-infeccioso, la microbiota intestinal, es decir, el conjunto de los numerosos microorganismos que habitan en el intestino del ser humano, se ha reconocido como un importante factor en el equilibrio entre salud y enfermedad [61], influyendo en algunos procesos fisiológicos y metabólicos [62,63]. Se trata por tanto de un área de investigación de sumo interés en la actualidad [4,117]. Hasta el momento, se ha demostrado su influencia en la digestión, la absorción de nutrientes, así como la maduración del sistema inmunológico [118,119]. Su ausencia podría provocar además varios defectos extraintestinales, como un descenso en el número de linfocitos T CD4 y una reducción de los niveles sistémicos de anticuerpos, lo que podría influir también en la inmunidad sistémica [63].

En general, los cambios en la microbiota intestinal durante los viajes internacionales podrían ser complejos de definir y depender de varios factores, como el área geográfica, la duración del viaje, la dieta, el uso de antibióticos o factores ambientales [120]. Sin embargo, algunos de los cambios más comunes durante los viajes que podrían asociarse al desarrollo de diarrea del viajero o síndrome diarreico post-infeccioso podrían ser: una disminución en la diversidad de la microbiota, una disminución en los niveles de bacterias beneficiosas como bifidobacterias y lactobacilos, un aumento de los niveles de bacterias con capacidad patogénica, como *E. Coli* o *Salmonella*, o incluso cambios en la actividad metabólica de la microbiota intestinal [121].

Hasta ahora sólo algunos estudios han resaltado la posibilidad de que determinados cambios en la microbiota intestinal durante los viajes internacionales podrían estar asociados con el desarrollo de la diarrea del viajero y síndrome diarreico post-infeccioso, pero se han centrado únicamente en grupos de viajeros individuales y no se han estudiado complicaciones a largo plazo [122].

Estudios recientes han descrito algunas variaciones del microbioma intestinal de los viajeros a lo largo de su estancia durante los episodios de diarrea, marcado por el enriquecimiento de *Bacteroidetes* y *Proteobacterias* y una depleción contrastada de *Firmicutes*, así como un aumento en la adquisición de genes de resistencia antimicrobiana [123]. Estos cambios se evidenciaron predominantemente durante el primer mes, secundario probablemente a la exposición sostenida a un entorno con ecología microbiana diferente, así como a los cambios en la dieta, el clima u otros factores ambientales como la altitud [123].

Aun así, se necesitan más estudios con cohortes de viajeros más amplias que visiten distintos lugares geográficos para determinar características comunes que puedan dilucidar el papel de los posibles cambios en la microbiota intestinal asociados al síndrome de intestino irritable post-infeccioso.

Dentro del diagnóstico diferencial del síndrome del intestino irritable post-infeccioso, otras causas no infecciosas que podrían causar sintomatología gastrointestinal persistente en viajeros no directamente asociada al episodio de diarrea aguda incluyen causas no infecciosas como cáncer colorrectal, enfermedad inflamatoria intestinal, contaminación de alimentos y agua de causa no biológica o abuso de laxantes [124]. En la cohorte estudiada en el segundo trabajo, del total de pacientes que presentaron sintomatología gastrointestinal, 6 de ellos fueron excluidos dado el diagnóstico previo o reciente de trastorno gastrointestinal, específicamente cáncer colorrectal, diverticulitis o enfermedad inflamatoria intestinal. Este hecho subraya la importancia de realizar un enfoque diagnóstico completo en todos los casos sospechosos de síndrome de intestino irritable post-infeccioso para descartar otras enfermedades gastrointestinales potencialmente mortales y tratables como hipolactasia primaria adquirida, gastroenteritis, malabsorción de ácidos biliares, enfermedad inflamatoria intestinal (EII) o colitis linfocítica, pero también alteraciones en la glándula tiroides y enfermedad celíaca [96,125,126].

El enfoque más apropiado para los pacientes con síndrome de intestino irritable post infeccioso propuesto en la literatura enfatiza la obtención de muestras para la realización de cultivos de heces y la identificación de patógenos bacterianos y parasitarios, así como investigar la resistencia a los fármacos utilizados y confirmar si la infección se ha eliminado.

Esto resulta importante por el hecho de que en la mayoría de los casos de síndrome de intestino irritable post-infeccioso los cultivos de heces después del tratamiento permanecen negativos. Asimismo, se deberá también descartar otras causas con manifestaciones clínicas similares, como se ha especificado previamente [127].

Para establecer alguna estrategia que determine el riesgo de padecer síndrome de intestino irritable post infeccioso, así como el pronóstico y la evolución de los pacientes con diarrea del viajero, en el segundo trabajo presentado se realizó vía telefónica un cuestionario ya validado para su uso en pacientes con gastroenteritis aguda que clasifica el riesgo de desarrollo de síndrome de intestino irritable post-infeccioso en leve, moderado o alto en función de la puntuación obtenida en el momento de la diarrea aguda [129]. Se encontró que más de tres cuartas partes de los pacientes presentaron riesgo moderado-alto de desarrollar síndrome de intestino irritable post-infeccioso en el momento del diagnóstico de diarrea del viajero. Estos resultados apoyan la hipótesis de que la aplicación de un cuestionario estructurado para estratificar a los pacientes según su riesgo de desarrollar síndrome de intestino irritable post-infeccioso y promover la importancia de una visita previa al viaje así como un asesoramiento posterior podría ser una excelente herramienta para la prevención y el control de este trastorno. Igualmente, podría considerarse un seguimiento más prolongado de aquellos pacientes que presenten un riesgo moderado o alto según el cuestionario. Este soporte podría incluir todo tipo de información para garantizar la salud y la seguridad a pesar de los riesgos a los que los viajeros puedan estar expuestos, incluidas recomendaciones de higiene de manos y precauciones alimentarias y de agua para reducir el riesgo de diarrea del viajero. Representa probablemente una de las acciones preventivas más importantes, aunque en muchas ocasiones los viajeros tienen escasa percepción de riesgo, siendo esta una de las

razones principales del incumplimiento de recomendaciones relacionadas con los viajes [129].

Paralelamente, el síndrome de intestino irritable post-infeccioso puede causar importante estrés físico y psicológico. Estudios previos han resaltado un deterioro significativo de la calidad de vida del paciente en relación con la salud, pero también con la productividad laboral, las actividades de ocio y el bienestar emocional en general [130]. De hecho, en el segundo trabajo presentado, más de una cuarta parte de los pacientes informaron de un impacto significativo en la calidad de vida secundario al síndrome de intestino irritable post-infeccioso.

En resumen, los hallazgos de la presente tesis doctoral resaltan la giardiasis intestinal como la principal causa parasitaria de la diarrea del viajero tras un viaje a áreas de renta media y baja. Se detectó una asociación significativa entre la duración del viaje y el asesoramiento previo al viaje con la presencia de causa parasitaria entre los pacientes atendidos en la Unidad de Salud Internacional Vall d'Hebron-Drassanes del servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Universitario Vall d'Hebron, PROSICS Barcelona. Además, se encontró que un número considerable de pacientes que presentaron diarrea de causa parasitaria desarrollaron síndrome de intestino irritable post-infeccioso al regreso del viaje. Con estos resultados, se sugiere la necesidad de considerar la giardiasis y otras parasitosis intestinales como posibles etiologías de la diarrea del viajero y posterior síndrome de intestino irritable post-infeccioso. De forma paralela, resalta la importancia de realizar una evaluación exhaustiva y un enfoque terapéutico adecuado para aquellos pacientes que desarrollan síntomas persistentes. Además, estudios recientes sugieren la creciente relevancia de la microbiota intestinal en la

fisiopatología de la enfermedad, lo que proporciona una base para futuras investigaciones en esta área. Estos hallazgos podrían tener implicaciones clínicas importantes en la atención médica a los viajeros y el manejo de la diarrea del viajero, particularmente en aquellos casos con síntomas prolongados o el desarrollo de síndrome de intestino irritable post-infeccioso.

Es necesaria la creación de nuevas líneas de investigación que optimicen la información existente sobre la diarrea del viajero y el síndrome de intestino irritable post infeccioso con el fin de detectar los diferentes mecanismos implicados en su desarrollo, así como los factores de riesgo asociados y diseñar nuevas estrategias diagnósticas y terapéuticas para mejorar los protocolos y reducir la morbilidad y la evolución de los pacientes.

7.2. LIMITACIONES

En el primer estudio la principal limitación es que el análisis se realizó únicamente sobre datos de viajeros que consultaron en una unidad de Salud Internacional y no sobre un número global de viajeros que presentaron enfermedades gastrointestinales a su regreso de un viaje internacional. Otras limitaciones se derivan del carácter retrospectivo del estudio, puesto que la información se recuperó de las historias clínicas de cada uno de los viajeros y además participaron distintos médicos en el abordaje de los diferentes pacientes, pudiéndose realizar diferentes pruebas a cada uno de los individuos en base al criterio clínico del profesional sanitario.

En el segundo estudio realizado, la mayoría de limitaciones son derivadas del mismo modo de su carácter principalmente retrospectivo. La mayor parte de la información para su desarrollo se recuperó de las historias clínicas electrónicas de cada paciente. Además dado que participaron diferentes médicos en el seguimiento de los casos el abordaje clínico y las pruebas realizadas presentan variaciones interindividuales. Por otro lado, la Unidad de Salud Internacional Vall d'Hebron-Drassanes es un centro de referencia y en este contexto también podría surgir un sesgo de selección, ya que los casos de diarrea del viajero moderada/grave o persistente podrían ser los que con más frecuencia consultaron en la unidad. Además, no se pudo contactar por teléfono a todos los pacientes para recopilar la información restante para el análisis de datos de seguimiento. Asimismo, para aquellos que respondieron a la llamada telefónica, el sesgo de memoria también podría ser un importante factor a tener en cuenta, ya que este factor adquiere mayor relevancia a medida que aumenta el tiempo transcurrido entre la entrevista y el episodio inicial de diarrea del viajero.

8. CONCLUSIONES

1. Entre las personas que presentaron diarrea del viajero, la mayoría de ellos eran jóvenes que viajan por turismo o visitas a amigos y familiares, siendo América Latina y África subsahariana las áreas geográficas de destino más frecuentes y presentando una media de 15 días de síntomas gastrointestinales.
2. La infección parasitaria fue la principal causa de la diarrea del viajero, siendo *Giardia duodenalis* el patógeno más frecuente, y se asoció a la duración del viaje, la duración de los síntomas y haber recibido consejos previos al viaje.
3. El síndrome de intestino irritable post-infeccioso es una complicación relativamente frecuente de la diarrea del viajero, con una incidencia en la cohorte estudiada del 10%.
4. En los viajeros que presentaron una sintomatología prolongada tras el episodio agudo de diarrea del viajero, con síntomas sugestivos de síndrome de intestino irritable post-infeccioso, los síntomas persistieron durante más de seis meses.
5. El desarrollo de síndrome de intestino irritable post-infeccioso puede ser hasta tres veces más frecuente si la causa inicial de la diarrea fue de origen parasitario, específicamente *Giardia duodenalis*.



9. LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN FUTURAS

En base a los resultados obtenidos en los estudios que componen la presente tesis doctoral se puede concluir que la diarrea del viajero y el síndrome de intestino irritable post-infeccioso pueden llegar a afectar de manera significativa la calidad de vida de un gran número de personas durante y a su regreso de un viaje internacional.

A día de hoy, aunque se han logrado avances significativos en la prevención y el tratamiento de la diarrea del viajero, la enfermedad sigue siendo un problema de salud importante en todo el mundo.

El uso de antibioterapia como tratamiento empírico o profiláctico es un tema controvertido. Anteriormente, se recomendaba la inclusión de antibioterapia empírica o profiláctica para su administración durante el viaje ante el desarrollo de diarrea del viajero. Sin embargo, en la actualidad no se recomienda su uso estandarizado por los viajeros sin supervisión médica dado el alto riesgo de desarrollo de resistencias bacterianas, por lo que las nuevas líneas de investigación se habrían de centrar fundamentalmente en el estudio de los mecanismos subyacentes presentes en el desarrollo de la diarrea del viajero y el síndrome de intestino irritable post-infeccioso para el diseño de nuevas terapias o medidas preventivas.

En esta línea, la dinámica y variabilidad en la composición de la microbiota intestinal podrían estar relacionadas con el desarrollo de diarrea del viajero y síndrome del intestino irritable post-infeccioso. Se cree que la exposición a patógenos y a otros factores ambientales podría alterar el equilibrio de la microbiota intestinal, lo que a su vez podría desencadenar la diarrea y otros síntomas gastrointestinales asociados.



Hasta el momento, sólo algunos estudios han demostrado que los viajes pueden alterar la composición de la microbiota intestinal, pero es necesario estudiar la implicación de sus variaciones en la patogénesis y la terapia de la diarrea del viajero. Apenas hemos comenzado a comprender la importancia y el impacto de nuestra microbiota en la salud y la enfermedad, y es que, a pesar de los avances hasta el momento, a día de hoy se desconoce su relación con la diarrea del viajero y el síndrome del intestino irritable post-infeccioso. Así pues, una nueva línea de investigación podría consistir en el estudio de la implicación de posibles modificaciones en la microbiota intestinal en relación con el desarrollo de diarrea del viajero y síndrome del intestino irritable post-infeccioso, con el objetivo de detectar los mecanismos subyacentes para su desarrollo y diseñar nuevas medidas preventivas y terapéuticas. Se han propuesto medidas terapéuticas y preventivas como la suplementación con probióticos y prebióticos, pero sería necesaria la realización de nuevos ensayos clínicos para determinar su eficacia y mecanismo de acción, así como determinar las cepas de probióticos más efectivas. En este contexto, otra línea de investigación que se podría iniciar sería el estudio del impacto de la aplicación del trasplante fecal post viaje como estrategia preventiva o terapéutica para la reconstitución de la microbiota intestinal en pacientes con diarrea del viajero o síndrome de intestino irritable post-infeccioso.

Se propone también que una inflamación de la pared intestinal tras el desarrollo de diarrea del viajero, así como una respuesta inmune persistente secundaria podrían estar asociadas con estas condiciones. Se podría reforzar como nueva línea de investigación si el estudio de una respuesta inmune anormal o persistente pudiera desempeñar un papel en la aparición de síntomas gastrointestinales crónicos.

En resumen, el estudio de la diarrea del viajero y el síndrome de intestino irritable post-infeccioso es un área de investigación activa y en constante evolución. Son necesarios estudios más amplios para contribuir a una mejor comprensión de los factores que influyen en la aparición de esta condición y al desarrollo de estrategias preventivas y terapéuticas más efectivas para mejorar la calidad de vida de las personas durante y al regreso de un viaje internacional.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Leung AKC, Leung AAM, Wong AHC, Hon KL. Travelers' Diarrhea: A Clinical Review. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov.* 2019;13(1):38-48. doi: 10.2174/1872213X13666190514105054. PMID: 31084597; PMCID: PMC6751351.
2. Steffen R. Epidemiology of travellers' diarrhea. *J Travel Med.* 2017 Apr 1;24(suppl_1):S2-S5. doi: 10.1093/jtm/taw072. PMID: 28520996.
3. Leggat PA, Goldsmid JM. Travellers' diarrhoea: health advice for travellers. *Travel Med Infect Dis.* 2004 Feb;2(1):17-22. doi: 10.1016/j.tmaid.2004.01.005. PMID: 17291952.
4. Riddle MS, Connor BA, Beeching NJ, DuPont HL, Hamer DH, Kozarsky P, Libman M, Steffen R, Taylor D, Tribble DR, Vila J, Zanger P, Ericsson CD. Guidelines for the prevention and treatment of travelers' diarrhea: a graded expert panel report. *J Travel Med.* 2017 Apr 1;24(suppl_1):S57-S74. doi: 10.1093/jtm/tax026. PMID: 28521004; PMCID: PMC5731448.
5. Leung AK, Robson WL, Davies HD. Traveler's diarrhea. *Adv Ther.* 2006 Jul-Aug;23(4):519-27. doi: 10.1007/BF02850040. PMID: 17050494.
6. DuPont HL, Ericsson CD, Farthing MJ, et al. Expert review of the evidence base for selftherapy of travelers' diarrhoea. *J Travel Med.* 2009 MayJun;16(3):16171. [PubMed: 19538576]
7. Vila J, Oliveira I, Zboromyrska Y, Gascon J. Diarrea del viajero [Traveller's diarrhoea]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2016 Nov;34(9):579-584. Spanish. doi: 10.1016/j.eimc.2016.04.010. Epub 2016 May 24. PMID: 27234415.



8. Steffen R, Hill DR, DuPont HL. *Traveler's diarrhea: a clinical review.* *JAMA.* 2015 Jan 6;313(1):71-80. doi: 10.1001/jama.2014.17006. PMID: 25562268.
9. Stoney RJ, Han PV, Barnett ED, Wilson ME, Jentes ES, Benoit CM, MacLeod WB, Hamer DH, Chen LH. *Travelers' Diarrhea and Other Gastrointestinal Symptoms Among Boston-Area International Travelers.* *Am J Trop Med Hyg.* 2017 Jun;96(6):1388-1393. doi: 10.4269/ajtmh.16-0447. PMID: 28719282; PMCID: PMC5462577.
10. DuPont HL. *Systematic review: the epidemiology and clinical features of travellers' diarrhoea.* *Aliment Pharmacol Ther.* 2009 Aug;30(3):187-96. doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.04028.x. Epub 2009 Apr 21. PMID: 19392866.
11. Ashkenazi S, Schwartz E, O'Ryan M. *Travelers' Diarrhea in Children: What Have We Learnt?* *Pediatr Infect Dis J.* 2016 Jun;35(6):698-700. doi: 10.1097/INF.0000000000001145. PMID: 26986771.
12. Olson S, Hall A, Riddle MS, Porter CK. *Travelers' diarrhea: update on the incidence, etiology and risk in military and similar populations - 1990-2005 versus 2005-2015, does a decade make a difference?* *Trop Dis Travel Med Vaccines.* 2019 Jan 15;5:1. doi: 10.1186/s40794-018-0077-1. PMID: 30675367; PMCID: PMC6332902.
13. Greenwood Z, Black J, Weld L, O'Brien D, Leder K, Von Sonnenburg F, Pandey P, Schwartz E, Connor BA, Brown G, Freedman DO, Torresi J; GeoSentinel Surveillance Network. *Gastrointestinal infection among international travelers globally.* *J Travel Med.* 2008 Jul-Aug;15(4):221-8. doi: 10.1111/j.1708-8305.2008.00203.x. PMID: 18666921.
14. Ryan ET, Wilson ME, Kain KC. *Illness after international travel.* *N Engl J Med.* 2002 Aug 15;347(7):505-16. doi: 10.1056/NEJMra020118. PMID: 12181406.

15. Hill DR, Beeching NJ. Travelers' diarrhea. *Curr Opin Infect Dis.* 2010 Oct;23(5):481-7. doi: 10.1097/QCO.0b013e32833dfca5. PMID: 20683261.
16. Cartwright RY. Food and waterborne infections associated with package holidays. *J Appl Microbiol.* 2003;94 Suppl:12S-24S. doi: 10.1046/j.1365-2672.94.s1.2.x. PMID: 12675932.
17. Fletcher SM, Maharaj SR, James K. Description of the food safety system in hotels and how it compares with HACCP standards. *J Travel Med.* 2009 Jan-Feb;16(1):35-41. doi: 10.1111/j.1708-8305.2008.00271.x. PMID: 19192126.
18. Jenkins KA, Vaughan GH Jr, Rodriguez LO, Freeland A. Acute Gastroenteritis on Cruise Ships - Maritime Illness Database and Reporting System, United States, 2006-2019. *MMWR Surveill Summ.* 2021 Sep 24;70(6):1-19. doi: 10.15585/mmwr.ss7006a1. PMID: 34555008; PMCID: PMC8480991.
19. Connor BA. Travelers' diarrhea. *CDC Yellow Book 2024. Section 2.* Accessed May 29, 2023. <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2024/preparing/travelers-diarrhea>.
20. Gorbach SL, Edelman R. Traveler's diarrhea: National Institutes of Health Consensus Development Conference. *Rev Infect Dis.* 1986;8:109-10.
21. Wieten RW, Leenstra T, Goorhuis A, van Vugt M, Grobusch MP. Health risks of travelers with medical conditions—a retrospective analysis. *J Travel Med.* 2012;19:104-10.
22. Al-Abri SS, Beeching NJ, Nye FJ. Traveller's diarrhoea. *Lancet Infect Dis.* 2005 Jun;5(6):349-60. doi: 10.1016/S1473-3099(05)70139-0. PMID: 15919621.
23. Pitzurra R, Steffen R, Tschopp A, Mutsch M. Diarrhoea in a large prospective cohort of European travellers to resource-limited destinations. *BMC Infect Dis.* 2010 Aug

- 4;10:231. doi: 10.1186/1471-2334-10-231. PMID: 20684768; PMCID: PMC2924857.
24. Leung AK, Robson WL, Davies HD. Traveler's diarrhea. *Adv Ther.* 2006 Jul-Aug;23(4):519-27. doi: 10.1007/BF02850040. PMID: 17050494.
25. Shah N, DuPont HL, Ramsey DJ. Global etiology of travelers' diarrhea: systematic review from 1973 to the present. *Am J Trop Med Hyg.* 2009 Apr;80(4):609-14. PMID: 19346386.
26. Echeverria P, Jackson LR, Hoge CW, Arness MK, Dunnivant GR, Larsen RR. Diarrhea in U.S. troops deployed to Thailand. *J Clin Microbiol.* 1993 Dec;31(12):3351-2. doi: 10.1128/jcm.31.12.3351-3352.1993. PMID: 8308137; PMCID: PMC266434.
27. Kuschner RA, Trofa AF, Thomas RJ, Hoge CW, Pitarangsi C, Amato S, Olafson RP, Echeverria P, Sadoff JC, Taylor DN. Use of azithromycin for the treatment of *Campylobacter enteritis* in travelers to Thailand, an area where ciprofloxacin resistance is prevalent. *Clin Infect Dis.* 1995 Sep;21(3):536-41. doi: 10.1093/clinids/21.3.536. PMID: 8527539.
28. Tribble DR, Sanders JW, Pang LW, Mason C, Pitarangsi C, Baqar S, Armstrong A, Hshieh P, Fox A, Maley EA, Lebron C, Faix DJ, Lawler JV, Nayak G, Lewis M, Bodhidatta L, Scott DA. Traveler's diarrhea in Thailand: randomized, double-blind trial comparing single-dose and 3-day azithromycin-based regimens with a 3-day levofloxacin regimen. *Clin Infect Dis.* 2007 Feb 1;44(3):338-46. doi: 10.1086/510589. Epub 2006 Dec 28. PMID: 17205438.
29. Paredes-Paredes M, Okhuysen PC, Flores J, Mohamed JA, Padda RS, Gonzalez-Estrada A, Haley CA, Carlin LG, Nair P, DuPont HL. Seasonality of diarrheagenic

- Escherichia coli* pathotypes in the US students acquiring diarrhea in Mexico. *J Travel Med.* 2011 Mar-Apr;18(2):121-5. doi: 10.1111/j.1708-8305.2010.00488.x. Epub 2011 Feb 7. PMID: 21366796; PMCID: PMC3074619.
30. Grimes KA, Mohamed JA, Dupont HL, Padda RS, Jiang ZD, Flores J, Belkind-Gerson J, Martinez-Sandoval FG, Okhuysen PC. PCR-based assay using occult blood detection cards for detection of diarrheagenic *Escherichia coli* in specimens from U.S. travelers to Mexico with acute diarrhea. *J Clin Microbiol.* 2008 Jul;46(7):2227-30. doi: 10.1128/JCM.00073-08. Epub 2008 May 14. PMID: 18480224; PMCID: PMC2446931.
31. Paschke C, Apelt N, Fleischmann E, Perona P, Walentiny C, Löscher T, Herbinger KH. Controlled study on enteropathogens in travellers returning from the tropics with and without diarrhoea. *Clin Microbiol Infect.* 2011 Aug;17(8):1194-200. doi: 10.1111/j.1469-0691.2010.03414.x. Epub 2010 Dec 13. PMID: 21054662.
32. Lääveri T, Vilkmann K, Pakkanen SH, Kirveskari J, Kantele A. A prospective study of travellers' diarrhoea: analysis of pathogen findings by destination in various (sub)tropical regions. *Clin Microbiol Infect.* 2018 Aug;24(8):908.e9-908.e16. doi: 10.1016/j.cmi.2017.10.034. Epub 2017 Nov 10. PMID: 29133155.
33. Lääveri T, Pakkanen SH, Antikainen J, Riutta J, Mero S, Kirveskari J, Kantele A. High number of diarrhoeal co-infections in travellers to Benin, West Africa. *BMC Infect Dis.* 2014 Feb 12;14:81. doi: 10.1186/1471-2334-14-81. PMID: 24521079; PMCID: PMC3928613.
34. Frickmann H, Warnke P, Frey C, Schmidt S, Janke C, Erkens K, Schotte U, Köller T, Maaßen W, Podbielski A, Binder A, Hinz R, Queyriaux B, Wiemer D, Schwarz NG, Hagen RM. Surveillance of Food- and Smear-Transmitted Pathogens in European

- Soldiers with Diarrhea on Deployment in the Tropics: Experience from the European Union Training Mission (EUTM) Mali. Biomed Res Int. 2015;2015:573904. doi: 10.1155/2015/573904. Epub 2015 Oct 11. PMID: 26525953; PMCID: PMC4619819.*
35. Lanata CF, Fischer-Walker CL, Olascoaga AC, Torres CX, Aryee MJ, Black RE; Child Health Epidemiology Reference Group of the World Health Organization and UNICEF. Global causes of diarrheal disease mortality in children <5 years of age: a systematic review. *PLoS One.* 2013 Sep 4;8(9):e72788. doi: 10.1371/journal.pone.0072788. PMID: 24023773; PMCID: PMC3762858.
36. Feng Y, Xiao L. Zoonotic potential and molecular epidemiology of *Giardia* species and giardiasis. *Clin Microbiol Rev.* 2011 Jan;24(1):110-40. doi: 10.1128/CMR.00033-10. PMID: 21233509; PMCID: PMC3021202.
37. Savioli L, Smith H, Thompson A. *Giardia* and *Cryptosporidium* join the 'Neglected Diseases Initiative'. *Trends Parasitol.* 2006 May;22(5):203-8. doi: 10.1016/j.pt.2006.02.015. Epub 2006 Mar 20. PMID: 16545611.
38. Leung AK, Kellner JD, Davies HD. Rotavirus gastroenteritis. *Adv Ther.* 2005 Sep-Oct;22(5):476-87. doi: 10.1007/BF02849868. PMID: 16418157.
39. Camilleri M, Nullens S, Nelsen T. Enteroendocrine and neuronal mechanisms in pathophysiology of acute infectious diarrhea. *Dig Dis Sci.* 2012 Jan;57(1):19-27. doi: 10.1007/s10620-011-1939-9. Epub 2011 Oct 15. PMID: 22001941; PMCID: PMC3809758.
40. Sack DA, Sack RB, Nair GB, Siddique AK. Cholera. *Lancet.* 2004 Jan 17;363(9404):223-33. doi: 10.1016/s0140-6736(03)15328-7. PMID: 14738797.

41. Jensen RT. Overview of chronic diarrhea caused by functional neuroendocrine neoplasms. *Semin Gastrointest Dis.* 1999 Oct;10(4):156-72. PMID: 10548409.
42. Jiang ZD, DuPont HL. Etiology of travellers' diarrhea. *J Travel Med.* 2017 Apr 1;24(suppl_1):S13-S16. doi: 10.1093/jtm/tax003. PMID: 28521001.
43. Mirhoseini A, Amani J, Nazarian S. Review on pathogenicity mechanism of enterotoxigenic *Escherichia coli* and vaccines against it. *Microb Pathog.* 2018 Apr;117:162-169. doi: 10.1016/j.micpath.2018.02.032. Epub 2018 Feb 21. Erratum in: *Microb Pathog.* 2019 Oct;135:103561. PMID: 29474827.41,42].
44. Dunn N, Okafor CN. Travelers Diarrhea. 2022 Jul 4. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan–.* PMID: 29083755.
45. Field M. Intestinal ion transport and the pathophysiology of diarrhea. *J Clin Invest.* 2003 Apr;111(7):931-43. doi: 10.1172/JCI18326. PMID: 12671039; PMCID: PMC152597.
46. Hoque KM, Chakraborty S, Sheikh IA, Woodward OM. New advances in the pathophysiology of intestinal ion transport and barrier function in diarrhea and the impact on therapy. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2012 Jun;10(6):687-99. doi: 10.1586/eri.12.47. PMID: 22734958.
47. Barrett J, Brown M. Travellers' diarrhoea. *BMJ.* 2016 Apr 19;353:i1937. doi: 10.1136/bmj.i1937. PMID: 27094342.
48. LaRocque R, Harris JB. Travelers' diarrhea: Clinical manifestations, diagnosis, and treatment. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/travelers-diarrhea-clinical-manifestations-diagnosis-and-treatment> (Accessed on May 29, 2023).
49. Halligan E, Edgeworth J, Bisnauthsing K, Bible J, Cliff P, Aarons E, Klein J, Patel A, Goldenberg S. Multiplex molecular testing for management of infectious

- gastroenteritis in a hospital setting: a comparative diagnostic and clinical utility study. Clin Microbiol Infect. 2014 Aug;20(8):O460-7. doi: 10.1111/1469-0691.12476. Epub 2014 Jan 10. PMID: 24274687.*
50. Khare R, Espy MJ, Cebelinski E, Boxrud D, Sloan LM, Cunningham SA, Pritt BS, Patel R, Binnicker MJ. Comparative evaluation of two commercial multiplex panels for detection of gastrointestinal pathogens by use of clinical stool specimens. *J Clin Microbiol.* 2014 Oct;52(10):3667-73. doi: 10.1128/JCM.01637-14. Epub 2014 Aug 6. PMID: 25100818; PMCID: PMC4187753.
51. Spina A, Kerr KG, Cormican M, Barbut F, Eigentler A, Zerva L, Tassios P, Popescu GA, Rafila A, Eerola E, Batista J, Maass M, Aschbacher R, Olsen KE, Allerberger F. Spectrum of enteropathogens detected by the FilmArray GI Panel in a multicentre study of community-acquired gastroenteritis. *Clin Microbiol Infect.* 2015 Aug;21(8):719-28. doi: 10.1016/j.cmi.2015.04.007. Epub 2015 Apr 20. PMID: 25908431.
52. Connor BA, Rogova M, Whyte O. Use of a multiplex DNA extraction PCR in the identification of pathogens in travelers' diarrhea. *J Travel Med.* 2018 Jan 1;25(1). doi: 10.1093/jtm/tax087. PMID: 29394385.
53. Dupont HL, Jiang ZD, Belkind-Gerson J, Okhuysen PC, Ericsson CD, Ke S, Huang DB, Dupont MW, Adachi JA, De La Cabada FJ, Taylor DN, Jaini S, Martinez Sandoval F. Treatment of travelers' diarrhea: randomized trial comparing rifaximin, rifaximin plus loperamide, and loperamide alone. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007 Apr;5(4):451-6. doi: 10.1016/j.cgh.2007.02.004. Epub 2007 Mar 26. PMID: 17382603.

54. Lääveri T, Sterne J, Rombo L, Kantele A. Systematic review of loperamide: No proof of antibiotics being superior to loperamide in treatment of mild/moderate travellers' diarrhoea. *Travel Med Infect Dis.* 2016 Jul-Aug;14(4):299-312. doi: 10.1016/j.tmaid.2016.06.006. Epub 2016 Jun 27. PMID: 27363327.
55. Eberlin M, Chen M, Mueck T, Däbritz J. Racecadotril in the treatment of acute diarrhea in children: a systematic, comprehensive review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Pediatr.* 2018 Apr 3;18(1):124. doi: 10.1186/s12887-018-1095-x. PMID: 29614995; PMCID: PMC5883268.
56. Heather CS. Travellers' diarrhoea. *BMJ Clin Evid.* 2015 Apr 30;2015:0901. PMID: 25928418; PMCID: PMC4415508.
57. Kuschner RA, Trofa AF, Thomas RJ, Hoge CW, Pitarangsi C, Amato S, Olafson RP, Echeverria P, Sadoff JC, Taylor DN. Use of azithromycin for the treatment of *Campylobacter enteritis* in travelers to Thailand, an area where ciprofloxacin resistance is prevalent. *Clin Infect Dis.* 1995 Sep;21(3):536-41. doi: 10.1093/clinids/21.3.536. PMID: 8527539.
58. Chang C. Short-course therapy for diarrhea-predominant irritable bowel syndrome: understanding the mechanism, impact on gut microbiota, and safety and tolerability of rifaximin. *Clin Exp Gastroenterol.* 2018 Sep 24;11:335-345. doi: 10.2147/CEG.S167031. PMID: 30288076; PMCID: PMC6160288.
59. Chey WD, Shah ED, DuPont HL. Mechanism of action and therapeutic benefit of rifaximin in patients with irritable bowel syndrome: a narrative review. *Therap Adv Gastroenterol.* 2020 Jan 23;13:1756284819897531. doi: 10.1177/1756284819897531. PMID: 32047534; PMCID: PMC6984424.

60. DuPont HL. *Therapeutic Effects and Mechanisms of Action of Rifaximin in Gastrointestinal Diseases*. *Mayo Clin Proc*. 2015 Aug;90(8):1116-24. doi: 10.1016/j.mayocp.2015.04.016. Epub 2015 Jul 8. PMID: 26162610.
61. Biedermann L, Rogler G. *The intestinal microbiota: its role in health and disease*. *Eur J Pediatr*. 2015 Feb;174(2):151-67. doi: 10.1007/s00431-014-2476-2. Epub 2015 Jan 7. PMID: 25563215.
62. Sender R, Fuchs S, Milo R. *Are We Really Vastly Outnumbered? Revisiting the Ratio of Bacterial to Host Cells in Humans*. *Cell*. 2016 Jan 28;164(3):337-40. doi: 10.1016/j.cell.2016.01.013. PMID: 26824647.
63. Lee YK, Mazmanian SK. *Has the microbiota played a critical role in the evolution of the adaptive immune system?* *Science*. 2010 Dec 24;330(6012):1768-73. doi: 10.1126/science.1195568. PMID: 21205662; PMCID: PMC3159383.
64. Liévin-Le Moal V, Sarrazin-Davila LE, Servin AL. *An experimental study and a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial to evaluate the antisecretory activity of Lactobacillus acidophilus strain LB against nonrotavirus diarrhea*. *Pediatrics*. 2007 Oct;120(4):e795-803. doi: 10.1542/peds.2006-2930. Epub 2007 Sep 3. PMID: 17768180.
65. Mezzasalma V, Manfrini E, Ferri E, Sandionigi A, La Ferla B, Schiano I, Michelotti A, Nobile V, Labra M, Di Gennaro P. *A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial: The Efficacy of Multispecies Probiotic Supplementation in Alleviating Symptoms of Irritable Bowel Syndrome Associated with Constipation*. *Biomed Res Int*. 2016;2016:4740907. doi: 10.1155/2016/4740907. Epub 2016 Aug 9. Erratum in: *Biomed Res Int*. 2019 Apr 9;2019:9042956. PMID: 27595104; PMCID: PMC4993960.

66. McFarland LV. *Meta-analysis of probiotics for the prevention of traveler's diarrhea. Travel Med Infect Dis.* 2007 Mar;5(2):97-105. doi: 10.1016/j.tmaid.2005.10.003. Epub 2005 Dec 5. PMID: 17298915.
67. Dou Y, Yu X, Luo Y, Chen B, Ma D, Zhu J. *Effect of Fructooligosaccharides Supplementation on the Gut Microbiota in Human: A Systematic Review and Meta-Analysis. Nutrients.* 2022 Aug 12;14(16):3298. doi: 10.3390/nu14163298. PMID: 36014803; PMCID: PMC9413759.
68. Meyer D, Stasse-Wolthuis M. *The bifidogenic effect of inulin and oligofructose and its consequences for gut health. Eur J Clin Nutr.* 2009 Nov;63(11):1277-89. doi: 10.1038/ejcn.2009.64. Epub 2009 Aug 19. PMID: 19690573.
69. Szajewska H, Skórka A, Ruszczyński M, Gieruszczak-Bialek D. *Meta-analysis: Lactobacillus GG for treating acute gastroenteritis in children--updated analysis of randomised controlled trials. Aliment Pharmacol Ther.* 2013 Sep;38(5):467-76. doi: 10.1111/apt.12403. Epub 2013 Jul 10. PMID: 23841880.
70. Mokomane M, Kasvosve I, de Melo E, Pernica JM, Goldfarb DM. *The global problem of childhood diarrhoeal diseases: emerging strategies in prevention and management. Ther Adv Infect Dis.* 2018 Jan;5(1):29-43. doi: 10.1177/2049936117744429. Epub 2017 Dec 7. PMID: 29344358; PMCID: PMC5761924.
71. Alajbegovic S, Sanders JW, Atherly DE, Riddle MS. *Effectiveness of rifaximin and fluoroquinolones in preventing travelers' diarrhea (TD): a systematic review and meta-analysis. Syst Rev.* 2012 Aug 28;1:39. doi: 10.1186/2046-4053-1-39. PMID: 22929178; PMCID: PMC3441921.

72. Senderovich H, Vierhout M. *Is There a Role for Bismuth in Diarrhea Management?* *Rambam Maimonides Med J.* 2021 Jan 19;12(1):e0002. doi: 10.5041/RMMJ.10422. PMID: 33064636; PMCID: PMC7835118.
73. Flores J, Dupont HL, Jiang ZD, Okhuysen PC, Melendez-Romero JH, Gonzalez-Estrada A, Carrillo I, Paredes M. *A randomized, double-blind, pilot study of rifaximin 550 mg versus placebo in the prevention of travelers' diarrhea in Mexico during the dry season.* *J Travel Med.* 2011 Sep-Oct;18(5):333-6. doi: 10.1111/j.1708-8305.2011.00549.x. Epub 2011 Aug 1. PMID: 21896097.
74. Martinez-Sandoval F, Ericsson CD, Jiang ZD, Okhuysen PC, Romero JH, Hernandez N, Forbes WP, Shaw A, Bortey E, DuPont HL. *Prevention of travelers' diarrhea with rifaximin in US travelers to Mexico.* *J Travel Med.* 2010 Mar-Apr;17(2):111-7. doi: 10.1111/j.1708-8305.2009.00385.x. PMID: 20412178.
75. Armstrong AW, Ulukan S, Weiner M, Mostafa M, Shaheen H, Nakhla I, Tribble DR, Riddle MS. *A randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating the efficacy and safety of rifaximin for the prevention of travelers' diarrhea in US military personnel deployed to Incirlik Air Base, Incirlik, Turkey.* *J Travel Med.* 2010 Nov-Dec;17(6):392-4. doi: 10.1111/j.1708-8305.2010.00462.x. PMID: 21050319.
76. DuPont HL, Jiang ZD, Okhuysen PC, Ericsson CD, de la Cabada FJ, Ke S, DuPont MW, Martinez-Sandoval F. *A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of rifaximin to prevent travelers' diarrhea.* *Ann Intern Med.* 2005 May 17;142(10):805-12. doi: 10.7326/0003-4819-142-10-200505170-00005. Erratum in: *Ann Intern Med.* 2005 Aug 2;143(3):239. PMID: 15897530.

77. Ashurst JV, Truong J, Woodbury B. *Salmonella Typhi*. 2022 Aug 8. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 30085544.
78. Jelinek T, Kollaritsch H. Vaccination with Dukoral against travelers' diarrhea (ETEC) and cholera. *Expert Rev Vaccines*. 2008 Jul;7(5):561-7. doi: 10.1586/14760584.7.5.561. PMID: 18564011.
79. Cabrera A, Lepage JE, Sullivan KM, Seed SM. Vaxchora: A Single-Dose Oral Cholera Vaccine. *Ann Pharmacother*. 2017 Jul;51(7):584-589. doi: 10.1177/1060028017698162. Epub 2017 Mar 8. PMID: 28622736.
80. Goldsmid JM, Leggat PA. The returned traveller with diarrhoea. *Aust Fam Physician*. 2007 May;36(5):322-7. PMID: 17492065.
81. Farthing MJ. Oral rehydration: an evolving solution. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002 May-Jun;34 Suppl 1:S64-7. doi: 10.1097/00005176-200205001-00016. PMID: 12082393.
82. Hunt JB, Carnaby S, Farthing MJ. Assessment of water and solute absorption from experimental hypotonic and established oral rehydration solutions in secreting rat intestine. *Aliment Pharmacol Ther*. 1991 Jun;5(3):273-81. doi: 10.1111/j.1365-2036.1991.tb00028.x. PMID: 1888826.
83. el-Mougi M, Hendawi A, Koura H, Hegazi E, Fontaine O, Pierce NF. Efficacy of standard glucose-based and reduced-osmolarity maltodextrin-based oral rehydration solutions: effect of sugar malabsorption. *Bull World Health Organ*. 1996;74(5):471-7. PMID: 9002327; PMCID: PMC2486870.

84. Mera V, López T, Serralta J. *Take traveller's diarrhoea to heart. Travel Med Infect Dis.* 2007 May;5(3):202-3. doi: 10.1016/j.tmaid.2006.11.001. Epub 2007 Jan 10. PMID: 17448951.
85. Wagner A, Wiedermann U. *Travellers' diarrhoea - pros and cons of different prophylactic measures. Wien Klin Wochenschr.* 2009 Oct;121 Suppl 3:13-8. doi: 10.1007/s00508-009-1228-1. PMID: 19915810.
86. Robson WL, Leung AK. *The hemolytic-uremic syndrome and Escherichia coli O157:H7 infection. Ann Intern Med.* 1993 Aug 1;119(3):249-50. doi: 10.7326/0003-4819-119-3-199308010-00025. PMID: 8323100.
87. Mearin F, Balboa A. *Trastornos funcionales digestivos post-infecciosos: del episodio agudo a la molestia crónica. Gastroenterología y Hepatología.* 2011;34(6):415-421.
88. Connor BA. *Sequelae of traveler's diarrhea: focus on postinfectious irritable bowel syndrome. Clin Infect Dis.* 2005 Dec 1;41 Suppl 8:S577-86. doi: 10.1086/432956. PMID: 16267722.
89. Hanevik K, Wensaas KA, Rortveit G, Eide GE, Mørch K, Langeland N. *Irritable bowel syndrome and chronic fatigue 6 years after giardia infection: a controlled prospective cohort study. Clin Infect Dis.* 2014 Nov 15;59(10):1394-400. doi: 10.1093/cid/ciu629. Epub 2014 Aug 12. PMID: 25115874; PMCID: PMC4207419.
90. Soyuturk M, Akpınar H, Gurler O, Pozio E, Sari I, Akar S, Akarsu M, Birlik M, Onen F, Akkoc N. *Irritable bowel syndrome in persons who acquired trichinellosis. Am J Gastroenterol.* 2007 May;102(5):1064-9. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01084.x. Epub 2007 Feb 21. PMID: 17313500.
91. Kuenzli E, Juergensen D, Kling K, Jaeger VK, DeCrom S, Steffen R, Widmer AF, Battegay M, Hatz C, Neumayr A. *Previous exposure in a high-risk area for travellers'*

- diarrhoea within the past year is associated with a significant protective effect for travellers' diarrhoea: a prospective observational cohort study in travellers to South Asia. J Travel Med. 2017 Sep 1;24(5). doi: 10.1093/jtm/tax056. PMID: 28931148.*
92. Lääveri T, Antikainen J, Pakkanen SH, Kirveskari J, Kantele A. *Prospective study of pathogens in asymptomatic travellers and those with diarrhoea: aetiological agents revisited. Clin Microbiol Infect. 2016 Jun;22(6):535-41. doi: 10.1016/j.cmi.2016.02.011. Epub 2016 Mar 9. PMID: 26970046.*
93. Shah N, DuPont HL, Ramsey DJ. *Global etiology of travelers' diarrhea: systematic review from 1973 to the present. Am J Trop Med Hyg. 2009 Apr;80(4):609-14. PMID: 19346386.*
94. Hanevik K, Hausken T, Morken MH, Strand EA, Mørch K, Coll P, Helgeland L, Langeland N. *Persisting symptoms and duodenal inflammation related to Giardia duodenalis infection. J Infect. 2007 Dec;55(6):524-30. doi: 10.1016/j.jinf.2007.09.004. Epub 2007 Oct 26. PMID: 17964658.*
95. Swaminathan A, Torresi J, Schlagenhauf P, et al. *A global study of pathogens and host risk factors associated with infectious gastrointestinal disease in returned international travellers. J Infect 2009;59:19-27.*
96. Bartelt LA, Sartor RB. *Advances in understanding Giardia: determinants and mechanisms of chronic sequelae. F1000Prime Rep. 2015 May 26;7:62. doi: 10.12703/P7-62. PMID: 26097735; PMCID: PMC4447054.*
97. Einarsson E, Ma'ayeh S, Svärd SG. *An up-date on Giardia and giardiasis. Curr Opin Microbiol. 2016 Dec;34:47-52. doi: 10.1016/j.mib.2016.07.019. Epub 2016 Aug 6. PMID: 27501461.*

98. Gefen-Halevi S, Biber A, Gazit Z, Amit S, Belausov N, Keller N, Smollan G, Schwartz E. *Persistent abdominal symptoms in returning travellers: clinical and molecular findings.* *J Travel Med.* 2022 Jul 14;29(4):taac011. doi: 10.1093/jtm/taac011. PMID: 35134178.
99. Tan EM, St Sauver JL, Sia IG. *Impact of pre-travel consultation on clinical management and outcomes of travelers' diarrhea: a retrospective cohort study.* *Trop Dis Travel Med Vaccines.* 2018 Dec 4;4:16. doi: 10.1186/s40794-018-0076-2. PMID: 30534413; PMCID: PMC6280521.
100. Bourque DL, Neumayr A, Libman M, Chen LH. *Treatment strategies for nitroimidazole-refractory giardiasis: a systematic review.* *J Travel Med.* 2022 Jan 17;29(1):taab120. doi: 10.1093/jtm/taab120. PMID: 34350966.
101. Delaye C, Suarez F, Aguilar C, Guerin C, Batista R, Chasport C, Paugam A, Zerbit J. *Access and use of quinacrine (mepacrine) in the treatment of resistant giardiasis.* *Infect Dis Now.* 2021 Nov;51(8):682-684. doi: 10.1016/j.idnow.2021.03.006. Epub 2021 Mar 24. PMID: 33774205.
102. Schwille-Kiuntke J, Mazurak N, Enck P. *Systematic review with meta-analysis: post-infectious irritable bowel syndrome after travellers' diarrhoea.* *Aliment Pharmacol Ther.* 2015 Jun;41(11):1029-37. doi: 10.1111/apt.13199. Epub 2015 Apr 13. PMID: 25871571.
103. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC. *Functional bowel disorders.* *Gastroenterology.* 2006 Apr;130(5):1480-91. doi: 10.1053/j.gastro.2005.11.061. Erratum in: *Gastroenterology.* 2006 Aug;131(2):688. PMID: 16678561.

104. Mearin F, Lacy BE, Chang L, Chey WD, Lembo AJ, Simren M, Spiller R. *Bowel Disorders. Gastroenterology. 2016 Feb 18*:S0016-5085(16)00222-5. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.031. Epub ahead of print. PMID: 27144627.
105. Breen-Lyles M, Decuir M, Byale A, Smith K, Grover M. *Impact of Rome IV criteria on the prevalence of post-infection irritable bowel syndrome. Neurogastroenterol Motil. 2023 May*;35(5):e14532. doi: 10.1111/nmo.14532. Epub 2023 Jan 12. PMID: 36633303.
106. Sperber AD. *Epidemiology and Burden of Irritable Bowel Syndrome: An International Perspective. Gastroenterol Clin North Am. 2021 Sep*;50(3):489-503. doi: 10.1016/j.gtc.2021.04.001. PMID: 34304784.
107. Litleskare S, Wensaas KA, Eide GE, Hanevik K, Kahrs GE, Langeland N, Rortveit G. *Perceived food intolerance and irritable bowel syndrome in a population 3 years after a giardiasis-outbreak: a historical cohort study. BMC Gastroenterol. 2015 Nov 19*;15:164. doi: 10.1186/s12876-015-0393-0. PMID: 26585714; PMCID: PMC4653841.
108. Marshall JK, Thabane M, Garg AX, Clark WF, Salvadori M, Collins SM; Walkerton Health Study Investigators. *Incidence and epidemiology of irritable bowel syndrome after a large waterborne outbreak of bacterial dysentery. Gastroenterology. 2006 Aug*;131(2):445-50; quiz 660. doi: 10.1053/j.gastro.2006.05.053. PMID: 16890598.
109. Mearin F, Pérez-Oliveras M, Perelló A, Vinyet J, Ibañez A, Coderch J, Perona M. *Dyspepsia and irritable bowel syndrome after a Salmonella gastroenteritis outbreak: one-year follow-up cohort study. Gastroenterology. 2005 Jul*;129(1):98-104. doi: 10.1053/j.gastro.2005.04.012. PMID: 16012939.

110. Wensaas KA, Langeland N, Hanevik K, Mørch K, Eide GE, Rortveit G. *Irritable bowel syndrome and chronic fatigue 3 years after acute giardiasis: historic cohort study.* *Gut.* 2012 Feb;61(2):214-9. doi: 10.1136/gutjnl-2011-300220. Epub 2011 Sep 12. PMID: 21911849
111. Zanini B, Ricci C, Bandera F, Caselani F, Magni A, Laronga AM, Lanzini A; *San Felice del Benaco Study Investigators.* *Incidence of post-infectious irritable bowel syndrome and functional intestinal disorders following a water-borne viral gastroenteritis outbreak.* *Am J Gastroenterol.* 2012 Jun;107(6):891-9. doi: 10.1038/ajg.2012.102. Epub 2012 Apr 24. PMID: 22525306.
112. Jennings MC, Tilley DH, Ballard SB, et al. *Case-case analysis using 7 years of travelers' diarrhea surveillance data: preventive and travel medicine applications in Cusco, Peru.* *Am J Trop Med Hyg.* 2017; 96(5): 1097- 1106
113. Ross A, Olds G, Cripps A, et al. *Enteropathogens and Chronic Illness in Returning Travelers.* *New England Journal of Medicine.* 2013;368(19):1817-1825
114. Mintz E. *A riddle wrapped in a mystery inside an enigma: Brainerd diarrhoea turns 20.* *Lancet.* 2003 Dec 20;362(9401):2037-8. doi: 10.1016/S0140-6736(03)15148-3. PMID: 14697800.
115. Kaiser L, Surawicz CM. *Infectious causes of chronic diarrhoea.* *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2012 Oct;26(5):563-71. doi: 10.1016/j.bpg.2012.11.001. PMID: 23384802.
116. Brar HS, Aloysius MM, Shah NJ. *Tropical Sprue.* 2023 Jan 30. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan–. PMID: 33620819.*

117. Thabane M, Kottachchi DT, Marshall JK. Systematic review and meta-analysis: The incidence and prognosis of post-infectious irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007 Aug 15;26(4):535-44. doi: 10.1111/j.1365-2036.2007.03399.x. PMID: 17661757.
118. Sekirov I, Russell SL, Antunes LC, Finlay BB. Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev.* 2010 Jul;90(3):859-904. doi: 10.1152/physrev.00045.2009. PMID: 20664075.
119. Belkaid Y, Hand TW. Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell.* 2014 Mar 27;157(1):121-41. doi: 10.1016/j.cell.2014.03.011. PMID: 24679531; PMCID: PMC4056765.
120. David LA, Maurice CF, Carmody RN, Gootenberg DB, Button JE, Wolfe BE, Ling AV, Devlin AS, Varma Y, Fischbach MA, Biddinger SB, Dutton RJ, Turnbaugh PJ. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature.* 2014 Jan 23;505(7484):559-63. doi: 10.1038/nature12820. Epub 2013 Dec 11. PMID: 24336217; PMCID: PMC3957428.
121. Khanna S, Tosh PK. A clinician's primer on the role of the microbiome in human health and disease. *Mayo Clin Proc.* 2014 Jan;89(1):107-14. doi: 10.1016/j.mayocp.2013.10.011. PMID: 24388028.
122. David LA, et al. Host lifestyle affects human microbiota on daily timescales. *Genome Biol.* 2014 Jul 16;15(7):R89. doi: 10.1186/gb-2014-15-7-r89. PMID: 25027945.
123. Youmans BP, Ajami NJ, Jiang ZD, Campbell F, Wadsworth WD, Petrosino JF, DuPont HL, Highlander SK. Characterization of the human gut microbiome

- during travelers' diarrhea. *Gut Microbes*. 2015;6(2):110-9. doi: 10.1080/19490976.2015.1019693. PMID: 25695334; PMCID: PMC4615231.
124. Butler, D, McLoughlin, R, Flaherty, GT. Travel-related gastrointestinal diseases: Assessment and management. *Public Health Chall*. 2022; 1:e30. <https://doi.org/10.1002/puh2.30>.
125. Schwartz E, Connor BA. Persistent abdominal symptoms: a persistently neglected topic in travel medicine. *J Travel Med*. 2022 Jul 14;29(4):taac016. doi: 10.1093/jtm/taac016. PMID: 35294014
126. Maier N, Riddle MS, Gutiérrez R, Fraser JA, Connor P, Tribble DR, Porter CK. A disease severity scale for the evaluation of vaccine and other preventive or therapeutic interventions for travellers' diarrhoea. *J Travel Med*. 2022 Jan 17;29(1):taab139. doi: 10.1093/jtm/taab139. PMID: 34490456; PMCID: PMC8763125
127. Sadeghi A, Biglari M, Nasser Moghaddam S. Post-infectious Irritable Bowel Syndrome: A Narrative Review. *Middle East J Dig Dis*. 2019 Apr;11(2):69-75. doi: 10.15171/mejdd.2019.130. Epub 2019 Mar 25. PMID: 31380002; PMCID: PMC6663289.
128. Thabane M, Simunovic M, Akhtar-Danesh N, Marshall JK. Development and validation of a risk score for post-infectious irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2009; 104: 2267-74
129. Kain D, Findlater A, Lightfoot D, Maxim T, Kraemer MUG, Brady OJ, Watts A, Khan K, Bogoch II. Factors Affecting Pre-Travel Health Seeking Behaviour and Adherence to Pre-Travel Health Advice: A Systematic Review. *J Travel Med*. 2019 Sep 2;26(6):taz059. doi: 10.1093/jtm/taz059. PMID: 31407776.

130. *Paré P, Gray J, Lam S, et al. Health-related quality of life, work productivity, and health care resource utilization of subjects with irritable bowel syndrome: baseline results from LOGIC (Longitudinal Outcomes Study of Gastrointestinal Symptoms in Canada), a naturalistic study. Clin Ther. 2006; 28: 1726-35*

