



Enfermedades infecciosas tropicales y tracto gastrointestinal

PARASITOSIS AUTÓCTONAS *pág. 53*

INMIGRACIÓN Y PARASITOSIS *pág. 60*

DIAGNÓSTICO DE LAS PARASITOSIS *pág. 66*

Puntos clave

La diarrea del viajero (DV) es el problema de salud más frecuente en viajeros durante su estancia en países de renta baja, y uno de los primeros motivos de consulta después de regresar.

La DV es un cuadro habitualmente agudo y autolimitado, causado en más del 80% de los casos por bacterias y que puede requerir, en función de la gravedad, tratamiento antimicrobiano (quinolonas o macrólidos).

En el 3-10% de los pacientes la sintomatología dura más de 14 días, y origina la diarrea persistente (DP) del viajero.

La DP del viajero puede deberse a causas infecciosas (fundamentalmente parasitarias) o no infecciosas (síndromes postinfecciosos y enfermedades digestivas previas o concomitantes), lo cual obliga a ampliar el proceso diagnóstico.

El síndrome de intestino irritable postinfeccioso es una alteración de la motilidad y/o la secreción, sin datos de organicidad y de pronóstico benigno, aunque puede durar meses o años.

Diarrea del viajero

ELÍAS CAÑAS GARCÍA-OTERO Y JUAN LUIS HARO GONZÁLEZ

Consulta de Salud Internacional. Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla. España.

La diarrea del viajero (DV) es un problema de salud frecuente en viajeros a países de renta baja, con una incidencia del 20-60%^{1,2}. Se define como la presencia de 3 o más deposiciones en 24 h, acompañada de uno o varios de los síntomas siguientes: fiebre, náuseas, vómitos, tenesmo o dolor abdominal. Si las deposiciones se acompañan de sangre, se denomina disentería, lo que habitualmente indica infección por gérmenes con capacidad invasiva. La DV es un cuadro generalmente agudo y autolimitado, con una duración media de 3-5 días, pero en un 3-10% de los ca-

sos se prolonga por más de 14 días, originando la diarrea persistente (DP) del viajero, y en el 3% de los casos puede persistir más de 30 días³.

Etiología

La etiología de la DV varía según el área de procedencia del viajero (tabla 1)⁴. Más del 80% de los casos tiene un origen bacteriano, y es *Escherichia coli* la causa más frecuente. De las 5 variedades de *E. coli* capaces de producir

Tabla 1. Distribución regional de los patógenos causantes de diarrea del viajero

Microorganismo	Asia (%)	América Latina (%)	África (%)
Bacterias			
<i>Escherichia coli</i> enterotoxigénica	6-37	17-70	8-42
Otras variedades de <i>E. coli</i>	3-4	7-22	2-9
<i>Campylobacter jejuni</i>	9-39	1-5	1-28
<i>Salmonella</i> spp.	1-33	1-16	4-25
<i>Shigella</i> spp.	0-17	2-30	0-9
<i>Plesiomonas shigelloides</i>	3-13	0-6	0-36
Virus			
Rotavirus	1-8	0-6	0-36
Parásitos			
<i>Entamoeba histolytica</i>	5-11	< 1	2-9
<i>Giardia lamblia</i>	1-12	1-2	0-1
<i>Cryptosporidium parvum</i>	1-5	< 1	2
<i>Cyclospora cayetanensis</i>	1-5	< 1	< 1
Sin aislamiento	10-56	24-62	15-53

Tomada de Al-Abri et al⁴.

Lectura rápida



La diarrea del viajero (DV) se define por la presencia de 3 o más deposiciones en 24 h, acompañada o no de otros síntomas, y la disentería, por la presencia de sangre en las heces.

Habitualmente, es un cuadro agudo y autolimitado, causado en más del 80% de los casos por bacterias, de las que *Escherichia coli* enterotoxigénica es la más frecuente. En viajeros procedentes del sudeste asiático y de la India, es frecuente la presencia de *Campylobacter* spp., con una resistencia creciente a las quinolonas.

Hasta en el 40-60% de las DV agudas no se alcanza un diagnóstico etiológico.

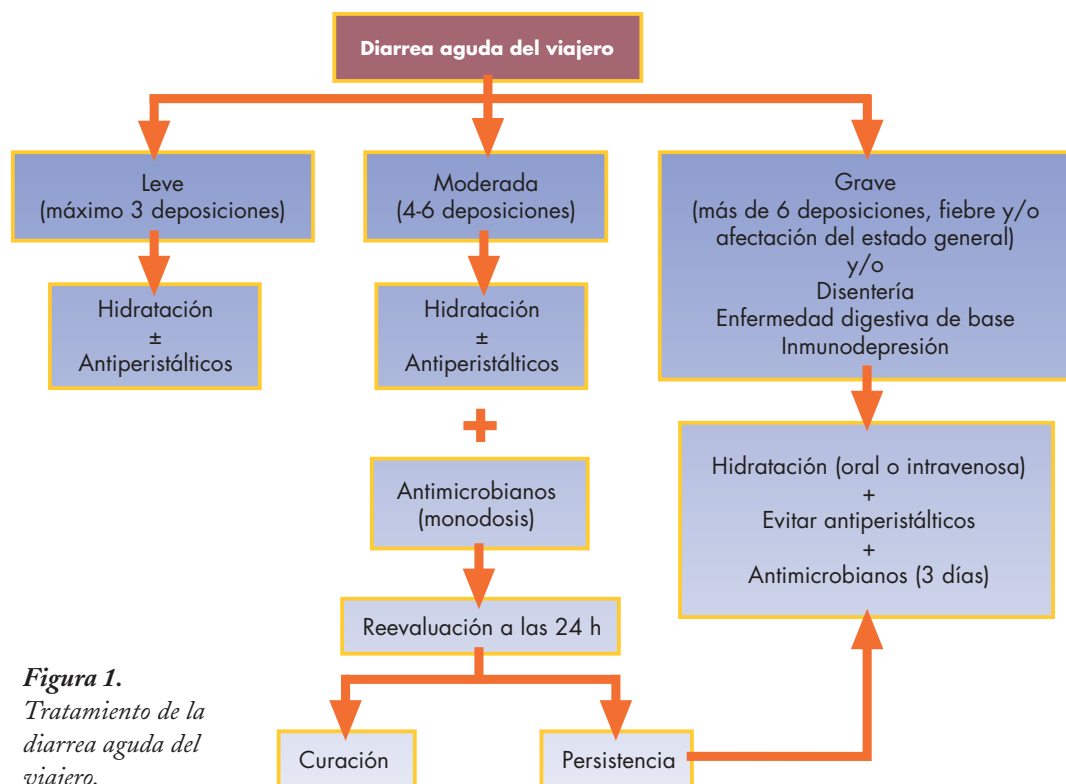


Figura 1.
 Tratamiento de la
 diarrea aguda del
 viajero.

enfermedad intestinal, la enterotoxigénica (ECET), con un tercio de los casos², es la más frecuente, mientras que la enteroagregativa (ECEA) tiene una importancia creciente⁵. En frecuencia les siguen *Salmonella* spp., *Campylobacter* spp. (especialmente en viajeros procedentes del Sudeste Asiático y la India) y *Shigella* spp., *Aeromonas* spp., *Plesiomonas shigelloides* y *Vibrio parahaemolyticus*. Un 5-10% están causadas por virus, con brotes epidémicos recientes por norovirus en cruceros⁶; por el contrario, los parásitos se asocian con mayor frecuencia a DP. La fisiopatología de la DV se revisa en un artículo recomendado reciente⁷.

El 90% de los casos de DV ocurre en las primeras 2 semanas⁸. Los pacientes con inmunodeficiencia (infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, tratamiento con corticoides o inmunodepresores, hipogammaglobulinemia, etc.) o con enfermedades digestivas de base (aclorhidria, enfermedad inflamatoria intestinal, etc.) representan un grupo de riesgo y gravedad especiales. La gravedad de la DV se establece en función del número de deposiciones, el grado de deshidratación y la presencia de fiebre y/o disentería. Aunque la DV es un cuadro fácilmente reconocible, no se debe olvidar que puede ser la forma de presentación de infecciones sistémicas graves como la malaria, entidad a tener en cuenta en pacientes que hayan visitado zonas endémicas.

En el 40-60% de los casos no se alcanza un diagnóstico etiológico, al ser un cuadro habitualmente autolimitado. El método de diag-

nóstico más utilizado es el coprocultivo, aunque determinadas etiologías requieren medios (*Campylobacter* spp., *Vibrio* spp. y *Yersinia* spp.) o técnicas microbiológicas especiales, como la reacción en cadena de la polimerasa para ECEA⁹.

Prevención

El agua y los alimentos contaminados son las principales vías de adquisición de los patógenos causantes de la DV. Las medidas preventivas se pueden agrupar en 4 grandes apartados: a) recomendaciones higiénico-dietéticas; b) inmunizaciones; c) fármacos no antibióticos, y d) profilaxis antimicrobiana.

Respecto a las primeras, se debe aconsejar al viajero evitar el consumo de agua no embotellada, hielo, verduras crudas, frutas no peladas y alimentos poco cocinados, aunque la efectividad de estas recomendaciones, en la práctica, está limitada por la dificultad de la adherencia y la falta de control sanitario de alimentos y manipuladores¹⁰. En la actualidad no hay vacunas frente a los principales gérmenes causantes de DV; no obstante, la vacuna oral inactivada del cólera puede conferir una protección transitoria gracias a la neutralización de la toxina termolábil de ECET¹¹, aunque el grado de efectividad en viajeros es variable¹². Se han empleado diversos fármacos no antibióticos para prevenir la DV. Los probióticos pueden ser efectivos¹³, aunque en la actualidad no hay una recomendación clara

sobre su uso, y el subsalicilato de bismuto, aunque ha demostrado su efectividad¹⁴ en relación con su actividad antimicrobiana y sus propiedades antisecretoras y antiinflamatorias, sus efectos adversos (tinción de negro de la lengua y de las heces, nefrotoxicidad), la interacción con otros medicamentos y la falta de comercialización en España limitan su uso.

De los antimicrobianos utilizados para la prevención de la DV, las quinolonas son probablemente la mejor opción en la actualidad, debido a la amplia distribución de resistencias de los principales enteropatógenos a los otros grupos (doxiciclina, cotrimoxazol). No obstante, el riesgo de desarrollo de resistencias, su contraindicación en niños y embarazadas y sus efectos adversos potenciales limitan su recomendación a grupos seleccionados de viajeros (tabla 2), siempre con una duración menor de 3 semanas y en dosis única diaria, comenzando el día de llegada al área de riesgo y hasta 1-2 días después de abandonarla. La rifaximina, un derivado sintético y no absorbible de la rifamicina, se ha demostrado eficaz en la prevención de la DV en áreas donde ECET es la etiología predominante, como México¹⁵, pero

Tabla 2. Situaciones en las que estaría indicada la profilaxis antibiótica de la diarrea del viajero

Pacientes inmunodeprimidos

Pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal

Pacientes con aclorhidria, gastrectomizados o en tratamiento con inhibidores de la bomba de protones

Pacientes con diabetes mellitus dependiente de la insulina

Pacientes en tratamiento con diuréticos (por elevado riesgo de deshidratación)

Viajeros seleccionados de corta estancia (políticos, diplomáticos, ejecutivos, deportistas de elite, etc.)

queda por demostrar su eficacia en otros destinos geográficos. En la tabla 3 se muestra la posología y los efectos adversos de los antimicrobianos utilizados para la profilaxis de la DV.

Tratamiento y autotratamiento

El tratamiento de la DV depende de su gravedad (fig. 1), por lo que el pilar básico es una rehidratación adecuada por vía oral (mediante fórmulas con cloruro sódico y glucosa o azúcares más complejos) o parenteral. Una alternativa a la quimioprofilaxis universal de la DV es instruir a los viajeros en el autotratamiento temprano de la DV, basado en la identificación de síntomas, la combinación de rehidratación oral y antiperistálticos (y en casos seleccionados, antimicrobianos), así como la necesidad de consultar con un médico en caso de no mejorar. Los antiperistálticos, cuyo fármaco más utilizado es la loperamida, pueden utilizarse siempre que no haya fiebre ni productos patológicos en las heces¹⁶, y nunca durante más de 48 h seguidas. Respecto a los antimicrobianos, su uso debe restringirse a los casos moderados y graves (más de 4-6 deposiciones diarias y/o fiebre o disentería, o en personas con enfermedades que predispongan a un curso más grave), por lo que las quinolonas de segunda generación (ciprofloxacino) son las más recomendadas. En niños menores de 9 años y en embarazadas (en los que las quinolonas están contraindicadas), así como en viajeros procedentes del sudeste asiático y la India (por la frecuencia de cepas de *Campylobacter* spp. resistentes) los macrólidos (azitromicina) son de elección. La tendencia actual es a acortar la duración del tratamiento: una única dosis puede ser suficiente en los casos moderados, y se puede prolongar hasta 3 días si persisten síntomas o hay criterios de diarrea grave¹⁶. Recientemente se ha comprobado que la rifaximina tiene efectividad comparable a la de ciprofloxa-

Lectura rápida



Los pacientes con enfermedad intestinal de base y/o inmunodepresión tienen un mayor riesgo de desarrollar DV, que cursa con más gravedad.

La prevención se basa en evitar la ingestión de agua y alimentos potencialmente contaminados, lo cual no siempre es fácil. No hay vacunas de uso generalizado y la quimioprofilaxis debe reservarse para situaciones y viajeros seleccionados.

El tratamiento se basa en una adecuada rehidratación. En los casos moderados-graves de DV está indicada la administración de antibióticos. Las quinolonas son los fármacos de elección, salvo en niños, embarazadas y viajeros procedentes del sudeste asiático y el subcontinente indio, donde deben utilizarse macrólidos.



Tabla 3. Antimicrobianos recomendados para la profilaxis de la diarrea del viajero

Fármaco	Posología recomendada	Efectos adversos
Fluoroquinolonas		Molestias digestivas
Norfloxacino	400 mg p.o./24 h	Toxicidad del SNC
Ciprofloxacino	500 mg p.o./24 h	Erupción cutánea (infrecuente). Contraindicada en embarazadas y niños < 9 años
Rifaximina	200 mg p.o./12 h	Molestias digestivas, cefalea

p.o.: vía oral; SNC: sistema nervioso central.

Lectura rápida



En el 3-10% de los pacientes la diarrea dura más de 14 días, lo que origina la denominada diarrea persistente del viajero. Esta entidad puede tener una etiología infecciosa (principalmente parasitaria) o no infecciosa (síndromes postinfecciosos y enfermedades digestivas previas o concomitantes), por lo que es necesario indagar sobre síntomas digestivos previos al viaje y ampliar el abanico diagnóstico.

El síndrome de intestino irritable postinfeccioso es una alteración persistente de la motilidad y/o la secreción digestivas, sin datos de organicidad, desencadenado por una infección intestinal previa. Se trata de una entidad benigna, con tendencia a la mejoría progresiva sin tratamiento específico, aunque ocasionalmente puede durar meses o años.

cino en el tratamiento de la DV no disintérica por ECET¹⁷. En la tabla 4 se muestra la posología y los principales efectos adversos de los fármacos habitualmente recomendados para el autotratamiento de la DV.

Diarrea persistente del viajero

La DP es un motivo de morbilidad y de consulta frecuente en los viajeros¹⁸ y un reto diagnóstico por la gran variedad de causas, infecciosas o no. Desde el punto de vista práctico, pueden considerarse 3 grandes grupos: *a*) infección persistente o recurrente; *b*) síndromes postinfecciosos, y *c*) una enfermedad digestiva crónica previa o concomitante no conocida.

En el primer grupo destacan las parasitosis, aunque ocasionalmente la DP puede deberse a bacterias (las previamente mencionadas además de *Clostridium difficile*). La etiología parasitaria más frecuente es *Giardia lamblia*, cuyo espectro clínico es muy amplio (desde la excreción fecal asintomática de quistes hasta una diarrea crónica grave con malabsorción y pérdida de peso). Otros protozoos implicados son *Entamoeba histolytica*, *Isoospora belli*, *Dientamoeba fragilis*, *Cryptosporidium parvum*, *Cyclospora cayentanensis* y diferentes especies de microsporidias. Por el contrario, algunos helmintos (*Trichuris trichura*, *Strongyloides stercoralis*, *Capillaria philippinensis*, *Schistosoma mansoni*) pueden

originar DP en expatriados e inmigrantes. Aún así, las causas infecciosas de DP suponen menos del 40% de los diagnósticos¹⁹.

Los síndromes postinfecciosos son un grupo heterogéneo de alteraciones funcionales persistentes de la motilidad y/o la secreción intestinal, desencadenados por una infección previa. La intolerancia transitoria a la lactosa es el más frecuente, y habitualmente una dieta exenta de lactosa durante 3-5 días es curativa. El síndrome de intestino irritable (SII) postinfeccioso es un tipo especial de SII²⁰, frecuente en la población general (donde podría representar el 6-30% de todos los casos de SII³), aunque su frecuencia en viajeros es poco conocida²¹⁻²³. El uso de criterios estandarizados (Roma III) y la ausencia de signos de organicidad generalmente permiten establecer el diagnóstico y evitar exploraciones innecesarias. Otras entidades a considerar son el sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado y el esprue tropical²⁴, indistinguible morfológicamente de la enfermedad celíaca del adulto con respuesta a tetraciclinas asociada a ácido fólico. Finalmente, una adecuada historia clínica sobre síntomas digestivos previos al viaje puede orientar hacia enfermedades digestivas previas o concomitantes como causa de DP: enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad celíaca, hipolactasia primaria, diverticulosis, neoplasias intestinales (incluidos tumores neuroendocrinos), colitis colágena, enfermedad de Whipple, abuso de laxantes o fármacos

Tabla 4. Fármacos recomendados para el autotratamiento de la diarrea del viajero

Fármaco	Posología recomendada	Efectos adversos
Loperamida (2 mg/cápsula)	4 mg al inicio, posteriormente 2 mg después de cada deposición hasta un máximo de 16 mg/día	Dolor abdominal cólico Inestabilidad, sequedad oral y erupción cutánea (infrecuentes) No utilizar más de 48 h seguidas o en presencia de fiebre o disentería
Fluoroquinolonas		Molestias digestivas
Norfloxacino	400 mg p.o./12 h, 1-3 días	Toxicidad del SNC Erupción cutánea (infrecuente)
Ofloxacino	200 mg p.o./12 h, 1-3 días	Contraindicada embarazadas y niños < 9 años
Ciprofloxacino	500 mg p.o./12 h, 1-3 días	
Levofloxacino	500 mg p.o./24 h, 1-3 días	
Azitromicina	500 mg p.o./24 h, 3 días 1.000 mg p.o. (dosis única)	Molestias digestivas Interacciones farmacológicas
Rifaximina	200 mg p.o./8 h, 3 días 400 mg p.o./12 h, 3 días	Molestias digestivas, cefalea

p.o.: vía oral; SNC: sistema nervioso central.

(antiácidos con magnesio, antibióticos, diuréticos, teofilinas, colinérgicos, procinéticos, prostaglandinas, antirretrovirales, productos de herboristería, etc.).

El tratamiento de la DP del viajero se complica frecuentemente por la convicción, tanto del paciente como del médico, de la existencia de una parasitosis o infección oculta, a pesar de las evidencias en contra²⁵. Por ello, se debe insistir en una anamnesis adecuada (características del viaje, cuadro clínico actual y hábito intestinal, y síntomas digestivos previos). De rutina debe realizarse una analítica básica y un estudio microbiológico de heces (coprocultivo convencional y estudio parasitario de 3 muestras de heces en días alternos), aunque hay que recordar que determinadas etiologías requieren medios o técnicas especiales (*C. parvum*, *C. cayetanensis* y microsporidia). La disponibilidad reciente de técnicas comerciales de antígenos parasitarios en heces puede ser útil en infecciones por *G. lamblia* y *E. histolytica*. Finalmente, el uso previo de antimicrobianos (incluidos los recomendados para la prevención de la malaria) obliga a descartar una sobreinfección por *C. difficile*.

La realización de otras pruebas dependerá de los datos clínicos (hemocultivos seriados si hay fiebre, hormonas tiroideas) o de la sospecha de malabsorción. La endoscopia oral con biopsias de intestino debe reservarse para los casos con pérdida de peso, malabsorción confirmada y DP con sospecha de organicidad, y la endoscopia baja, para aquellos con hemorragia digestiva baja o DP indicativa de afectación del intestino grueso²⁵.

Habitualmente se recomienda una dieta exenta de lactosa durante 3-5 días, de los alimentos que causen empeoramiento de los síntomas y de todo fármaco no imprescindible. Los antiperistálticos (loperamida, difenoxilato y derivados opioides) podrían ser útiles en determinados casos para controlar los síntomas. Algunos autores defienden el tratamiento empírico con antimicrobianos (quinolonas, macrólidos, metronidazol)^{19,26}, mientras que la información disponible sobre otras modalidades (probióticos, colestiramina, psicótropos y moduladores de los receptores de la serotonina) no es suficiente para recomendar su uso sistemático²⁵. En los pacientes en los que no se llega a un diagnóstico, en ausencia de signos de alarma, es razonable pensar en una alteración funcional persistente del tracto digestivo, que puede durar meses o incluso años, pero que generalmente mejora con el tiempo; en este grupo de pacientes es importante establecer una relación terapéutica adecuada para mejorar su calidad de vida.

Líneas de investigación y desarrollo

La prevención de las enfermedades diarreicas, desde una perspectiva global, pasa por asegurar un abastecimiento adecuado de agua, en cantidad y calidad suficiente para toda la población, y en mejorar los sistemas de saneamiento ambiental. En el caso concreto de la DV, se podrían enumerar 3 áreas principales de investigación y desarrollo.

En primer lugar, mejorar el control sanitario del agua y de los alimentos, y de los manipuladores, lo cual va de la mano de un mayor desarrollo económico de los países de renta baja que permita una inversión específica en educación de los profesionales e infraestructura de los establecimientos.

En segundo lugar, el desarrollo de nuevas vacunas frente a los agentes más importantes de la DV (incluidos ECET, *Shigella* spp., *Salmonella enterica* y *C. jejuni*)⁷, dada la imposibilidad de desarrollar una única vacuna frente a todos los gérmenes potencialmente implicados.

Por último, la posibilidad de utilizar antimicrobianos no absorbibles en la prevención no sólo del episodio agudo de diarrea, sino también de las complicaciones a largo plazo (p. ej., el SII postinfeccioso) resulta atractiva; no obstante, no se ha demostrado que la rifaximina (el único fármaco de este tipo actualmente disponible) sea eficaz en todas las áreas geográficas con alta incidencia de DV ni en la prevención del SII.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

■ Ensayo clínico controlado
■ Epidemiología
■ Metaanálisis

- Hill DR. Occurrence and self-treatment of diarrhea in a large cohort of Americans travelling to developing countries. *Am J Trop Med Hyg.* 2000;62:585-9.
- Von Sonnenburg F, Tornieporth N, Waiyaki P, Lowe B, Peruski LF Jr, DuPont HL, et al. Risk and aetiology of diarrhea at various tourist destinations (letter). *Lancet.* 2000;356:133-4
- Connor BA. Sequelae of traveler's diarrhea: focus on postinfectious irritable bowel syndrome. *Clin Infect Dis.* 2005;41:S577-86.
- Al-Abri SS, Beeching NJ, Nye NJ. Traveller's diarrhoea. *Lancet Infect Dis.* 2005;5:349-60.
- Adachi JA, Jiang ZD, Mathewson JJ, Verenkar MP, Thompson S, Martínez-Sandoval F, et al. Enterogregati-

Bibliografía recomendada

Connor BA. Sequelae of traveler's diarrhea: focus on postinfectious irritable bowel syndrome. *Clin Infect Dis.* 2005;41:S577-S86.

Revisión muy completa sobre los datos epidemiológicos, etiopatogénicos, clínicos, diagnósticos y terapéuticos sobre el síndrome del intestino irritable en viajeros, muy bien referenciada desde el punto de vista bibliográfico.

Diemert DJ. Prevention and self-treatment of traveler's diarrhea. *Clin Microbiol Rev* 2006; 19: 583-94.

Revisión muy recomendable sobre los aspectos etiológicos, fisiopatológicos y terapéuticos de la diarrea del viajero, con énfasis especial en las medidas preventivas, el autotratamiento y las vacunas en investigación o desarrollo.

Bibliografía recomendada

Hill DR, Ericsson CD, Pearson RD, Keystone JS, Freedman DO, Kozarsky PE, et al. The practice of Travel Medicine: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2006;43:1499-539.

Recomendaciones de un grupo de expertos de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas, publicada recientemente, sobre aspectos generales de medicina del viajero que recoge, entre otras, una revisión actualizada de la diarrea del viajero, incluidos grados de evidencia científica.

Taylor DN, Connor BA, Shlim DR. Chronic diarrhea in the returned traveler. *Med Clin North Am*. 1999;83:1033-105.

Revisión "clásica" sobre la diarrea persistente del viajero, con descripción de las etiologías principales, tanto infecciosas como no infecciosas, así como de recomendaciones para el tratamiento individualizado de los pacientes.

- ve *Escherichia coli* as a major etiologic agent in traveller's diarrhea in 3 regions of the world. *Clin Infect Dis*. 2001;32:1706-9.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Outbreaks of gastroenteritis associated with noroviruses on cruise ships, United States 2002. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2002;51:1112-5.
 7. ●● Diemert DJ. Prevention and self-treatment of traveler's diarrhea. *Clin Microbiol Rev*. 2006;19:583-94.
 8. Steffen R, Van der Linde F, Gyr K, Schar M. Epidemiology of diarrhea in travelers. *JAMA*. 1983;249:1176-80.
 9. Ruiz-Blázquez J, Vargas M, Nataro JP, Vila J, Gascón-Brustenga J. Validación de la técnica de PCR para la detección de *Escherichia coli* enteroagregativa causante de diarrea del viajero. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005;23:479-81.
 10. ● Shlim DR. Looking for evidence that personal hygiene precautions prevent traveler's diarrhea. *Clin Infect Dis*. 2005;41:S531-5.
 11. Svennerholm AM, Holmgren J. Oral vaccines against cholera and enterotoxigenic *Escherichia coli* diarrhea. *Adv Exp Med Biol*. 1995;371B:1623-8.
 12. Hill DR, Ford L, Laloo DG. Oral cholera vaccines: use in clinical practice. *Lancet Infect Dis*. 2006;6:361-73.
 13. McFarland LV. Meta-analysis of probiotics for the prevention of traveler's diarrhea. *Travel Med Infect Dis*. 2007;5:97-105.
 14. Rao G, Aliwalas MG, Slaymaker E, Brown B. Bismuth revisited: an effective way to prevent traveler's diarrhea. *J Travel Med*. 2004;11:239-42.
 15. DuPont HL, Jiang ZD, Okhuysen PC, Ericsson CD, Cabada FJ, Ke S, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of rifaximin to prevent travelers' diarrhea. *Ann Intern Med*. 2005;142:805-12.
 16. ●● Hill DR, Ericsson CD, Pearson RD, Keystone JS, Freedman DO, Kozarsky PE, et al. The practice of Travel Medicine: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2006;43:1499-539.
 17. ● DuPont HL, Jiang ZD, Ericsson CD, Adachi JA, Mathewson JJ, DuPont MW, et al. Rifaximin versus ciprofloxacin for the treatment of traveler's diarrhea: a randomized, double-blind clinical trial. *Clin Infect Dis*. 2001;33:1807-15.
 18. Freedman DO, Weld LH, Kozarsky PE, Fisk T, Robins R, Von Sonnenburg F, et al. Spectrum of disease and relation to place of exposure among ill returned travelers. *N Engl J Med*. 2006;354:119-30.
 19. Dupont HL, Capsuto EG. Persistent diarrhea in travelers. *Clin Infect Dis*. 1996;22:124-8.
 20. Spiller RC. Postinfectious irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2003;124:1662-71.
 21. Ilnyckyj A, Balachandra B, Elliott L, Choudhri S, Duerksen DR. Post-traveler's diarrhea irritable bowel syndrome: a prospective study. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:596-9.
 22. Okhuysen PC, Jiang ZD, Carlin L, Forbes C, DuPont HL. Post-diarrhea chronic intestinal symptoms and irritable bowel syndrome in North American travelers to Mexico. *Am J Gastroenterol*. 2004;99:1774-8.
 23. Tuteja AK, Talley NJ, Gelman SS, Adler SC, Thompson C, Tolman K, et al. Development of functional diarrhea, constipation, irritable bowel syndrome and dyspepsia during and after traveling outside the USA. *Dig Dis Sci*. 2008;53:271-6.
 24. Cook GC. Aetiology and pathogenesis of postinfectious tropical malabsorption (tropical sprue). *Lancet*. 1984;1:721-3.
 25. ●● Committee to Advise on Tropical Medicine and Travel (CATMAT). Statement on persistent diarrhea in the returned traveller. An Advisory Committee Statement (ACS). *Can Commun Dis Rep*. 2006;32(ACS-1):1-14.
 26. ●● Taylor DN, Connor BA, Shlim DR. Chronic diarrhea in the returned traveler. *Med Clin North Am*. 1999;83:1033-105.