

analesdepediatría

Publicación Oficial de la Asociación Española de Pediatría

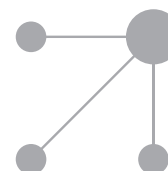
Guía de práctica clínica ibero-latinoamericana sobre el manejo de la gastroenteritis aguda en menores de 5 años



www.elsevier.es/anpediatr

Guía de práctica clínica ibero-latinoamericana sobre el manejo de la gastroenteritis aguda en menores de 5 años

- 1 Guía de práctica clínica ibero-latinoamericana sobre el manejo de la gastroenteritis aguda en menores de 5 años: enfoque, alcances y diseño
P. Gutiérrez-Castrellón, E. Salazar-Lindo, I. Polanco Allué y Grupo Ibero-Latinoamericano sobre el Manejo de la Diarrea Aguda (GILA)
- 5 Guía práctica clínica ibero-latinoamericana sobre el manejo de la gastroenteritis aguda en menores de 5 años: diagnóstico y criterios de atención médica
I. Polanco Allué, E. Salazar-Lindo, P. Gutiérrez-Castrellón y Grupo Ibero-Latinoamericano sobre el Manejo de la Diarrea Aguda (GILA)
- 9 Guía práctica clínica ibero-latinoamericana sobre el manejo de la gastroenteritis aguda en menores de 5 años: esquemas de hidratación y alimentación
P. Gutiérrez-Castrellón, E. Salazar-Lindo, I. Polanco Allué y Grupo Ibero-Latinoamericano sobre el Manejo de la Diarrea Aguda (GILA)
- 15 Guía de práctica clínica ibero-latinoamericana sobre el manejo de la gastroenteritis aguda en menores de 5 años: tratamiento farmacológico
E. Salazar-Lindo, I. Polanco Allué, P. Gutiérrez-Castrellón y Grupo Ibero-Latinoamericano sobre el Manejo de la Diarrea Aguda (GILA)
- 23 Anexo 1. Grupo Ibero-Latinoamericano sobre el Manejo de la Diarrea Aguda (GILA)
- 24 Anexo 2. Evaluación GRADE de las intervenciones en el tratamiento de la gastroenteritis aguda en niños menores de 5 años



Guía de práctica clínica ibero-latinoamericana sobre el manejo de la gastroenteritis aguda en menores de 5 años: enfoque, alcances y diseño

Pedro Gutiérrez-Castrellón^{a,*}, Eduardo Salazar-Lindo^b, Isabel Polanco Allué^c
y Grupo Ibero-Latinoamericano sobre el Manejo de la Diarrea Aguda (GILA)*

^aUnidad de Investigación Traslacional, Subdirección de Investigación Biomédica, Hospital General Dr. Manuel Gea González, Ministerio de Salud, México

^bLaboratorio Gastrolab, Perú

^cCatedrática de Pediatría, Facultad de Medicina, UAM. Jefe del Servicio de Gastroenterología y Nutrición, Hospital Infantil Universitario La Paz, Madrid, España

Justificación para el desarrollo de la guía

La gastroenteritis aguda (GEA) es muy frecuente en niños menores de 5 años y contribuye de forma importante a un aumento de la mortalidad y morbilidad^{1,2}. Gracias a un programa para el control de la GEA, promovido en especial por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y centrado fundamentalmente en implementar la solución de rehidratación oral (SRO) a nivel comunitario y en el entrenamiento de profesionales de la salud, los índices de mortalidad asociados a la GEA descendieron en todo el mundo el 75% entre 1980 y 2008, pero siguen siendo muy elevados y se han mantenido en los últimos años³. A pesar del gran avance que significa la hidratación oral como herramienta para el tratamiento o prevención de la deshidratación en la GEA, existen otros aspectos del protocolo clínico de esta enfermedad que necesitan ser igualmente atendidos. El enfoque diagnóstico inicial, las decisiones sobre si el tratamiento diagnóstico-terapéutico puede ser ambulatorio o debe ser hospitalario, el protocolo dietético, el rol de los fármacos y las posibles medidas de prevención son otros aspectos sobre los que el médico necesita guía y orientación.

La presente guía es la actualización de la primera versión de la *Guía de práctica clínica ibero-latinoamericana* (GPC-ILA), publicada en 2009⁴ y, al igual que la primera versión, está estructurada en varias partes que se han elaborado a partir de las últimas guías publicadas y que abordan primordialmente los aspectos diagnósticos y que se han con-

feccionado tras realizar un análisis de la evidencia científica publicada sobre los distintos abordajes terapéuticos de GEA, matizados considerando las diferencias en cuanto a eficiencia preventiva y terapéutica de los sistemas de salud, tradiciones, cultura, uso y aceptación de diferentes opciones de tratamiento existentes en cada uno de los países ibero-latinoamericanos. Se ofrece como herramienta para estandarizar el manejo de la GEA en niños en esta región.

Componentes de la guía

En una primera parte de esta nueva versión se analizan las últimas aportaciones referentes a la evaluación y el diagnóstico de la GEA en niños menores de 5 años. Para su ensamblado se realizó una revisión de la literatura científica en la que se han adoptado, en general, las definiciones y recomendaciones publicadas por las guías realizadas por la European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition y la European Society of Pediatric Infectious Diseases (ESPGHAN/ESPID)¹, así como otras actualizaciones publicadas recientemente⁵⁻¹⁰. Se incluyen, asimismo, como aspectos relevantes los criterios de solicitud de atención médica, la evaluación de la presencia de deshidratación, los criterios de gravedad y la necesidad de hospitalización. La parte final de la guía se centra en el abordaje terapéutico y se ha fundamentado en el análisis detallado, riguroso y sistematizado de la evidencia científica publicada

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: inpcocrane@gmail.com (P. Gutiérrez-Castrellón).

* Los miembros del Grupo Ibero-Latinoamericano sobre el Manejo de la Diarrea Aguda (GILA) se relacionan en el anexo 1.
1695-4033/© 2014 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

en el periodo comprendido entre mayo de 2008 y noviembre de 2012. Para su desarrollo se contó con expertos en las áreas de gastroenterología pediátrica, urgencias pediátricas, metodología de la investigación, análisis de la evidencia, pediatría general y economía de la salud. Para el ensamblado de las estrategias de búsqueda, identificación de la evidencia, evaluación de la calidad y gradación de la misma se contó con instituciones profesionales dedicadas específicamente a la implementación de esta metodología. Una vez establecidas las recomendaciones basadas en la evidencia, se enviaron para su análisis a cada uno de los expertos regionales de Latinoamérica, España y Portugal para, así, recoger los comentarios basados en su experiencia. Por último, se recogieron las observaciones y se armonizaron para constituir el documento final.

Alcances de la guía

El objetivo final del desarrollo de esta GPC-ILA-II fue elaborar un documento que pudiera apoyar, en la toma eficiente de decisiones sobre la salud, a todos los profesionales involucrados en la atención integral del niño con GEA (médicos generales, pediatras, médicos de familia, pediatras de urgencias, gastroenterólogos pediatras, residentes de las especialidades referidas, internos de pregrado, pasantes en servicio social, personal de enfermería y promotores de salud comunitaria). De igual forma, esta GPC-ILA pretende orientar a las autoridades administrativas y gerenciales de los diferentes niveles de atención hospitalaria y ambulatoria para enfocar de forma más eficiente la asignación de recursos para el tratamiento eficaz de los menores de 5 años con GEA. La GPC-ILA-II se encuentra orientada específicamente a brindar soporte en la toma de decisiones para el tratamiento integral del menor de 5 años con GEA. Es importante señalar que esta guía no analiza la utilidad de estudios de laboratorio y gabinete para el establecimiento de la etiología del cuadro diarreico ni los factores de riesgo relacionados con la gravedad del cuadro de gastroenteritis. Tampoco incluye análisis de la evidencia relacionada con el tratamiento de la GEA en recién nacidos, ni el manejo de la deshidratación grave o estado de *shock*, de las recomendaciones actuales sobre rehidratación intravenosa (RIV) ni sobre la utilización de antibióticos en el niño con GEA.

Métodos de ensamblado y análisis de la evidencia

Para el ensamblado de la primera parte de la guía, se identificaron a través de algoritmos de búsqueda validados las distintas guías de práctica clínica sobre el abordaje diagnóstico de la GEA en niños. Se efectuó una validación de la calidad de estas guías a través del sistema AGREE y se consideraron solo aquellas que reunieron los estándares mínimos de calidad. Para la elaboración de la parte final de la guía, una vez discutidos los temas de mayor relevancia por parte de los investigadores responsables del desarrollo de la GPC-ILA, se establecieron preguntas clínicas basadas en las características de los pacientes, el análisis de las intervenciones de interés, las diferentes intervenciones comparativas y los desenlaces de mayor relevancia (problema, intervención,

comparación y *outcome* [PICO, por sus siglas en inglés]). Teniendo como fundamento las preguntas relevantes, se establecieron protocolos de búsqueda de evidencia a través de estrategias validadas y publicadas¹¹⁻¹⁵ utilizando los términos «MesH: soluciones, terapia de fluidos, rehidratación oral, fórmula infantil, alimentación infantil, alimentación especializada, nutrición especial, tratamientos dietéticos, prebióticos, probióticos, simbióticos». Se incluyeron también los términos específicos para cada una de las medicaciones a revisar (racecadotril, antieméticos, ondansetrón, loperamida, esmectita [diosmectita], vitamina A, zinc, bismuto, crofelemer). Se utilizaron los términos en castellano o inglés según las bases de datos correspondientes. Las búsquedas se limitaron de igual manera en todas las bases de datos, cuando estas lo permitían, a los siguientes términos: estudios en humanos, niños (de 0 a 5 años), guías de práctica clínica, metaanálisis, ensayos aleatorizados controlados con grupos placebo, conferencias para el desarrollo de consenso y ensayos controlados del National Institute of Health (NIH, EE.UU.). Se realizaron las búsquedas en Medline (PubMed de mayo de 2008 a noviembre de 2012), EMBASE (de mayo de 2008 a noviembre de 2012), The Cochrane Library, Cochrane Iberoamericana, Centro para Revisiones y Diseminación (CRD-DARE) y en las bases de datos latinoamericanas Latin American and Caribbean Health Sciences Literature (LILACS de mayo de 2008 a noviembre de 2012) y Scientific Electronic Library Online (SciELO, de mayo de 2008 a noviembre de 2012). La calidad de las investigaciones publicadas identificadas fue evaluada mediante el instrumento GRADE y solo fueron incluidas aquellas que obtuvieron puntuaciones satisfactorias de acuerdo con el rigor de su elaboración por dicho instrumento. La calificación fue realizada por dos evaluadores independientes y las discrepancias mayores en puntuación fueron discutidas y resueltas. Un tercer evaluador experto en metodología validó las puntuaciones obtenidas. Una vez evaluada la calidad, se efectuó la gradación de la evidencia para el articulado de las recomendaciones utilizando el mismo abordaje GRADE^{16,17}.

Sistema GRADE y estimación de la fuerza de las recomendaciones

La elaboración de guías de práctica clínica (GPC) ha experimentado una enorme transformación durante las últimas dos décadas. Entre las novedades metodológicas en las que se ha percibido de manera más importante este cambio están la búsqueda sistemática de la literatura médica, la declaración y gestión de los conflictos de interés y la formulación de las recomendaciones incorporadas en las guías. Respecto a este último aspecto, de 1990 a 2006 se utilizaron diversos sistemas para la evaluación de la calidad de la evidencia y gradación de la fuerza de las recomendaciones (SIGN, Oxford, etc.), lo cual, entre otras cosas, limitó significativamente la óptima comprensión de las GPC por parte de los tomadores de decisiones en salud y, frecuentemente, llevó a la sobrevaloración de las evidencias generadas a través de algunos diseños metodológicos específicos al dotarlos de la máxima calificación posible (por ejemplo, los ensayos clínicos controlados), a pesar de contar con serias limitaciones metodológicas, y la mayoría de las veces sin tener en cuenta otros conceptos igualmente importantes en la toma

de decisiones como los valores y preferencias de los pacientes y las realidades económicas. Fue a partir de 2004 (se diseminó internacionalmente en 2006) cuando un grupo internacional de elaboradores de GPC, epidemiólogos y clínicos pertenecientes a las principales instituciones desarrolladoras de GPC articularon una nueva propuesta cuyo principal objetivo fue establecer un sistema de evaluación integral de la evidencia para el establecimiento de recomendaciones basadas en un sistema de mayor integralidad, intentando superar las limitaciones de los modelos previos. Este grupo de profesionales constituyó el grupo de trabajo denominado GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) (www.gradeworkinggroup.org) y en la actualidad este sistema ya ha sido adoptado por numerosas e importantes instituciones, como la OMS, la Colaboración Cochrane, el National Institute of Clinical Excellence, la Scottish Intercollegiate Guidelines Network y publicaciones como *Clinical Evidence* y *UpToDate*, entre otras. En España, el Programa Nacional de Elaboración de Guías de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud (www.guiasalud.es/web/guest/gpc-sns) ha incluido el sistema GRADE dentro de su manual metodológico para la elaboración de guías y ha establecido un programa nacional de desarrollo de guías basado exclusivamente en esta metodología.

El sistema GRADE abarca la mayoría de las etapas de elaboración de una GPC. Sus principales ventajas respecto a otros sistemas incluyen: a) la separación explícita entre la clasificación de la calidad de la evidencia y la gradación de fuerza de la recomendación; b) la existencia de criterios explícitos para aumentar o disminuir la calidad de la evidencia independientemente del diseño metodológico (a priori se asigna un nivel de calidad, pero se disminuye o aumenta en la medida en que se presentan criterios de robustez en el tema de la consistencia interna del modelo, de tal forma que un ensayo clínico que anteriormente siempre tenía nivel 1 de evidencia puede quedar en un nivel muy bajo, y estudios epidemiológicos como el estudio de casos y controles pueden incrementar su nivel de importancia); c) la valoración de la importancia relativa de los desenlaces de interés clínico, y no solo estadístico, de forma individual y en conjunto; d) la consideración de los valores y preferencias en la formulación de recomendaciones; e) la inclusión de un análisis de coste-beneficio y riesgo-beneficio en la estructuración de las recomendaciones, y f) la existencia de un proceso estructurado y explícito para la gradación de la fuerza de las recomendaciones. Este sistema permite el establecimiento GRADE y fija dos grados de recomendación, fuerte (nivel 1) y débil (nivel 2), aunque también se admiten recomendaciones fuera de gradación para casos con niveles bajos de evidencia en los que el beneficio para la salud sea evidente a juicio de los expertos que desarrollan la GPC (basado en el consenso).

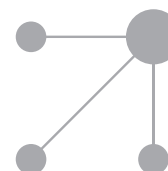
Este sistema establece la necesidad de realizar un balance del efecto neto para la salud de cada una de las intervenciones utilizadas en una GPC para matizar el énfasis o grado de recomendación. Las posibilidades de conclusión son: a) hay un beneficio neto para la salud (beneficio > daño); b) hay bastante equilibrio entre beneficio y daño (depende de circunstancias clínicas concretas); c) es incierto si existe beneficio o daño, y d) no hay un beneficio neto para la salud (daño > beneficio). Junto con esto, deben hacerse otras consideraciones, como la valoración clínica de la magnitud

del efecto, los costes, la disponibilidad, etc. Con todo lo anterior, se realiza una estimación del grado de recomendación. Las recomendaciones en una GPC deben basarse en niveles de calidad de la evidencia altos o moderados¹⁸⁻²⁰.

Bibliografía

1. Guarino A, Albano F, Ashkenazi S, et al; ESPGHAN/ESPID Evidence-Based Guidelines for the Management of acute gastroenteritis in children in Europe Expert Working Group. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/ European Society for Paediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008;46 Suppl 2:S8-122.
2. Parashar UD, Burton A, Lanata C, Boschi-Pinto C, Shibuya K, Steele D, et al. Global mortality associated with rotavirus disease among children in 2004. *J Infect Dis.* 2009;200:S9-15.
3. Santosham M, Chandran A, Fitzwater S, Fischer-Walker C, Baqui AH, Black R. Progress and barriers for the control of diarrhoeal disease. *Lancet.* 2010;376:63-7.
4. Gutiérrez-Castrellón P, Polanco I, Salazar E. An evidence based Iberic-Latin American guideline for acute gastroenteritis management in infants and preschoolers. *An Pediatr (Barc).* 2010;72:e1-220.
5. Guarino A, Dupont C, Gorelov AV, Gottrand F, Lee JK, Lo Vecchio, et al. The management of acute diarrhoea in children in developed and developing areas: from evidence base to clinical practice. *Expert Opin. Pharmacother.* 2012;13:17-26.
6. Khanna R, Lakhnypaul M, Burman-Roy S, Murphy MS; Guideline Development Group and de technical team. Diarrhoea and vomiting caused by gastroenteritis in children under 5 years: summary of NICE guidance. *BMJ.* 2009;338:b1350.
7. World Gastroenterology Organisation (WGO). World Gastroenterology Organisation practice guideline: Acute diarrhoea. 2008. [visitada 12 agosto 2011]. Disponible en: http://www.omge.org/assets/downloads/en/pdf/guidelines/01_acute_diarrhea.pdf
8. Van den Berg J, Berger MY. Guidelines on acute gastroenteritis in children: a critical appraisal on their quality and applicability in primary care. *BMC Fam Pract.* 2011;12:134.
9. WGO practice guideline: Acute diarrhoea. En: Book WGO practice guideline: Acute diarrhoea City: World Gastroenterology Organisation. 2008;28.
10. Diarrhoea and vomiting caused by gastroenteritis. Diagnosis, assessment and management in children younger than 5 years. Book Diarrhoea and vomiting caused by gastroenteritis. Diagnosis, assessment and management in children younger than 5 years. Londres: RCOG Press; 2009. p. 200.
11. Wilczynski NL, McKibbin KA, Haynes RB. Enhancing retrieval of best evidence for health care from bibliographic databases: calibration of the hand search of the literature. *Medinfo.* 2001;84:390-3.
12. Bhandari M, Montori VM, Devereaux PJ, Wilczynski NL, Morgan D, Haynes RB; Hedges Team. Doubling the impact: publication of systematic review articles in orthopaedic journals. *J Bone Joint Surg Am.* 2004;86A:1012-6.
13. Haynes RB, McKibbin KA, Wilczynski NL, Walter SD, Werre SR; Hedges Team. Optimal search strategies for retrieving scientifically strong studies of treatment from Medline: analytical survey. *BMJ.* 2005;330:1179.
14. Montori VM, Wilczynski NL, Morgan D, Haynes RB; Hedges Team. Optimal search strategies for retrieving systematic reviews from Medline: analytical survey. *BMJ.* 2005;330:68.
15. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB; Hedges Team. Developing optimal search strategies for detecting clinically relevant qualitative studies in MEDLINE. *Medinfo.* 2004;11:311-6.

16. Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, et al; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004;328:1490.
17. Atkins D, Eccles M, Flottorp S, Guyatt GH, Henry D, Hill S, et al; GRADE Working Group. Systems for grading the quality of evidence and the strength of recommendations. Critical appraisal of existing approaches The GRADE Working Group. *BMC Health Serv Res*. 2004;4:38.
18. Schünemann HJ, Oxman AD, Brozek J, Glasziou P, Jaeschke R, Vist GE, et al; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *BMJ*. 2008;336:1106-10.
19. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Jaeschke R, Helfand M, Liberati A, et al; GRADE Working Group. Rating quality of evidence and strength of recommendations: Incorporating considerations of resources use into grading recommendations. *BMJ*. 2008;336:1170-3.
20. Jaeschke R, Guyatt GH, Dellinger P, Schünemann H, Levy MM, Kunz R, et al; GRADE Working Group. Use of GRADE grid to reach decisions on clinical practice guidelines when consensus is elusive. *BMJ*. 2008;337:a744.



Guía de práctica clínica ibero-latinoamericana sobre el manejo de la gastroenteritis aguda en menores de 5 años: diagnóstico y criterios de atención médica

Isabel Polanco Allué^a, Eduardo Salazar-Lindo^b, Pedro Gutiérrez-Castrellón^{c,*}
y Grupo Ibero-Latinoamericano sobre el Manejo de la Diarrea Aguda (GILA)*

^aCatedrática de Pediatría, Facultad de Medicina, UAM. Jefe del Servicio de Gastroenterología y Nutrición, Hospital Infantil Universitario La Paz, Madrid, España

^bLaboratorio Gastrolab, Perú

^cUnidad de Investigación Traslacional, Subdirección de Investigación Biomédica, Hospital General Dr. Manuel Gea González, Ministerio de Salud, México

Introducción

El manejo de la gastroenteritis aguda (GEA) tiene como objetivo reducir la carga total de la enfermedad en términos de incidencia, morbilidad y mortalidad en todo el mundo. La epidemiología local, el impacto de la enfermedad y la disponibilidad de los medios adecuados pueden modificar las recomendaciones y el acercamiento clínico¹. La Organización Mundial de la Salud (OMS) y Unicef han realizado de manera conjunta documentos focalizados principalmente en niños de países en desarrollo en los que la mortalidad por GEA es todavía frecuente. En Europa, las guías basadas en la evidencia realizadas por la European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition y la European Society of Pediatric Infectious Diseases (ESPGHAN/ESPID) proporcionan las directrices estándar de tratamiento de los niños con GEA². También se han publicado recientemente otras guías basadas en la evidencia para los niños que viven en países desarrollados (Reino Unido, EE.UU. y Australia)³⁻⁵.

El cumplimiento de las recomendaciones diagnósticas y terapéuticas incluidas en las guías de manejo está todavía lejos de ser una realidad en la práctica clínica habitual y el tratamiento inapropiado tiene como consecuencia un aumento de los costes, en muchas ocasiones prolongación de la duración de la enfermedad y, por ende, deterioro en la calidad de vida⁶. Una de las causas de que no se cumplan las guías de práctica clínica (GPC) parece estar relacionada con la falta de evidencia en algunos aspectos y de consistencia

entre las recomendaciones de las diferentes guías⁷. Por ello, el objetivo de la segunda versión de la *Guía de práctica clínica ibero-latinoamericana* (GPC-ILA-II) es actualizar la información disponible sobre el tratamiento de la GEA en menores de 5 años, ya que desde la publicación de la primera versión de la guía han aparecido nuevas evidencias y se hace necesario actualizar las recomendaciones anteriores.

Definición de gastroenteritis aguda

Las guías NICE recientemente publicadas definen gastroenteritis como «un desorden transitorio causado por una infección entérica y caracterizado por la aparición repentina de diarrea con o sin vómitos»³. La definición de diarrea puede variar en las diferentes GPC y trabajos publicados. La definición más utilizada en los estudios de incidencia define diarrea desde un punto de vista cuantitativo como la presencia de «tres o más deposiciones sueltas o acuosas o cualquier número de deposiciones sueltas con sangre en un periodo de 24 horas»⁸. Sin embargo, es importante recalcar que esta definición no tiene en cuenta las diferencias en función de la edad ni las características dietéticas o culturales. Resulta primordial considerar la edad, ya que la frecuencia de las deposiciones es muy superior en los niños menores de 3 meses y tanto la frecuencia como la consistencia varían según el tipo de alimentación. Por ello, disponer de información

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: inpcochrane@gmail.com (P. Gutiérrez-Castrellón).

* Los miembros del Grupo Ibero-Latinoamericano sobre el Manejo de la Diarrea Aguda (GILA) se relacionan en el anexo 1.
1695-4033/© 2014 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

sobre los intervalos normales de deposiciones en niños saludables en función de la edad y tipo de dieta permitiría establecer una definición más estandarizada de los episodios diarreicos. Otros autores han definido la diarrea como «un volumen de evacuaciones por encima de 10 g/kg/día». Sin embargo, este parámetro solo es aplicable para fines de investigación en los que es necesario hospitalizar a los pacientes para la medición de la tasa de gasto fecal⁹. La guía de la European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition y la European Society of Pediatric Infectious Diseases (ESPGHAN/ESPID) define GEA como una reducción en la consistencia de las evacuaciones (líquidas o semilíquidas) y/o incremento de la frecuencia de las mismas (por lo general > 3 en 24 h), que puede acompañarse de fiebre o vómito. Su duración es, por lo general, < 7 días y, por definición, nunca más de 14 días².

El Grupo Ibero-Latinoamericano sobre el Manejo de la Diarrea Aguda (GILA) considera que, en los niños con GEA, la aparición de diarrea es ya aparente desde el cambio repentino de la consistencia de las deposiciones a deposiciones sueltas o acuosas. A menudo se asocia a un aumento de la frecuencia, pero esto puede no ser evidente en el momento de la presentación. Por tanto, recomendamos que para el diagnóstico clínico se sospeche de gastroenteritis si hay un cambio repentino de la consistencia de las deposiciones a deposiciones sueltas o acuosas y/o vómito repentino.

¿Cuál es la duración usual de la diarrea y el vómito en niños con GEA?

La evidencia respecto a la duración varía considerablemente en función del periodo de estudio, el tamaño de la muestra y el marco en el que se desarrolla. En los cinco estudios analizados y llevados a cabo en el marco hospitalario, la duración media de la diarrea desde su aparición fue de 2,3 a 7,4 días¹⁰⁻¹⁴. En el estudio llevado a cabo en la comunidad, más del 60% de los niños con diarrea que son evaluados de forma ambulatoria se recuperan antes del quinto día¹⁵. En tres ensayos clínicos aleatorizados (ECA) la duración media del vómito fue de 1,6 a 2,5 días, y los datos de dos estudios llevados a cabo en el marco hospitalario indican que el vómito cesa en la mayoría de los pacientes en el día 2-3 de admisión¹⁶⁻¹⁸.

Criterios de solicitud de atención médica

El tratamiento de la GEA debería iniciarse en casa, por lo que se recomienda a las familias que dispongan de soluciones de rehidratación oral (SRO) y comiencen la rehidratación del niño tan pronto como se inicie la diarrea, independientemente del agente causante. La administración temprana reduce las complicaciones y el número de visitas a profesionales sanitarios y de hospitalizaciones¹. También es importante estar atentos a las posibles complicaciones y se deben identificar y considerar las condiciones socioeconómicas de la comunidad y de los pacientes debido a su impacto en la GEA¹⁹.

La ESPGHAN/ESPID recomienda solicitar atención médica para lactantes y niños pequeños con GEA en caso de:

- Número considerable de evacuaciones (> 8 episodios en 24 h).
- Vómito persistente (> 2 vómitos).
- Enfermedad de base relevante (malnutrición, enfermedad renal, diabetes, estados de inmunosupresión).
- Edad menor de 2 meses.

Sin embargo, dadas las características de nuestro entorno, en el que puede haber dificultad de acceso a sitios de atención médica, ya se señaló en la anterior versión de esta guía que se sugiere recomendar la búsqueda de atención médica cuando los padres sospechen deshidratación o cuando la cantidad de evacuaciones o vómito sea superior a la cantidad de solución de rehidratación que el niño tolera. De esta forma, se previene una solicitud tardía de atención. Además, es importante informar a los padres y cuidadores de cómo reconocer los posibles síntomas de alarma y explicar cómo obtener ayuda inmediata de un profesional de la salud si se producen dichos síntomas.

Criterios de gravedad y necesidad de hospitalización

No existen criterios de admisión establecidos para la GEA y las recomendaciones para iniciar tratamiento hospitalario son derivadas del consenso ESPGHAN/ESPID² y comprenden:

- Choque.
- Deshidratación grave (> 9% del peso corporal).
- Alteraciones neurológicas (letargo, crisis convulsivas, etc.).
- Vómitos persistentes o biliares.
- Problemas sociales que impidan el manejo adecuado en el domicilio.
- Fracaso del tratamiento con SRO.
- Sospecha de proceso quirúrgico.

Evaluación de la presencia de deshidratación

La forma más acertada de valorar la hidratación de un niño es mediante la estimación del porcentaje de pérdida de peso, lo cual se obtiene restando el peso en el momento de la valoración inicial del niño del peso antes del inicio de la diarrea. Sin embargo, en la práctica real, en la mayoría de los casos se desconoce el peso del niño previo a la instalación del cuadro diarreico.

Por ello, para valorar el grado de deshidratación se recurre a signos y síntomas clínicos que reflejen de forma indirecta la cantidad de líquidos perdidos. Estas manifestaciones se han utilizado para crear diversas escalas de clasificación de la gravedad de la deshidratación^{20,21}.

En etapas tempranas de la deshidratación puede no haber signos clínicos o puede presentarse solamente aumento de la sed. A medida que la deshidratación progresa, la pérdida de líquidos se puede manifestar por incremento de la sed, irritabilidad, disminución en la turgencia de la piel, ojos hundidos, fontanela deprimida (en el lactante < 18 meses) y ausencia de lágrimas. En la deshidratación grave estos signos y síntomas serán más evidentes o se presentarán con choque hipovolémico, alteración del estado de conciencia y disminu-

ción del gasto urinario y del flujo sanguíneo a las extremidades, que pueden conducir a la muerte si no se corrigen adecuadamente. Las categorías de deshidratación se definen de forma diferente en las distintas GPC. La guía NHG únicamente describe las categorías de «no» deshidratación y deshidratación «grave»²². Las guías ESPGHAN apoyan el uso de categorías, pero no establecen cómo realizar la categorización de la deshidratación². El resto de las guías usan categorías con porcentajes (OMS, ARM, CCH) o sin ellos (WGO y NICE), para valorar la extensión de la deshidratación^{3,4,23-25}.

Un trabajo publicado en 2011²⁶ analiza las principales guías y documentos de consenso sobre el tratamiento de GEA en niños y señala que hay una gran variabilidad en la clasificación de síntomas en las distintas categorías. Solamente la «disminución del pellizco en piel» se considera en todas las guías de forma consistente como un signo de deshidratación leve-moderada. El signo de «aumento de la sed normal o ligeramente» es el único mencionado de forma consistente (en más del 50% de las guías) en el grupo de «no deshidratados». Nueve signos se mencionan de forma consistente en el subgrupo «deshidratación de leve a moderada» y cuatro signos se mencionan de forma consistente en el subgrupo de «deshidratación grave». Cuatro guías (NHG, ESP, NICE, CCH) emplean el metaanálisis de Steiner et al²⁷ para diagnosticar los signos de deshidratación y complementan sus recomendaciones mediante otros estudios de calidad centrados en el tema²⁸⁻³². Sin embargo, pese a que las recomendaciones sobre los signos que hay que tener en cuenta para valorar la presencia de deshidratación son consistentes entre las distintas guías, la clasificación de estos signos en categorías de deshidratación no coincide. Debido a esta ambigüedad en los signos y al hecho de que el número de parámetros positivos y la severidad clínica indicada por cada criterio aumentan en forma directamente proporcional al grado de deshidratación, Gorelick et al desarrollaron la Escala Clínica de Deshidratación con Puntaje³⁰ que, mediante la valoración de 10 síntomas clínicos, clasifica al paciente en «no deshidratado», «algo deshidratado» y «deshidratación moderada o grave». Esta primera escala mostró que la presencia de al menos tres de ellos tuvo una sensibilidad y una especificidad del 87 y del 82%, respectivamente, para la detección de una deshidratación del 5 al 9%, y que el punto de corte de 7 o más signos tuvo una sensibilidad y una especificidad del 82 y el 90%, respectivamente, para detectar los casos con un déficit de peso $\geq 10\%$. Una simplificación del modelo, con solo cuatro de las diez variables (deterioro de la apariencia general, hundimiento de los ojos, mucosa oral seca y reducción en las lágrimas) permitió mantener la misma fiabilidad diagnóstica y se correlacionaba con el tiempo de duración de la diarrea, la necesidad de hidratación intravenosa (i.v.), las alteraciones en el bicarbonato y el tiempo de estancias en urgencias^{33,34}.

Los autores de esta guía recomiendan que cuando se evalúa a un niño con GEA en quien se sospeche deshidratación se deben recordar los siguientes aspectos:

— No hay un signo clínico único que permita establecer de manera fiable la presencia o la severidad de la deshidratación, y la combinación de varios hallazgos mejora la capacidad diagnóstica.

— El número de parámetros positivos y la severidad clínica indicada por cada criterio aumentan de forma directamente

proporcional al grado de deshidratación y puede ser útil para desarrollar una regla clínica de predicción.

— Los datos aportados por los padres sobre los síntomas de deshidratación suelen ser poco específicos y de poca utilidad clínica.

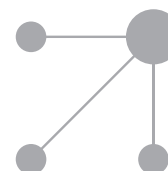
Recomendación

Para un adecuado diagnóstico del grado de deshidratación se requiere no uno, sino varios hallazgos clínicos, que en combinación ofrecen mayor certeza diagnóstica. Dentro de estos se hará énfasis en el estado de conciencia, ojos hundidos o no, la presencia de lágrimas y la hidratación de las mucosas. También puede considerarse el llenado capilar y el patrón respiratorio, aunque son datos clínicos más tardíos. Sin embargo, debe corroborarse su aplicabilidad en centros de atención en Latinoamérica antes de poder generalizar su recomendación.

Bibliografía

1. World Health Organization. The treatment of diarrhoea. A manual for physicians and other senior health workers. WHO/FCH/CAH/05.1. Ginebra: WHO, 2005. Disponible en: http://www.who.int/child_adolescent_health/documents/9241593180/en/index.html
2. Guarino A, Albano F, Ashkenazi S, Gendrel D, Hoekstra JH, Shamir R, et al; ESPGHAN/ESPID Evidence-Based Guidelines for the Management of acute gastroenteritis in children in Europe Expert Working Group. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Paediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008;46:619-21.
3. National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. Diarrhoea and vomiting caused by gastroenteritis: Diagnosis, Assessment and Management in Children Younger than 5 Years. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Londres: RCOG Press; 2009.
4. Cincinnati Children's Hospital Medical Center. Evidence-based care guideline: Prevention and management of acute gastroenteritis in children aged 2 months to 18 years. 2011. Disponible en: <http://www.cincinnatichildrens.org/service/j/anderson-center/evidence-based-care/gastroenteritis/>.
5. Harris C, Wilkinson F, Mazza D, Turner T; Health for Kids Guideline Development Group. Evidence based guidelines for the management of diarrhea with or without vomiting in children. *Aust Fam Physician.* 2008;37:22-9.
6. Albano F, Lo Vecchio A, Guarino A. The applicability and efficacy of guidelines for the management of acute gastroenteritis in outpatient children: a field-randomized trial on primary care pediatricians. *J Pediatr.* 2010;156:226-30.
7. Carlsen B, Glenton C, Pope C. Thou shalt versus thou shalt not: a meta-synthesis of GPs' attitudes to clinical practice guidelines. *Br J Gen Pract.* 2007;57:971-8.
8. Baqui AH, Black RE, Yunus M, Hoque AR, Chowdhury HR, Sack RB. Methodological issues in diarrhoeal disease epidemiology: definition of diarrhoeal episodes. *Int J Epidemiol.* 1991;20:1057-63.
9. Davidson G, Barnes G, Bass D, Cohen M, Fasano A, Fontaine O, et al. Infectious diarrhea in children: Working Group Report of the First World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002;35:S143-50.
10. Szymanski H, Pejcz J, Jawien M, Chmielarczyk A, Struss M, Heczko PB. Treatment of acute infectious diarrhoea in infants and

- children with a mixture of three *Lactobacillus rhamnosus* strains--a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;23:247-53.
11. Gazala E, Weitzman S, Weizman Z, Gross J, Bearman JE, Gorodischer. Early vs. late refeeding in acute infantile diarrhea. *Israel J Med Sci.* 1988;24:175-9.
 12. Lozano JM, Céspedes JA. Lactose vs. lactose free regimen in children with acute diarrhoea: a randomized controlled trial. *Arch Latinoam Nutr.* 1994;44:6-11.
 13. Haffejee IE. Cow's milk-based formula, human milk, and soya feeds in acute infantile diarrhea: a therapeutic trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1990;10:193-8.
 14. Khuffash FA, Sethi SK, Shaltout AA. Acute gastroenteritis: clinical features according to etiologic agents. *Clin Pediatr (Phila).* 1988;27:365-8.
 15. Rosenfeldt V, Michaelsen KF, Jakobsen M, Larsen CN, Moller PL, Tvede M, et al. Effect of probiotic *Lactobacillus* strains on acute diarrhea in a cohort of nonhospitalized children attending day-care centers. *Pediatr Infect Dis J.* 2002;21:417-9.
 16. Dugdale A, Lovell S, Gibbs V, Ball D. Refeeding after acute gastroenteritis: a controlled study. *Arch Dis Child.* 1982;57:76-8.
 17. Haque KN, al-Frayh A, el-Rifai R. Is it necessary to regraduate milk after acute gastroenteritis in children? *Trop Geogr Med.* 1983;35:369-73.
 18. Isolauri E, Vesikari T, Saha P, Viander M. Milk versus no milk in rapid refeeding after acute gastroenteritis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1986;5:254-61.
 19. Fuchs SC, Victoria CG. Risk of prognostic factors for diarrheal disease in Brazilian infants: a special case-control design application. *Cad Saude Publica.* 2002;18:773-82.
 20. World Health Organization (WHO). Programme for the Control of Diarrhoeal Diseases. A manual for the treatment of diarrhoea. Ginebra: WHO/CDD/SER/80.2 Rev 2 1990.
 21. Provisional Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Acute Gastroenteritis. Practice parameter: the management of acute gastroenteritis in young children. *Pediatrics.* 1996;97:424-35.
 22. Brühl P, Lamers H, Dongen AV, Lemmen W, Graafmans D, Jamin R, et al. Richtlijn Acute Diarree. *Huisarts Wet.* 2007;50:11.
 23. Armon K, Stephenson T, MacFaul, Eccleston P, werneke U, Baumer H. An evidence and consensus based guideline for acute diarrhea management. *Arch Dis Child.* 2001;85:132-42.
 24. Acute Gastroenteritis Guideline Team, Cincinnati Children's Hospital Medical Center. Evidence-based care guideline for prevention and management of acute gastroenteritis in children age 2 months to 18 years. Cincinnati Children's Hospital Medical Center, 2011. Disponible en: <http://www.cincinnatichildrens.org/service/j/andersoncenter/evidence-based-care/gastroenteritis/>.
 25. WGO practice guideline: Acute diarrhoea. Book WGO practice guideline: Acute diarrhoea City: World Gastroenterology Organisation; 2008, 28.
 26. Van den Berg J, Berger MY. Guidelines on acute gastroenteritis in children: a critical appraisal on their quality and applicability in primary care. *BMC Fam Pract.* 2011;12:134.
 27. Steiner MJ, DeWalt DA, Byerley JS. Is this child dehydrated? *JAMA.* 2004;291:2746-54.
 28. Mackenzie A, Barnes G, Shann F. Clinical signs of dehydration in children. *Lancet.* 1989;2:605-7.
 29. Saavedra JM, Harris GD, Li S, Finberg L. Capillary refilling (skin turgor) in the assessment of dehydration. *Am J Dis Child.* 1991;145:296-8.
 30. Gorelick MH, Shaw KN, Murphy KO. Validity and reliability of clinical signs in the diagnosis of dehydration in children. *Pediatrics.* 1997;99:e6.
 31. Shavit I, Brant R, Nijssen-Jordan C, Galbraith R, Johnson DW. A novel imaging technique to measure capillary-refill time: improving diagnostic accuracy for dehydration in young children with gastroenteritis. *Pediatrics.* 2006;118:2402-8.
 32. Porter SC, Fleisher GR, Kohane IS, Mandl KD. The value of parental report for diagnosis and management of dehydration in the emergency department. *Ann Emerg Med.* 2003;41:196-205.
 33. Goldman RD, Friedman JN, Parkin PC. Validation of the clinical dehydration scale for children with acute gastroenteritis. *Pediatrics.* 2008;122:545-9.
 34. Bailey B, Gravel J, Goldman RD, Friedman JN, Parkin PC. External validation of the clinical dehydration scale for children with acute gastroenteritis. *Acad Emerg Med.* 2010;17:583-8.



Guía de práctica clínica ibero-latinoamericana sobre el manejo de la gastroenteritis aguda en menores de 5 años: esquemas de hidratación y alimentación

Pedro Gutiérrez-Castrellón^{a,*}, Eduardo Salazar-Lindo^b, Isabel Polanco Allué^c
y Grupo Ibero-Latinoamericano sobre el Manejo de la Diarrea Aguda (GILA)*

^aUnidad de Investigación Traslacional, Subdirección de Investigación Biomédica, Hospital General Dr. Manuel Gea González, Ministerio de Salud, México

^bLaboratorio Gastrolab, Perú

^cCatedrática de Pediatría, Facultad de Medicina, UAM. Jefe del Servicio de Gastroenterología y Nutrición, Hospital Infantil Universitario La Paz, Madrid, España

Introducción

La deshidratación por gastroenteritis aguda (GEA) es aún un problema pediátrico de gran relevancia. La piedra angular del tratamiento y el principal desafío sigue siendo proporcionar una rehidratación temprana y efectiva, así como reiniciar lo más tempranamente posible una alimentación óptima y adecuada para el momento biológico del niño.

Rehidratación oral

El descubrimiento del transporte acoplado de sodio y glucosa en la superficie apical de las vellosidades del intestino delgado y su influencia sobre la absorción de agua y solutos llevó al desarrollo de las soluciones de rehidratación oral (SRO), que sigue siendo la primera línea de tratamiento de la diarrea aguda y debe empezarse lo antes posible desde el inicio de los síntomas¹. Sin embargo, a pesar de la eficacia probada de la SRO, sigue siendo subutilizada²⁻⁴. Además, aunque la utilización de la SRO está extendida en todo el mundo, todavía no se ha estandarizado la composición y se emplean diferentes composiciones según el país. Los esfuerzos de los últimos años han estado fundamentalmente dirigidos a realizar una rigurosa investigación respecto a las evidencias disponibles para obtener la SRO más adecuada con un equilibrio de eficacia, seguridad y aplicabilidad, así como a tratar de mejorar su composición mediante la adición

de algunos elementos con el objetivo de incrementar sus propiedades. De todas las modificaciones potenciales que se han explorado, la que ha tenido mayor efecto sobre el tratamiento de los casos de diarrea ha sido la reducción de la osmolaridad respecto a la SRO propuesta originalmente por la Organización Mundial de la Salud (OMS); es decir, una SRO con menor concentración de sodio y glucosa⁵.

Eficacia de la rehidratación enteral (oral o nasogástrica) frente a intravenosa (GE moderado. Tabla de evidencia 1)

Existen evidencias que señalan la superioridad de la rehidratación enteral (oral, nasogástrica) sobre la intravenosa para el manejo de la deshidratación leve y moderada. Una revisión sistemática del año 2011⁶ basada en tres metaanálisis previos⁷⁻⁹, que incluyó niños y jóvenes de hasta 18 años, señaló que la rehidratación enteral redujo significativamente la duración de la estancia hospitalaria en comparación con la rehidratación intravenosa (RIV) (8 ensayos clínicos aleatorizados [ECA], 960 niños; diferencia de medias ponderada [DMP] -0,88 días, intervalo de confianza [IC] del 95%, de -1,45 días a -0,32 días). Cuando se analizaron exclusivamente los niños tratados con SRO por vía oral la reducción fue aún mayor (6 ECA, 526 niños; DMP -1,2 días; IC del 95%, -2,38 a -0,02 días). Se observó equivalencia terapéutica entre ambas vías en relación con el aumento de peso

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: inpcocrane@gmail.com (P. Gutiérrez-Castrellón).

* Los miembros del Grupo Ibero-Latinoamericano sobre el Manejo de la Diarrea Aguda (GILA) se relacionan en el anexo 1.
1695-4033/© 2014 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

(DMP -26 g; IC del 95%, -60,8 a 9,7 g) y la duración de la diarrea (DMP -6,39 h; IC del 95%, -13,73 a 0,94 h). Al analizar el riesgo de fracaso, se identificó que este fue aparentemente mayor para la SRO que para la RIV (18 ECA; 1.811 niños: 5% de SRO frente al 1% con RIV), pero las definiciones de fracaso variaron y una mirada *post hoc* a ensayos con diferentes criterios de inclusión y exclusión sugiere que puede haber una diferencia importante en la respuesta a la SRO entre los participantes que vomitaron (diferencia de riesgo del 4% [IC del 95%, -5 a 13]) y los que no vomitaron (diferencia de riesgo del 0% [IC del 95%, -3 a 3]). Por otro lado, uno de los metaanálisis⁷ demostró menos episodios adversos mayores (muerte o convulsiones) con rehidratación enteral que con RIV (16 ECA, 1.545 niños; AR en caso de muerte o ataque: 5/886 [1%], con enteral; 15/659 [2%] con intravenosa; RR 0,36; IC del 95%, 0,14-0,89). La revisión de Hartling et al señaló que solo 3 de los 17 ensayos informaron de muertes, todas ellas en países de ingresos bajos o medios, y que el íleo paralítico fue más frecuente en los pacientes tratados con SRO (NNT: 33; IC del 95%, 20-100)⁸. En niños con vómitos persistentes puede usarse SRO, pero estos deben seguirse de cerca para garantizar que el tratamiento esté siendo efectivo. Si este falla, podría recurrirse durante las primeras horas a administrar SRO a través de sonda nasogástrica si existe disponibilidad, ya que es eficaz, parece reducir la duración de la diarrea cuando se compara frente al tratamiento intravenoso (TIV) (rehidratación nasogástrica: 2 ECA, 494 niños; DMP -17,77 h; IC del 95%, -27,55 a -7,99 h) y tiene menos complicaciones¹⁰. Aunado a lo anterior, GILA considera que en la aplicación de la evidencia para la práctica clínica hay otra serie de factores más difíciles de medir que, en líneas generales, apoyan el uso de la SRO (riesgo de sobrehidratación, aplicabilidad más sencilla, coste, misma rapidez en la administración).

Recomendaciones (Tabla de recomendación 1)

La rehidratación oral debería usarse como terapia de primera línea en el manejo de los niños con GEA de leve a moderada:

- La rehidratación enteral se asocia a un número significativamente menor de efectos adversos en comparación con la terapia i.v. y con una menor estancia hospitalaria, y resulta efectiva en la mayoría de los niños (GE moderado).
- Cuando la rehidratación oral no es posible, la rehidratación enteral por vía nasogástrica es efectiva y presenta menos complicaciones que la rehidratación i.v. (GE moderado).

SRO hipoosmolar (< 270 mOsm/l) frente a estándar (311 mOsm/l) en niños con cólera y sin cólera (GE alto. Tabla de recomendación 2A)

Las evidencias actuales señalan una superioridad terapéutica de las formulaciones de SRO con una osmolaridad de ≤ 270 mOsm/l frente a la SRO estándar con una osmolaridad de ≥ 310 mOsm/l para el tratamiento integral de la GEA, ya que se han asociado a una reducción significativa de la tasa de gasto fecal (diferencia de medias estandarizada [DME] -0,23 [-0,33, -0,14]), necesidad de rehidratación intravenosa (OR 0,59 [0,45, 0,79]) y frecuencia de vómitos (OR 0,71

[0,55, 0,92])¹¹⁻¹³. En relación con las SRO para el tratamiento de la GEA asociada a infección por *V. cholerae*, una revisión sistemática publicada recientemente no encontró diferencias significativas en la necesidad de infusión intravenosa no programada entre ambas SRO. Incluso en los niños tratados con SRO de osmolaridad ≤ 270 mOsm/l a base de arroz la duración de la diarrea fue más corta (DM -9,13 [-11,89, -6,37]), sin observarse diferencias en este grupo poblacional cuando se compararon los casos de hiponatremia significativa¹⁴.

SRO de osmolaridad reducida (SR-OR) con 60 mEq/l de sodio frente a 75 mEq/l de sodio (GE moderado. Tabla de evidencia 2B)

Los ensayos clínicos contenidos en las revisiones sistemáticas publicadas por Hahn y Murphy en 2001 y 2004, respectivamente, permitieron efectuar una evaluación estratificada de las SRO-OR con 60-74 mEq/l de sodio frente a las SRO-OR con 75-84 mEq/l de sodio, identificándose una superioridad de las SRO con Na 60-74 mEq/l en relación con la necesidad de rehidratación intravenosa, tasa de gasto fecal y menor frecuencia de vómitos¹¹⁻¹². En el mismo sentido, en fechas recientes realizamos una revisión sistemática estratificada de los ensayos clínicos, identificados hasta 2011, en los cuales se utilizó, al menos en una rama de tratamiento, SRO-OR para el tratamiento de la GEA en niños. Se identificó una superioridad de las SRO con < 75 mEq/l de sodio, con una menor necesidad de esquemas de hidratación intravenosos (RR 0,66 [IC del 95%, 0,42-1,04; p = 0,07] frente a RR 0,76 [IC del 95%, 0,45-1,26; p = 0,29]), una menor tasa de gasto fecal (SMD -0,38 [IC del 95%, -0,55 a -0,22; p = 0,001] frente a SMD -0,05 [IC del 95%, -0,25 a 0,15; p = 0,64]), menor duración de la diarrea (SMD -1,34 [IC del 95%, -2,50 a -0,19; p = 0,02] frente a SMD 1,0 [IC del 95%, 0,84-1,16; p = 0,001]) y menor riesgo de vómito (RR 0,64 [IC del 95%, 0,46-0,88; p = 0,006] frente a RR 0,92 [IC del 95%, 0,81-1,04; p = 0,16]), sin observar diferencias en relación con el riesgo de hiponatremia (en prensa).

Recomendaciones (Tabla de recomendación 2)

Las SRO con osmolaridad reducida deben usarse como terapia de primera línea para el tratamiento de niños con GEA.

Las SRO con 60-74 mEq/l de sodio son superiores a las SRO con 75-84 mEq/l de sodio para el tratamiento de los niños con GEA.

Incluso en niños con GEA secundaria a infección por *V. cholerae*, las SRO de osmolaridad reducida son más efectivas al reducir la necesidad de infusiones i.v. no programadas, el gasto fecal y los episodios de vómito, sin producir o condicionar hiponatremia.

Rehidratación oral polimérica frente a SRO basadas en glucosa (GE moderado. Tabla de evidencia 3)

Estas SRO tienen su fundamento en el hecho de que la sustitución de glucosa por almidón derivado de arroz o cereales puede reducir el gasto fecal al incrementar la cantidad de

sólidos en la luz intestinal sin aumentar la osmolaridad, así como acortar la duración de la diarrea, al permitir una mayor absorción de agua y electrolitos. En 2009 se publicó una revisión sistemática de 34 ensayos clínicos y con un total de 4.214 participantes (27 con niños, 5 con adultos y 2 con ambos), comparando SRO poliméricas frente a SRO basadas en glucosa¹⁵. Se identificó que las SRO poliméricas reducen la necesidad de infusiones intravenosas no programadas en comparación con SRO con glucosa (RR 0,75; IC del 95%, 0,59-0,95; 2.235 participantes; 19 ensayos), acortan la duración de la diarrea por cólera (DM -7,11 h [de 1,91 a -2,32]; 228 participantes, 4 ensayos) y reducen el gasto fecal en las primeras 24 h (DM -119,85 g/kg [de -114,73 a -124,97 g/kg]; 129 participantes, 2 ensayos) con un perfil de efectos adversos semejante. El problema primordial de este análisis es que en el grupo de comparación de SRO basadas en glucosa se incluyó SRO con osmolaridad ≤ 300 mOsm/l. Al intentar efectuar un análisis solo con SRO con < 270 mOsm/l de estudios realizados en niños, no se encontró evidencia suficiente para establecer conclusiones al respecto. Una segunda revisión del mismo año que incluye un total de 423 niños y que compara SRO poliméricas frente a SRO basadas en glucosa con < 270 mOsm/l señala que las SRO poliméricas se asociaron a una menor duración de la diarrea (DMP; IC del 95%, -4,5 [-7,2, -1,8]) y del gasto fecal (DMP; IC del 95%, -24,6 [-40,7, -8,5]), sin diferencias en lo que respecta a la necesidad de RIV o en la frecuencia de vómitos e hiponatremia. Ninguno de los estudios reportó información sobre hospitalización o mortalidad¹⁶. Otro ECA publicado en 2009 llevado a cabo en niños con desnutrición grave demostró que las SRO basadas en arroz, en comparación con las SRO de glucosa y con las SRO de glucosa adicionadas con 50 g/l de almidón amilasa-resistente, redujeron el gasto fecal (31%; IC del 95%, 14-42; $p = 0,004$) sin diferencias respecto a la duración de la diarrea ni el tiempo necesario para alcanzar el 80% de la mediana de peso para la talla¹⁷. En 2010, se llevó a cabo otro estudio en 70 niños (9-60 meses) de Tailandia que corroboró una reducción significativa de la duración de la diarrea y en la admisión con la SRO basada en arroz en comparación con la SRO basada en glucosa (27,5 frente a 40,5 h; $p = 0,01$ y 40,1 frente a 56,0 h; $p = 0,02$, respectivamente) sin diferencias significativas en la necesidad de TIV, frecuencia en la defecación o en la ganancia de peso¹⁸.

Recomendación (Tabla de recomendación 4)

Las SRO basadas en arroz pueden usarse como terapia alternativa a la SRO basadas en glucosa, especialmente en niños con diarrea por *V. cholerae*, ya que parecen reducir el gasto fecal y la duración de la diarrea. Se requieren más estudios que comparen SRO-OR con SRO poliméricas.

SRO adicionadas con zinc

En la guía ILA-GEA de 2010 se documentaron los resultados de cuatro ensayos clínicos que administraron SRO con zinc frente a SRO en niños con GEA, que demostraban el efecto benéfico del zinc adicionado a las SRO¹⁹. En 2011 se publicó un cuarto ensayo clínico con 119 niños italianos de 3-36 meses con GEA y deshidratación de leve a moderada en el que se identificó un beneficio al administrar una SRO hipotónica

que contenía zinc (1 mmol/l) y prebióticos (fructooligosacáridos y xilooligosacáridos, ambos de 0,35 g/l). Comparado con el uso de SRO solamente, el uso de SRO con zinc y prebióticos produjo una mayor resolución de la diarrea a las 72 h (el 50 frente al 72,9%, respectivamente; $p = 0,01$), mayor ingesta de SRO las primeras 24 h (50 frente a 22 ml/kg, respectivamente; $p < 0,001$) y un número menor de pérdidas de días de trabajo por parte de los padres (0,39 frente a 1,45 días, respectivamente; $p < 0,001$)²⁰. Estos cinco ensayos contrastan con un ECA publicado también en 2011 y realizado con 500 niños de 1-35 meses de La India que comparó el uso de SRO con zinc (40 mg/l) frente a SRO para el tratamiento de la diarrea aguda. No hubo diferencias en la tasa fecal ($p = 0,25$) ni en el tiempo de recuperación (HR: 1,06; IC del 95%, 0,88-1,27) entre los grupos; debe llamar la atención que en este estudio se utilizaron SRO con 75 mEq/l de sodio²¹.

Soluciones de rehidratación oral con polifenoles fitobiológicos

Recientemente se han utilizado SRO combinadas con una mezcla de polifenoles y metabolitos naturales (polifenoles fitobiológicos), derivados de las hojas del té verde (*Camellia sinensis*) y de la granada (*Punica granatum*), con propiedades antimicrobianas y de unión a toxinas y con capacidad de inhibición contra *Bordetella bronchiseptica*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella enterica serovar typhimurium* y grampositivos (*Bacillus cereus*, *Listeria monocytogenes* y *Staphylococcus aureus*). Adicional a estudios *in vitro* y en modelos animales, estas SRO se han probado en diversos ensayos clínicos en adultos y niños. Entre los realizados en niños vale la pena destacar el llevado a cabo en 2010 con 86 niños de 2 a 17 años, con diarrea de 48 h de evolución, con historia de enfermedad sistémica aguda (meningitis, sepsis, neumonía), enfermedades crónicas subyacentes, sin alergia alimentaria o uso de probióticos, antidiarreicos, antibióticos en las dos semanas previas, aleatorizados a través de un ensayo doble ciego de brazos cruzados a recibir SRO con el producto bajo estudio frente a SRO con placebo en dos diferentes combinatorias. El día 1 los pacientes fueron vigilados durante 2 h después de la administración del producto y enviados a casa. Fueron citados al día siguiente para recibir la combinatoria opuesta y nuevamente vigilados durante 2 h y enviados a su domicilio para regresar el día 3. En el grupo que recibió el día 1 la SRO con el producto bajo estudio, la duración de la diarrea fue de 1 h y 59 min, comparado con 11 h y 11 min en el grupo control ($p < 0,015$ [nivel 1 + evidencia], recomendación B). En 2012 Arthur Dover y Telma Noguera realizaron un ensayo de similares características (aleatorizado, doble ciego, de brazos cruzados) dirigido a evaluar la efectividad de este extracto de plantas para restaurar la homeostasis intestinal en niños de 2 a 17 años con diarrea de 48 h de evolución. A su ingreso los pacientes fueron aleatorizados a recibir durante 24 h solución de rehidratación oral (SRO) adicionada con el extracto (grupo 1, $n = 30$) o SRO con placebo (grupo 2, $n = 31$). El segundo día, los niños del grupo 1 se cambiaron a recibir SRO con placebo y los del grupo 2 a recibir SRO adicionada con el extracto. Las evacuaciones fueron categorizadas uti-

lizando la escala de Bristol (BSS). En las primeras 24 h los pacientes tratados con SRO con el extracto presentaron un BSS de 4 o menos con un promedio de 3,1 frente a 9,2 h en el grupo control ($p = 0,002$). Los pacientes que en el segundo periodo cambiaron a SRO y placebo se mantuvieron con el mismo comportamiento, mientras que en los pacientes que en el primer periodo recibieron SRO con placebo y luego cambiaron a SRO con el extracto, el número de evacuaciones se redujo en relación con el primer periodo ($p = 0,0001$). No se observaron efectos adversos²².

SRO con tanato de gelatina

El tanato de gelatina polvo es una combinación de ácido tánico y gelatina. El ácido tánico es un polímero de ácido gálico y glucosa y posee una gran capacidad de formar complejos macromoleculares con proteínas a las que se fija mediante enlaces de hidrógeno (propiedad astringente), polisacáridos, ácidos nucleicos, esteroides, alcaloides y saponinas. Se le atribuyen, también, propiedades antibacterianas y antioxidantes. A su vez, la gelatina parece conferir protección a la mucosa inflamada contra los ácidos y álcalis que las fermentaciones bacterianas o putrefacciones producen en el trayecto entérico. Aunque la evidencia clínica disponible para avalar el uso de taninos para el tratamiento de la diarrea en lactantes y niños se limite únicamente a dos estudios, resulta sorprendente su alto volumen de prescripción actual en algunos países. Loeb et al realizaron un estudio abierto, aleatorizado, en el cual compararon un preparado rico en tanatos frente a placebo en 41 lactantes y niños de edades comprendidas entre 3 y 21 meses con diarrea aguda de origen bacteriano y viral²³. Recientemente, los autores de un estudio observacional llevado a cabo en España con 211 niños con GEA que comparaba SRO con SRO más tanato de gelatina observaron una disminución significativa en la media del número de deposiciones a las 12 h ($6,19 \pm 2,95$ frente a $7,26 \pm 2,95$; $p = 0,02$) asociada a una mejora en la consistencia de las deposiciones en el grupo de SRO más tanato de gelatina; esta última, no significativa²⁴.

SRO adicionadas con miel

La miel posee propiedades antiinflamatorias y antimicrobianas. Un estudio clínico con 100 niños (edad aproximada de 1,3 años) llevado a cabo en el año 2010 evaluó la SRO fortificada con miel (5 ml/100 ml de SRO) y demostró que esta combinación redujo significativamente el vómito ($p < 0,001$) y la frecuencia de la diarrea ($p < 0,05$), así como el tiempo de recuperación²⁵.

Recomendación

Se debe considerar una alternativa segura y efectiva la administración de SRO con < 75 mEq/l de sodio adicionadas con zinc para el tratamiento de los menores de 5 años con GEA.

Existen diversos estudios experimentales y en niños con GEA que establecen las SRO adicionadas con polifenoles fitobiológicos como alternativas prometedoras para el tra-

tamiento de la GEA dado su efecto microbiológico adicional.

No existe hasta el momento evidencia suficiente de adecuada calidad que permita recomendar la utilización de SRO adicionadas con otros sustratos como miel o tanato de gelatina para el tratamiento integral de los niños con GEA.

Dietas y fórmulas especiales

El protocolo nutricional de los niños con GEA es un aspecto fundamental en el tratamiento y es particularmente relevante en niños con malnutrición. La alimentación precoz y continuar con la dieta habitual parecen reportar beneficios dado el efecto trófico que ejercen los nutrientes. La realimentación temprana contribuye a disminuir el riesgo de que aumente la permeabilidad intestinal por la infección, evitando el paso de macromoléculas y sus consecuencias clínicas como la intolerancia a proteínas. También contribuye a mantener la actividad de las disacaridasas y disminuye la hipotrofia intestinal morfológica y funcional asociada al reposo intestinal²⁶. Todas las guías recientes establecen que la lactancia debería continuarse durante la rehidratación y debería pautarse una dieta apropiada para la edad del niño que debería iniciarse durante o después de la rehidratación inicial (4-6 h) y es innecesaria la dilución de las fórmulas¹⁹.

Alimentación inmediata o alimentación tardía (GE moderado. Tabla de evidencia 5)

Estudios previos demostraron que la alimentación temprana reducía significativamente la duración de la diarrea (0,43 días, IC del 95%, -0,74 a -0,12 días) y mejoraba la ganancia ponderal, sin observarse efectos negativos sobre la duración de la diarrea o la tasa de gasto fecal. Una revisión reciente compara la eficacia y la seguridad de la reintroducción temprana de la alimentación (dentro de las 12 h del inicio de la rehidratación) o tardía (después de 12 h desde el inicio de la rehidratación) en 1.226 niños menores de 5 años (12 ECA) y concluye que no hubo diferencias significativas entre los dos grupos de realimentación en cuanto al número de participantes que necesitaron TIV sin programar (6 ECR, $n = 813$; RR 0,87 [0,48-1,6]), a los episodios de vómitos (5 ECR, $n = 466$; RR 1,16 [0,72-1,9]) y a los que desarrollaron diarrea persistente (4 ECR, $n = 522$; RR 0,57 [0,18-1,85]). En el grupo con realimentación tardía la duración de la diarrea fue algo más prolongada, aunque no alcanza significación estadística (MD -6,90 h; IC del 95%, -18,70 a 4,91; $n = 685$, 7 ECR) y el gasto fecal a las 24 y 48 h fue de 5,86 (de -24 a 35) y -19,7 (de -55 a 16), respectivamente²⁷.

Comentario de los autores

Previamente, se había demostrado el efecto beneficioso de la realimentación temprana sobre la ganancia ponderal y la duración de la diarrea. Recientemente, se ha corroborado su seguridad, ya que no parece afectar a la necesidad de líquidos por vía intravenosa o a un posible aumento del riesgo de desarrollar diarrea persistente.

Recomendación (Tabla de recomendación 5)

Para un tratamiento óptimo de los niños con GEA de leve a moderada, la alimentación normal debería continuarse sin dejar pasar más de 4-6 h desde el inicio de la rehidratación.

Fórmulas sin lactosa (GE bajo. Tabla de evidencia 6)

Una revisión sistemática reciente con metaanálisis y cinco ECA posteriores que comparan las fórmulas con y sin lactosa demuestra una reducción de la duración de la diarrea, ganancia de peso y volumen total de deposiciones con las fórmulas libres de lactosa. Los resultados del metaanálisis demuestran que la tasa de fracaso terapéutico en los niños alimentados con fórmulas con lactosa era significativamente mayor (RR 2,1 [IC del 95%, 1,6-2,7]) en comparación con los niños alimentados con fórmulas sin lactosa. Además, las fórmulas sin lactosa se asociaron a una tasa menor de gasto fecal (3,5 frente a 4,0 deposiciones/día; $p < 0,004$), menor duración de la diarrea (82 frente a 95 h; $p = 0,001$) y del volumen total de heces ($p = 0,002$)²⁸. Respecto a los otros cinco ECR, tres corroboran una reducción de la duración de la diarrea con las fórmulas sin lactosa y los otros dos estudios de menor tamaño muestral no encuentran diferencias significativas. Uno de estos estudios compara fórmulas de soja con y sin lactosa en un total de 200 niños de 3 a 18 meses con GEA y observan un volumen total de deposiciones significativamente inferior en las fórmulas sin lactosa, 69 ml/kg (IC del 95%, 55-87 ml/kg) frente a 164 ml/kg (IC del 95%, 131-208 ml/kg; $p < 0,001$)²⁹⁻³³.

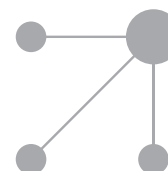
Recomendación (Tabla de recomendación 6)

Las fórmulas sin lactosa pueden disminuir la duración de la diarrea en comparación con las fórmulas con lactosa (GE bajo). Se recomienda una evaluación cuidadosa de coste-beneficio antes de decidir la administración de este tipo de alternativas alimentarias.

Bibliografía

- World Health Organization. The treatment of diarrhoea. A manual for physicians and other senior health workers. WHO/FCH/CAH/05.1. Ginebra: WHO, 2005. Disponible en: http://www.who.int/child_adolescent_health/documents/9241593180/en/index.html
- Guarino A, Albano F, Guandalini S; Working Group on Acute Diarrhea. Oral rehydration solution: toward a real solution. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2001;33 Suppl 2:S2-12.
- Munos MK, CL Fischer CL, Black RE. The effect of oral rehydration solution and recommended home fluids on diarrhoea mortality. *Int J Epidemiol.* 2010;39:i75-i87.
- Nunez J, Liu DR, Nager AL. Dehydration treatment practices among pediatrics-trained and non-pediatrics trained emergency physicians. *Pediatric Emerg Care.* 2012;28:322-8.
- Cleghorn G, Boey C, Wittenberg D, Fuchs G, Oliver M, Buttery J, et al. Acute infectious diarrhea lessons learned from the past? *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;55:489-93.
- Dalby-Payne JR, Elliot EJ. Gastroenteritis in children. *Clin Evid (online).* 2011;07:314.
- Fonseca BK, Holdgate A, Craig JC. Enteral vs. intravenous rehydration therapy for children with gastroenteritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2004;158:483-90.
- Hartling L, Bellemare S, Wiebe N, Russell K, Klassen TP, Craig W. Oral versus intravenous rehydration for treating dehydration due to gastroenteritis in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;19(3):CD004390.
- Bellemare S, Hartling L, Wiebe N, Russell K, Craig W, McConnell D, et al. Oral rehydration versus intravenous therapy for treating dehydration due to gastroenteritis in children: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Med.* 2004;2:11.
- Rouhani S, Meloneney L, Ahn R, Nelson BD, Burke TF. Alternative rehydration methods: a systematic review and lessons for resource-limited methods. *Pediatrics.* 2011;127:e748-57.
- Hahn S, Kim Y, Garner P. Reduced osmolarity oral rehydration solution for treating dehydration due to diarrhoea in children: systematic review. *BMJ.* 2001;323:81.
- Murphy C, Hahn S, Volmink J. Reduced osmolarity oral rehydration solution for treating cholera. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(4):CD003754.
- Atia AN, Buchman AL. Oral rehydration solutions in non-cholera diarrhea: a review. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:2596-604.
- Musekiwa A, Volmink J. Oral rehydration salt solution for treating cholera: ≤ 270 mOsm/L solutions vs ≥ 310 mOsm/L solutions. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Dec 7;(12):CD003754.
- Gregorio GV, Gonzales ML, Dans LF, Martinez EG. Polymer-based oral rehydration solution for treating acute watery diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Apr 15;(2):CD006519.
- Mathew JL. Non-Glucose Oral Rehydration Solution -Does it Make a Good Thing Better? *Ind Pediatr.* 2009;46:501-5.
- Alam NH, Islam S, Sattar S, et al. Safety of rapid intravenous rehydration and comparative efficacy of 3 oral rehydration solutions in the treatment of severely malnourished children with dehydrating cholera. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009;48:318-27.
- Intarakhao S, Sritipsukho P, Aue-u-lan K. Effectiveness of packed rice-oral rehydration solution among children with acute watery diarrhoea. *J Med Assoc Thai.* 2010;93 Suppl 7:S21-5.
- Gutiérrez-Castrellón P, Polanco I, Salazar E. An evidence based Iberic-Latin American guideline for acute gastroenteritis management in infants and preschoolers. *An Pediatr (Barc).* 2010;72:e1-220.
- Passariello A, Terrin G, De Marco G, Cecere G, Ruotolo S, Marino A, et al. Efficacy of a new hypotonic oral rehydration solution containing zinc and prebiotics in the treatment of childhood acute diarrhoea: a randomized controlled trial. *J Pediatr.* 2011;158:288-92.e1.
- Wadhwa N, Natchu UC, Sommerfelt H, Strand TA, Kapoor V, Saini S, et al. ORS containing zinc does not reduce duration or stool volume of acute diarrhoea in hospitalized children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;53:161-7.
- NASPGHAN Annual Meeting. *JPGN.* 2012;55:E11-E123.
- Loeb H, Vandenplas Y, Würsch P, Guesry P. Tannin-rich carob pod for the treatment of acute-onset diarrhoea. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1989;8:480-5.
- Esteban Carretero J, Durbán Reguera F, López-Argüeta Álvarez S, López Montes J. A comparative analysis of response to vs. ORS + gelatin tannate pediatric patients with acute diarrhea. *Rev Esp Enferm Dig.* 2009;101:41-8.
- Abdulrhaman MA, Mekawy MA, Awadalla MM, Mohamed AH. Bee honey added to the oral rehydration solution in treatment of gastroenteritis in infants and children. *J Med Food.* 2010;13:605-9.
- Suárez L, Cano B. Current management of acute gastroenteritis (AGE) with oral rehydration solutions. *Nutr Clin Diet Hosp.* 2009;29:6-14.
- Germana GV, Dans LF, Silvestre MA. Early versus delayed re-

- feeding for children with acute diarrhoea. Cochrane Database Syst Rev. 2011;(7)CD 007296.
28. Brown KH, Peerson JM, Fontaine O. Use of nonhuman milks in the dietary management of young children with acute diarrhea: a meta-analysis of clinical trials. *Pediatrics*. 1994;93:17-27.
 29. Allen UD, McLeod K, Wang EE. Cow's milk versus soy-based formula in mild and moderate diarrhea: a randomized, controlled trial. *Acta Paediatr*. 1994;83:183-7.
 30. Clemente Yago F, Tapia Collados C, Comino Almenara L, López Peña L, Escrivá Tomás P, González Peraba J. Lactose-free formula versus adapted formula in acute infantile diarrhea. *An Esp Pediatr*. 1993;39:309-12.
 31. Lozano JM, Céspedes JA. Lactose vs. lactose free regimen in children with acute diarrhoea: a randomized controlled trial. *Arch Latinoam Nutr*. 1994;44:6-11.
 32. Fayad IM, Hashem M, Hussein A, Zikri MA, Santosham M. Comparison of soy-based formulas with lactose and with sucrose in the treatment of acute diarrhoea in infants. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1999;153:675-80.
 33. Wall CR, Webster J, Quirk P, Robb TA, Cleghorn GJ, Davidson GP, Shepherd RW. The nutritional management of acute diarrhoea in young infants: effect of carbohydrate ingested. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1994;19:170-4.



Guía de práctica clínica ibero-latinoamericana sobre el manejo de la gastroenteritis aguda en menores de 5 años: tratamiento farmacológico

Eduardo Salazar-Lindo^a, Isabel Polanco Allué^b, Pedro Gutiérrez-Castrellón^{c,*}
y Grupo Ibero-Latinoamericano sobre el Manejo de la Diarrea Aguda (GILA)*

^aLaboratorio Gastrolab, Perú

^bCatedrática de Pediatría, Facultad de Medicina, UAM. Jefe del Servicio de Gastroenterología y Nutrición, Hospital Infantil Universitario La Paz, Madrid, España

^cUnidad de Investigación Traslacional, Subdirección de Investigación Biomédica, Hospital General Dr. Manuel Gea González, Ministerio de Salud, México

Racecadotril (GE alto. Tabla de evidencia 7)

Racecadotril es un inhibidor específico de la encefalina intestinal que ejerce una acción antisecretora fisiológica. Diferentes estudios han demostrado que su acción selectiva sobre los receptores opioides δ le confiere una ventaja frente a otros fármacos antidiarreicos, pues no altera los tiempos de tránsito orocecal y colónico y regula, por tanto, la eliminación excesiva de agua y electrolitos, reduciendo la probabilidad de deshidratación sin retrasar el tránsito intestinal. De esta forma, evita el posible riesgo de sobreinfección bacteriana o estreñimiento secundario que presentan otros antidiarreicos¹⁻³. Hasta el momento de desarrollo de la presente actualización de la guía, la eficacia de racecadotril se ha evaluado en un total de 18 estudios, en los que se han incluido cerca de 3.000 pacientes (9 estudios en 1.384 niños de 1 mes a 15 años). Un metaanálisis recientemente publicado⁴ efectuó una valoración de los ensayos clínicos llevados a cabo en niños procedentes de Guatemala, México, Perú, España, India y Francia⁵⁻¹² y demostraba que racecadotril en combinación con solución de rehidratación oral (SRO) reduce significativamente la duración de la diarrea (175 días en el grupo tratado con racecadotril frente a 281 días en el grupo tratado con SRO y placebo [$p < 0,001$]); la media del gasto fecal (0,59 [0,51; 0,74]; $p < 0,001$); el número medio de deposiciones diarreicas (0,63 [0,51; 0,74]; $p < 0,001$), y mejora en un tiempo significativamente menor la consistencia de las evacuaciones. En total, el 50% de los

niños que tomaron racecadotril y SRO se recuperaron a las 48 h, en comparación con el 26% de los niños que tomaron únicamente SRO o placebo (RR 1,98, intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,71-2,28). Los resultados fueron muy similares en los lactantes (edad < 1 año) (HR = 2,01 [de 1,71 a 2,36], $n = 714$; $p < 0,001$) y los niños pequeños (edad > 1 año) (HR = 2,16 [de 1,83 a 2,57], $n = 670$; $p < 0,001$). La heterogeneidad entre los estudios fue baja ($I^2 = 0,28$). Además, racecadotril demostró ser eficaz independientemente del grado de deshidratación y la presencia de rotavirus en la situación basal. La necesidad de rehidratación intravenosa (i.v.) fue también significativamente menos frecuente en el grupo de racecadotril en comparación con el placebo (4/35 frente a 12/37; $p < 0,05$). Por otro lado, el número de pacientes con efectos adversos no presentó diferencias estadísticas, observándose un 11,6% de casos (81/698) en el grupo de racecadotril y un 10,1% (70/695) en el grupo control. Por tanto, como adyuvante a la SRO, racecadotril tiene un efecto clínicamente relevante en cuanto a la reducción de la diarrea (duración, gasto fecal y número de deposiciones), con independencia de la situación basal (deshidratación, presencia o no de rotavirus o edad), el contexto de tratamiento (estudios de pacientes hospitalizados o ambulatorios) y el entorno cultural. Un estudio *post hoc* de este metaanálisis que incluye a 633 niños hospitalizados procedentes de cuatro estudios aleatorizados analizó la eficacia de racecadotril en función del tiempo de la aparición de los síntomas de gastroenteritis aguda y el inicio del tratamiento. Los resul-

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: inpcocrane@gmail.com (P. Gutiérrez-Castrellón).

* Los miembros del Grupo Ibero-Latinoamericano sobre el Manejo de la Diarrea Aguda (GILA) se relacionan en el anexo 1.
1695-4033/© 2014 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

tados muestran que en niños hospitalizados con gastroenteritis aguda, racecadotril indujo una disminución del 43% del gasto fecal, con independencia del retraso en su inicio (de 0 a 4 días). Adicionalmente, en 2010 se llevó a cabo un estudio fase IV (farmacovigilancia) con un total de 3.873 niños de 13 regiones de Venezuela con edades comprendidas entre 3 meses y 12 años con diarrea aguda acuosa (83% con diarrea moderada o grave) tratados con racecadotril (10 y 30 mg) y SRO. El 80,73% de los casos con diarrea grave eran menores de 4 años. Las evaluaciones se realizaron diariamente hasta la emisión de dos deposiciones sin diarrea consecutivas o ausencia de deposiciones acuosas durante 24 h. El promedio de tiempo para lograr una mejoría significativa (*time to relief*) fue de 18,48 h (IC del 95%, 17,0-19,0 h), lo que significa que el 50% de la muestra no presentaba deposiciones acuosas a las 18 h de la primera dosis de racecadotril. Hasta 7 de cada 10 niños resolvieron su episodio diarreico antes de las 24 h, el 90% a las 36 h y solamente el 2% presentaron diarrea acuosa que duró hasta 56,6 $\pm$ 9,1 h. Cuando se analizaron los posibles factores implicados en la resolución de la diarrea, se obtuvo correlación significativa con la gravedad de la diarrea ($r = 0,33$; $p = 0,0001$), pero incluso en el grupo con diarrea grave la media de resolución fue inferior a 24 h. Un análisis *post hoc* demostró diferencias significativas en el tiempo de resolución entre el grupo tratado con antibióticos y el tratado con racecadotril o probióticos ($p = 0,017$ y $0,042$, respectivamente). Existió gran consenso por parte de médicos y pacientes, o sus padres, respecto a la percepción de una eficacia y tolerabilidad adecuada de racecadotril (0,66 [IC del 95%, 0,58-0,74]; $p = 0,00001$ y 0,66 [IC del 95%, 0,54-0,77]; $p = 0,00001$, respectivamente). Tanto la eficacia como la tolerabilidad fueron consideradas «de excelentes a buenas» por el 96,9 y el 95,9%, respectivamente. No se necesitó ninguna admisión y no se señaló oficialmente ningún efecto adverso¹⁴. Las guías de práctica clínica de la ESPGHAN-2008¹⁵ y la ILA-GEA-2010¹⁶ apoyan su utilización con un grado de evidencia de 1+ y 1++, respectivamente. En su actualización de 2013, la guía ESPGHAN mantiene su recomendación como adyuvante para el tratamiento de la GEA¹⁷. Este fármaco cuenta, además, con diversas evaluaciones de impacto económico. La primera de ellas demostró que administrar racecadotril como adyuvante a las SRO disminuye significativamente los costes de rehidratación i.v., los gastos por reingreso secundario a deshidratación y otros gastos relacionados con la diarrea (pañales, pomadas)⁹. Posteriormente, un análisis realizado por Rautenberg et al constató un impacto económico positivo a favor del tratamiento con racecadotril, al demostrar un ahorro de 379 libras y una ganancia del incremento de años ganados ajustados por calidad de vida (QALY) a favor de este tratamiento (+0,0008). La reducción del coste fue secundaria a la reducción de reconsultas en los centros de atención primaria y en la necesidad posterior de atención secundaria. La diferencia en QALY se atribuyó, principalmente, al tiempo más breve de resolución de la sintomatología en el grupo tratado con el fármaco. Se demostró también en este mismo estudio un aumento en el índice coste-efectividad de 473,750 libras con racecadotril, lo que supone que el tratamiento adyuvante con racecadotril es más eficaz y menos costoso que la administración de SRO. Los autores señalan que los resultados obtenidos son similares para niños menores de 1 año ($n = 714$; HR =

2,01; IC del 95%, 1,71-2,36; $p < 0,001$) y niños con edades superiores a 1 año ($n = 670$; HR = 2,16; IC del 95%, 1,83-2,57; $p < 0,001$) y que la heterogeneidad entre estudios es pequeña ($I^2 = 0,28$)¹⁸.

Recomendaciones (Tabla de recomendación 7)

Racecadotril reduce la duración de la diarrea, la probabilidad de que la duración de la misma sea inferior a 48 h, la tasa de gasto fecal a las 48 h y el número de evacuaciones, con un perfil de seguridad similar al de los pacientes tratados con placebo, y se considera un fármaco coste-efectivo.

Racecadotril puede ser considerado un coadyuvante eficaz en el tratamiento de la GEA en menores de 5 años, además de ser una alternativa segura y coste-efectiva.

Zinc (GE de moderada a alta. Tablas de evidencia 8 y 9)

Los suplementos de zinc (en dosis bajas) están recomendados por Unicef y la Organización Mundial de la Salud (OMS) como coadyuvantes en el tratamiento para la diarrea aguda en niños de países en desarrollo¹⁹. Varios metaanálisis y revisiones sistemáticas publicados en los últimos años corroboran la efectividad del zinc en niños > 6 meses en países en desarrollo y señalan un mayor efecto en niños con malnutrición o deficitarios de zinc. Es importante señalar que el efecto adverso más frecuente en los pacientes que recibían zinc al compararlo con placebo fue el vómito, pero parece limitarse a un episodio en la mayoría de los niños y se produjo dentro de los 10 primeros minutos tras su administración. En los niños de más de 6 meses con diarrea aguda, la administración de suplementos de zinc redujo la duración de la diarrea (MD -10,44 h; IC del 95%, -21,13 a 0,25; 2.091 niños, 5 ensayos), y también redujo el número de niños cuya diarrea persistía hasta el día 7 (RR 0,73; IC del 95%, 0,61-0,88; 3.865 niños, 6 ensayos). En los niños con signos de desnutrición moderada el efecto parece ser mayor (MD -26,98 h; IC del 95%, -14,62 a -39,34; 336 niños, 3 ensayos). Sin embargo, en los niños menores de 6 meses, la evidencia disponible sugiere que los suplementos de zinc pueden no tener impacto sobre la duración de la diarrea (MD 5,23 h; IC del 95%, -4,00 a 14,45; 1.334 niños, 2 ensayos). Ningún ensayo informó de episodios adversos graves, pero los suplementos de zinc durante la diarrea aguda causan vómitos en ambos grupos de edad (RR 1,59; IC del 95%, 1,27-1,99; 5.189 niños, 10 ensayos). La revisión concluye que el zinc es eficaz para la diarrea aguda en los niños de más de 6 meses, particularmente cuando hay malnutrición moderada o grave y deficiencia del micronutriente²⁰⁻²³. Una revisión sistemática Cochrane publicada en 2012 identificó 24 ensayos controlados aleatorios procedentes en su mayoría de La India y dos de Iberoamérica (Brasil y Perú) que comparan zinc con placebo. La revisión señala que, hasta el momento, no hay evidencia suficiente para decir que los suplementos de zinc reduzcan las muertes o la hospitalización²⁴. Respecto al uso del zinc para la prevención de la diarrea, en 2009 se publicó un artículo que indica que los suplementos de zinc reducen la incidencia de diarrea en un 20%, aunque el impacto estuvo limitado a niños con una edad media inicial superior a 12 meses. En este subgrupo de niños el riesgo relativo de

diarrea se redujo en un 27%. Además, los suplementos de zinc tuvieron un impacto marginal del 6% sobre la mortalidad infantil en general e hicieron aumentar ligeramente el crecimiento lineal y el peso. En este estudio los suplementos de zinc produjeron un incremento constante, moderadamente elevado en el promedio de las concentraciones séricas de zinc, sin efectos adversos significativos sobre los indicadores de estado de hierro y cobre o sobre el desarrollo comportamental de los niños²⁵.

Recomendaciones (Tablas de recomendación 8 y 9)

Existe evidencia sólida que permite recomendar el zinc como coadyuvante en el manejo de la GEA en mayores de 6 meses.

En menores de 6 meses, considerando el riesgo de vómito y el posible riesgo-beneficio, se concluye que se necesitan más estudios para justificar la suplementación de zinc en menores de 6 meses.

Esmeclita (GE moderado. Tabla de evidencia 10)

La esmeclita es un silicato natural hidratado de aluminio y magnesio con acción adsorbente sobre toxinas, bacterias y rotavirus que se utiliza ampliamente para tratar la diarrea aguda en varios países. Hasta el término de la actualización de esta guía, la efectividad de esmeclita/diosmeclita se había valorado en un total de 1.119 niños de 1 mes a 5 años (el 50% eran niños hospitalizados y el otro 50%, ambulatorios). Un metaanálisis publicado en 2006 que combina datos de seis ensayos aleatorizados controlados mostró que la esmeclita reduce significativamente la duración de la diarrea (DMP -22,7 h; IC del 95%, -24,8 a 20,6 h) en un modelo fijo, y el efecto se mantiene cuando los datos se analizan con un modelo de efectos aleatorio. En este estudio se constata una disminución significativa de la frecuencia de las evacuaciones a las 48-72 h (2 ECA; n = 145; DMP 0,58; IC del 95%, 0,9-0,3) y a las 72-96 h (1 ECA; n = 44; DMP 1,87; IC del 95%, 3-0,7), así como del número total de deposiciones (1 ECA; n = 90; DMP 2,5; IC del 95%, 3,8-1,2). El tratamiento se asoció a un aumento de la probabilidad de curación a los 3 días (RR 1,64; IC del 95%, 1,36-1,98; NNT de 4 para resolver al menos un caso de diarrea)²⁶. En 2009 dos estudios paralelos a doble ciego llevados a cabo en niños de 1 a 36 meses de edad en Perú (n = 300) y Malasia (n = 302) muestran que el tratamiento con diosmeclita (6 g al día en niños de 1-12 meses de edad o 12 g/día en niños de 13-36 meses de edad, durante al menos 3 días, seguidos de dosis media hasta la recuperación completa) y SRO reduce significativamente el gasto fecal a las 72 h en comparación con la administración exclusiva de SRO. Este efecto es máximo en niños con infección por rotavirus. La frecuencia de la infección por rotavirus fue del 22% en Perú y del 12% en Malasia. En los datos agrupados, los niños tenían un promedio de gasto fecal de $94,5 \pm 74,4$ g/kg de peso corporal en el grupo de la diosmeclita frente a $104,1 \pm 94,2$ g/kg en el grupo de placebo (p = 0,002). En Perú, el gasto fecal a las 72 h se redujo significativamente (p = 0,032), al igual que la duración de la diarrea (p = 0,001). En Malasia también fue significativa la reducción del gasto fecal y de la duración de la diarrea (p = 0,007 y p = 0,001, respectivamente) y fue bien tolerada²⁷. Una segunda revisión publicada en 2009 volvió a confirmar la efi-

cacia de esmeclita en países desarrollados y en desarrollo y en el marco hospitalario y ambulatorio²⁸. Finalmente, en 2012 se publicó un último ECA abierto llevado a cabo en La India con 117 niños de 2-5 años que comparaba la administración de diosmeclita (4,5 g/día) frente a ninguna intervención. Demostraba que los niños tratados con diosmeclita presentan un menor tiempo de resolución de la diarrea (p < 0,001) y de la duración total de la diarrea (p < 0,001)²⁹. Sobre el medicamento no se han desarrollado estudios de coste-beneficio, aunque parece que sus costes son mayores al compararse con otros posibles adyuvantes.

Recomendación (Tabla de recomendación 10)

Esmeclita puede ser considerada en el tratamiento de la GEA en niños, ya que ha demostrado disminuir la duración total de la diarrea y el gasto fecal.

Antieméticos (GE moderado. Tablas de evidencia 11 y 12)

El vómito es un síntoma común en niños con GEA, pero su tratamiento sigue siendo controvertido. En niños con GEA y vómitos persistentes es fundamental una gestión adecuada que evite la deshidratación. Las guías de práctica clínica para el tratamiento de niños con gastroenteritis recomiendan tratamiento de soporte con SRO en la deshidratación leve y moderada, pero no establecen recomendaciones sobre el posible uso adicional de antieméticos. En los últimos años, algunos países como EE.UU. y Canadá parecen tender a una mayor prescripción de antieméticos y un estudio de cohortes llevado a cabo en Canadá en el año 2012 demuestra los beneficios potenciales de la administración de ondansetrón, que se asoció a una reducción de la TIV del 50%³⁰. Numerosas revisiones sistemáticas publicadas en los últimos años analizan la posible eficacia y tolerabilidad de diferentes antieméticos y coinciden en señalar la eficacia de ondansetrón en comparación con placebo en la reducción de los episodios de vómitos dentro de las 24 h de tratamiento, admisiones al hospital en comparación con placebo y menor necesidad de TIV³¹⁻³³. En 2012 se publicó una revisión adicional que incluye un total de 10 ECA³⁵⁻⁴⁴. Se demostró que la administración de ondansetrón oral en comparación con placebo aumentó significativamente la proporción de niños en los que cesaron los vómitos (administración oral; 4 ECA; n = 574; RR 1,44; IC del 95%, 1,29-1,61; NNT 4; administración i.v.; 3 ECA; n = 186; RR 2,01; IC del 95%, 1,49-2,71; NNT 3). El uso de ondansetrón también disminuyó la necesidad de TIV (administración oral: RR 0,41; IC del 95%, 0,19-0,83). El tiempo para lograr el alta hospitalaria a las 72 h no alcanzó significancia estadística (RR 1,09; IC del 95%, 0,66-1,79; p = 0,73)³⁴.

Recomendaciones (Tabla de recomendación 11 y 12)

Considerando los múltiples beneficios de la administración de ondansetrón y la potencial reducción de los costes directos e indirectos asociados a la necesidad de hospitalización secundaria a la baja tolerancia de la vía oral en un porcentaje significativo de niños con GEA, se recomienda su utili-

zación en aquellos casos en los que haya vómito en una manifestación predominante.

Loperamida (GE bajo. Tabla de evidencia 13)

La loperamida es ampliamente utilizada en adultos para la diarrea aguda. Sin embargo, su uso en niños no lo recomiendan ni la OMS ni la Academia Americana de Pediatría, debido a las preocupaciones sobre seguridad y eficacia en niños pequeños. Una revisión sistemática publicada en 2007, que incluyó 13 ECA con alrededor de 1.788 niños, encontró que loperamida redujo significativamente la duración media de la diarrea en comparación con placebo (6 ECA, 976 niños; la reducción media fue de 0,8 días, IC del 95%, 0,7-0,9 días). Cuando en este metaanálisis los resultados se exploraron a través del modelo de efectos aleatorios, la diferencia del resultado de la duración de la diarrea ya no fue significativa (diferencia media: -0,67 días; IC del 95%, -1,35 a 0,01 días). Adicionalmente, se asoció loperamida con un aumento significativo en la proporción de niños con efectos adversos en comparación con placebo (94/927 [10%] con loperamida frente a 16/764 [2%] con placebo). Los efectos adversos graves se produjeron principalmente en los niños menores de 3 años⁴⁵. Una segunda revisión sistemática publicada en 2009 analizó los beneficios y daños de loperamida frente a placebo y demostró de igual forma que, en comparación con placebo, loperamida puede reducir la prevalencia de diarrea aguda en niños en las primeras 48 h después de iniciar el tratamiento; sin embargo, se encuentra asociada con un porcentaje significativo de efectos adversos⁴⁶.

Recomendaciones (Tabla de recomendación 13)

Aunque loperamida parece disminuir la persistencia de la diarrea aguda en niños, no se recomienda su uso en menores de 3 años debido a que el riesgo de efectos adversos es mayor que los beneficios en este grupo.

Vitamina A

Los suplementos de vitamina A parecen tener un efecto positivo sobre el estado inmunológico de los niños. Sin embargo, los ECA realizados hasta el momento han arrojado resultados contradictorios respecto a su uso en el manejo y prevención de la diarrea. Los trabajos publicados por Long et al, llevados a cabo en la ciudad de México, señalaron que la suplementación con vitamina A debe ser considerada en función de las condiciones socioeconómicas específicas y se debe tener en cuenta también específicamente en niños con deficiencias de vitamina A. Un mismo grupo de investigación ha publicado recientemente dos estudios realizados en niños mexicanos para tratar de explicar la diferente efectividad de la vitamina A y señalan que esta depende de la implicación de la respuesta inflamatoria en la resolución del proceso y, en el caso de la suplementación con vitamina A en la prevención de la diarrea, puede deberse a los diferentes efectos que tiene en las respuestas inmunes específicas del genotipo^{49,50}. Una revisión reciente que incluye 13 ECA analiza el efecto de los suplementos de vitamina A en la prevención de la morbilidad en niños de 6 meses a 5

años. Señala una disminución del 28% de la mortalidad asociada a diarrea (RR 0,72; IC del 95%, 0,57-0,91) y una disminución del 18% de la incidencia de cuadros diarreicos, pero con una gran heterogeneidad entre los estudios⁵¹. Posteriormente a dicha revisión se han publicado algunos otros ECA en los cuales los resultados siguen siendo contradictorios. Así, un estudio publicado en 2011 respecto a la posible utilidad de la vitamina A en el tratamiento de la GEA en 167 niños de 6 a 24 meses con diarrea y deshidratación moderada que fueron aleatorizados para recibir zinc, zinc y vitamina A, zinc con otros micronutrientes y vitamina A y placebo como un adjunto a la SRO, demostró una reducción significativa de la duración, el volumen de la diarrea y el consumo de la SRO cuando se compararon los grupos suplementados con el grupo placebo ($p < 0,0001$)⁵².

Recomendación (Tabla de recomendación 14)

No se recomienda el uso de vitamina A de forma sistemática para tratar la GEA en niños, pero podría considerarse para la prevención de determinados cuadros diarreicos con predominio de componente inflamatorio.

Probióticos (GE alto. Tabla de evidencia 15)

Sobre el papel de los probióticos como coadyuvantes en el tratamiento de la GEA, se publicó recientemente una revisión Cochrane que incluyó 63 estudios aleatorizados o cuasi aleatorizados ($n = 8.014$ participantes), de los cuales 56 incluyeron lactantes o niños de corta edad, y se identificó un efecto significativo en relación con la duración media de la diarrea (diferencia media 24,76 h; IC del 95%, 15,9-33,6 h), la reducción del riesgo de diarrea de 4 días o más (RR 0,41; de 0,32 a 0,53; $n = 2.853$) y de la frecuencia de las evacuaciones en el día 2 (diferencia media: 0,80; de 0,45 a 1,14; $n = 2.751$). La disminución de la duración de la diarrea para las diferentes cepas de probióticos es cepa específica y solamente está demostrada para *Lactobacillus casei* GG (DME -26,7 [de -41 a -13]), *Lactobacillus reuteri* (DME -23,4 [de -29 a -19]) y *Saccharomyces boulardii* (DME -26,7 [de -36 a -14]). De igual forma, la disminución de la frecuencia de las evacuaciones el día 2 fue para *Lactobacillus casei* GG (DMP -1,8 [de -2,3 a -0,2]), para *Lactobacillus reuteri* (DMP -1,6 [de -1,9 a -0,8]) y para *Saccharomyces boulardii* (DMP -1,3 [de -2,1 a -0,5]). No se observaron diferencias significativas del efecto entre los tres tipos de probióticos, lo que demuestra su equivalencia terapéutica y, de igual forma, no se encontró evidencia de adecuada calidad y en número adecuado para otro tipo de probióticos. La utilización de un único microorganismo presentó ventajas frente a la combinación de varios en lo que respecta a la duración de la diarrea, la duración de la diarrea más de 4 días y la frecuencia de evacuaciones. Los microorganismos vivos disminuyeron significativamente la duración de la diarrea frente a la administración de microorganismos muertos⁵³. Adicionalmente, y de igual forma que con otras alternativas terapéutico-preventivas, desde hace varios años se ha estado investigando el posible papel de diferentes cepas de probióticos en la prevención de la diarrea en niños de diferentes edades a nivel comunitario, especialmente en países en desarrollo, donde el impacto es mayor en términos de morbi-

dad y mortalidad. Se han observado resultados variables en relación con el número de episodios por año, duración de los episodios, costes relacionados y ausentismo laboral, entre otros⁵⁴⁻⁶⁸.

Recomendaciones (Tabla de recomendación 15)

Utilizados conjuntamente con la terapia de rehidratación, los probióticos parecen ser seguros y tener claros efectos beneficiosos en la reducción de la duración y la frecuencia en la diarrea infecciosa aguda.

Se identifica una equivalencia terapéutica para el uso coadyuvante con SRO de *Lactobacillus casei* GG, *Lactobacillus reuteri* y *Saccharomyces boulardii*.

La evidencia demuestra que los mayores beneficios se obtienen con una sola cepa de microorganismos vivos.

Simbióticos (GE baja. Tablas de evidencia 16A y 16B)

Los simbióticos se definen como una combinación de prebióticos y probióticos que benefician al huésped mejorando la supervivencia. En las guías ESPGHAN/ESPID no se señala su uso dada la falta de datos. Existen tres ECA recientes que evalúan su eficacia en el tratamiento de la GEA en niños. El primero de ellos analiza la eficacia de cinco cepas de probióticos y fructooligosacáridos en 111 niños (edad media, 40 meses). En este estudio la administración de simbióticos en comparación con placebo disminuyó significativamente la duración media de la diarrea ($p < 0,005$) y aumentó el número de niños que presentan una consistencia normal de las heces el día 2 (21 frente a 2%; $p < 0,001$) y el día 3 (50 frente a 24%; $p < 0,001$) y fue menor el número de medicamentos que necesitaron⁶⁹. El segundo ECA incluyó 107 niños con edades comprendidas entre los 3 y los 36 meses con diarrea aguda. En comparación con el placebo, el grupo tratado con simbióticos tuvo un índice de resolución de la diarrea a las 72 h más alto (67 frente a 40%; $p = 0,005$), una reducción significativa de la duración total de la diarrea (90,5 frente a 109,8 h; $p = 0,04$), número de deposiciones a las 48 y 72 h ($p = 0,005$) y una mejor puntuación de consistencia de las heces de las 48 a las 72 h (1,3 frente a 0,6; $p = 0,002$). También disminuyó el porcentaje de padres que perdieron al menos un día de trabajo y el número de medicaciones adyuvantes. Los autores señalan que debe esclarecerse si el efecto se debe solo al probiótico o a la combinación, y señalan el uso de simbióticos como una estrategia rentable, ya que reduce la pérdida de días laborales y la necesidad de medicaciones adicionales⁷⁰. El tercer ECA se llevó a cabo en 624 niños de 1-3 años en Nueva Delhi. Este estudio analizó la eficacia de la combinación de la adición de oligosacáridos y *B. lactis* HN019 en la leche. De forma general, se observó un efecto limítrofe del simbiótico sobre la diarrea (reducción del 6%, IC del 95%, 21-12; $p = 0,08$). Sin embargo, hay que destacar que el subanálisis de los mayores de 24 meses demostró una diferencia significativa en el número de episodios de diarrea ($p < 0,02$), con una reducción de la incidencia del 21% (IC del 95%, 0-38; $p = 0,05$)⁷¹.

Recomendaciones (Tabla de recomendación 16)

No existe evidencia suficiente hasta el momento que permita recomendar de forma segura el uso coadyuvante de los simbióticos para el tratamiento de la GEA en menores de 5 años.

Otras opciones terapéuticas

Actualmente se está investigando la posible efectividad de un compuesto denominado crofelemer, extraído del látex de la corteza de un árbol llamado *Croton lechleri*, de la región del Amazonas Occidental y que actúa sobre dos canales de cloro que regulan la secreción del cloro y de los fluidos en el tracto gastrointestinal. Es un compuesto que prácticamente no se absorbe por vía oral, por lo que la toxicidad es mínima. Crofelemer es efectivo en la diarrea con componente secretor como la diarrea infecciosa aguda, el cólera y la diarrea del viajero, y mejora la consistencia de las deposiciones y la duración de los síntomas de la diarrea^{72,73}.

Discusión y recomendaciones

El manejo de la GEA en niños sigue siendo un objetivo prioritario en Iberoamérica, ya que se sigue asociando a una elevada morbilidad y mortalidad en determinadas regiones. La segunda versión de la *Guía de práctica clínica ibero-latinoamericana* ha realizado una gradación de la evidencia para el articulado de las recomendaciones (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Working Group [GRADE]) y se establecen en función de la calidad metodológica de los estudios, la consistencia de los resultados entre los estudios, el nivel de extrapolabilidad, el balance riesgo-beneficio y el análisis coste-beneficio. Dada la frecuencia del problema y su repercusión a edades tempranas, la aplicación de medidas basadas en la evidencia y adaptadas a este grupo poblacional resulta prioritaria. Actualmente, el mayor problema de las guías publicadas sobre el manejo de la gastroenteritis es su aplicabilidad en diferentes ámbitos (ingresados en hospitales, pacientes ambulatorios o tratados en casa; pacientes procedentes de países desarrollados o en desarrollo), así como su adaptación a las características específicas del paciente (edad, estado nutricional, intolerancias, etc.). Hasta el momento, el tratamiento de la GEA en niños se ha basado en «hacer lo imprescindible» (administrar la SRO, realimentación temprana, no realizar pruebas de laboratorio innecesarias y no administrar tratamiento farmacológico innecesario)⁷⁴. Sin embargo, las guías más recientes empiezan a considerar un tratamiento más activo de la GEA, teniendo en cuenta la administración de algunos fármacos que tengan eficacia probada y basada en la evidencia, como racecadotril, esmectita, probióticos, etc. En este sentido, hay una divergencia de opiniones entre los autores que consideran que la aplicación de estas intervenciones puede reducir la morbilidad y la mortalidad de la GEA en el mundo y los que consideran que todavía se necesitan mayores evidencias que corroboren estos resultados en los países en desarrollo y en los que el balance coste-beneficio cobra gran importancia. En esta actualización hemos valorado la inclusión de estudios

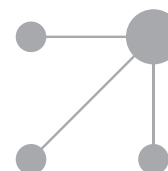
llevados a cabo en países iberoamericanos y, en su defecto, de trabajos locales llevados a cabo en países asiáticos, ya que estos representan la aproximación más cercana a las condiciones de Latinoamérica. También hemos considerado la variable de coste-efectividad y hemos incluido trabajos llevados a cabo dentro de Latinoamérica en este sentido⁹. El coste de un episodio de GEA en el ámbito extrahospitalario en EE.UU. se estima en unos 300 dólares estadounidenses (325 dólares en el caso de diarrea por rotavirus) y en un estudio europeo señalan que el aspecto que tiene mayor impacto es el número de días de trabajo perdidos⁷⁵. Por tanto, disminuir la duración de la diarrea reduciría dichos costes; se considera un factor importante a tener en consideración a la hora de evaluar los costes de la enfermedad, pero sería necesario corroborar el impacto con datos específicos en cada país. Una de las medidas que hay que tener en cuenta, considerando la valoración actualizada basada en la evidencia en esta guía para el tratamiento de la GEA en niños menores de 5 años, es la posibilidad de la implementación de una SRO con una composición universal estandarizada y, en este sentido, habría que considerar si la tendencia respecto a la disminución en la concentración de sodio pauta en países desarrollados es aplicable en nuestro entorno considerando el diferente riesgo. Otro aspecto que hay que tener en cuenta es la efectividad de la inclusión de zinc y/o probióticos/prebióticos en dicha solución, así como el rango de edades en las cuales estaría recomendado y el posible impacto de la sustitución de la glucosa por otros polímeros y, en particular, las SRO basadas en arroz. El protocolo nutricional durante la GEA también ha cambiado y el concepto de «realimentación» se ha reemplazado por el de «alimentación continuada», considerando la necesidad de investigar cuál es el impacto de las distintas composiciones. Paralelamente, se ha constatado la eficacia de determinados fármacos (racecadotril, diosmectita/esmectita) y el balance riesgo-beneficio negativo de otros (loperamida), por lo que un tratamiento activo, eficaz y seguro es una prioridad a escala global, ya que podría modificar en gran medida el impacto de la diarrea aguda. En niños con vómitos persistentes hay que valorar la posibilidad de administrar la SRO por vía nasogástrica o la administración de ondansetrón en el ámbito hospitalario. Garantizar un tratamiento adecuado de los niños con GEA en el ámbito ambulatorio y familiar es otro aspecto fundamental y, para ello, la implementación de estrategias óptimas enfocadas a asegurar un adecuado cumplimiento de las guías requiere un esfuerzo dirigido a fomentar los recursos educativos y campañas de salud pública en áreas con mayor riesgo de GEA, dirigidas a familias, médicos y otros profesionales sanitarios. En este sentido, la educación de las familias en la rehidratación oral adecuada y temprana de los niños sigue siendo un aspecto prioritario.

Bibliografía

- Hinterleitner TA, Petritsch W, Dimsity G, Berard H, Lecomte JM, Krejs GJ. Acetorphan prevents cholera-toxin-induced water and electrolyte secretion in the human jejunum. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1997;9:887-91.
- Bouvier M, Brequeville JM, Grimaud JC. Effet du Tiorphan sur l'activité électromyographique du colon chez l'homme et chez le chat. *Gastroenterol Clin Biol*. 1987;11:247A.
- Duval-Ifah Y, Berard H, Baumer P, Guillaume P, Raibaud P, Joulin Y, et al. Effects of racecadotril and loperamide on bacterial proliferation and on the central nervous system of the newborn gnotobiotic piglet. *Aliment Pharmacol Ther*. 1999;13 Suppl 6:9-14.
- Lehert P, Cheron G, Calatayud GA, Cézard JP, Castrellón PG, García JM, et al. Racecadotril for childhood gastroenteritis: an individual patient data meta-analysis. *Dig Liver Dis*. 2011;43:707-13.
- Salazar-Lindo E, Santisteban-Ponce J, Chea Woo E, Gutierrez M. Racecadotril in the treatment of acute watery diarrhoea in children. *N Engl J Med*. 2000;343:463-7.
- Cezard JP, Duhamel JF, Meyer M, Pharaon I, Bellaiche M, Muraige C, et al. Efficacy and tolerability of racecadotril in acute diarrhoea in children. *Gastroenterology*. 2001;120:799-805.
- Cojocaru B, Bocquet N, Timsit S, Wille C, Boursiquot C, Marcombes F, et al. Effect of racecadotril in the management of acute diarrhoea in infants and children. *Arch Pediatr*. 2002;9:774-9.
- Savitha MR. Racecadotril -a novel drug for treatment of acute watery diarrhoea in Indian children. *Karnataka Pedicon 2005-Conference Abstracts*. *Pediatric Oncall [serialonline]*;2006;3 [revisado 1 enero 2006]. Disponible en: <http://www.pediatriconcall.com/fordocotr/Conference abstracts/racecadotril.asp>
- Gutiérrez-Castrellón P, Acosta-Bastidas M, Llamasos Gallardo B. Ensayo clínico aleatorizado y análisis farmacoeconómico del impacto de racecadotril (Hidrasec®) como coadyuvante en el tratamiento de la gastroenteritis aguda sobre la reducción de los gastos hospitalarios relacionados en lactantes menores de 24 meses en México. *Rev Invest Clin*. 2013.
- Meléndez García JM, Rodríguez JT. Racecadotril en el tratamiento de la diarrea aguda en niños. *Rev Facultad Med (Guatemala)*. 2007;4:25-8.
- Álvarez Calatayud G, Pinel G, Taboada L. Efectividad de racecadotril en el tratamiento de la gastroenteritis aguda. *Acta Pediatr Esp*. 2009;67:177-22.
- Santos M, Marañón R, Miguez C, Vázquez P, Sánchez C. Use of racecadotril as outpatient treatment of acute gastroenteritis: a prospective, randomized parallel study. *J Paediatr* 2009;155:62-7.
- Chéron G, Baumer P, Lehert P. Does the delay of an antidiarrhoeal treatment influence the results of stool output? Answered from an individual patient data meta-analysis. Abstract for 20th UEGW; 20-24 octubre 2012; Amsterdam, Países Bajos.
- Chacón J. Analysis of factors influencing the overall effect of racecadotril on childhood acute diarrhoea. Results from a real-world and post-authorization surveillance study in Venezuela. *Ther Clin Risk Manag*. 2010;6:293-9.
- Guarino A, Albano F, Ashkenazi S, Gendrel D, Hoekstra JH, Shamir R, et al; ESPGHAN/ESPID Evidence-Based Guidelines for the Management of acute gastroenteritis in children in Europe Expert Working Group. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Paediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008;46:619-21.
- Gutiérrez-Castrellón P, Polanco I, Salazar E. An evidence based Iberic-Latin American guideline for acute gastroenteritis management in infants and preschoolers. *An Pediatr (Barc)*. 2010;72:e1-220.
- Pieścik-Lech M, Shamir R, Guarino A, Szajewska H. Review article: the management of acute gastroenteritis in children. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;37:289-303.
- Rautenberg TA, Zerwes U, Foerster D, Aultman R. Evaluating the cost utility of racecadotril for the treatment of acute watery diarrhoea in children: the RAWD model. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2012;4:109-16.
- WHO/UNICEF. Joint statement: clinical management of acute diarrhoea. The United Nations Children's Fund/WHO. Nueva York/Ginebra: Unicef; 2004.
- Patro B, Golicki D, Szajewska H. Meta-analysis: zinc supplementation for acute gastroenteritis in children. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;28:713-23.

21. Lukacik M, Thomas RL, Aranda JV. Metaanalysis of the effects of oral zinc in the treatment of acute and persistent diarrhoea. *Pediatrics*. 2008;121:326-36.
22. Patel A, Mamtani M, Dibley MJ, Badhoniya N, Kulkarni H. Therapeutic Value of Zinc Supplementation in Acute and Persistent Diarrhea: A Systematic Review. *PLoS ONE* 2010;5:e10386.
23. Haider BA, Bhutta ZA. The effect of therapeutic zinc supplementation among young children with selected infections: a review of the evidence. *Food Nutr Bull*. 2009;30:S41-59.
24. Lazzarini M, Ronfani L. Oral zinc for treating diarrhoea in children. *The Cochrane Database Syst Rev*. 2012;6:CD005436.
25. Brown KH, Pearson JM, Baker SK, Hess SY. Preventive zinc supplementation among infants, preschoolers, and older prepubertal children. *Food Nutr Bull*. 2009;30 Suppl:S12-40.
26. Szajewska H, Dziechciarz P, Mrukowicz J. Meta-analysis: Smectite in the treatment of acute infectious diarrhoea in children. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23:217-27.
27. Dupont C, Foo JL, Garnier P, Moore N, Mathiex-Fortunet H, Salazar-Lindo E; Peru and Malaysia Diosmectite Study Groups. Oral diosmectite reduces stool output and diarrhoea duration in children with acute watery diarrhoea. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7:456-62.
28. Dupont C, Vernisse B. Anti-diarrheal effect of diosmectite in the treatment of acute diarrhea in children. A review. *Paediatr Drugs*. 2009;11:89-99.
29. Mujawar QM, Naganoor R, Ali MD, Malagi N, Thobbi AN. Efficacy of dioctahedral smectite in acute watery diarrhoea in Indian children: a randomized clinical trial. *J Trop Pediatr*. 2012;58:63-7.
30. Freedman SB, Tung C, Rumanitir M, Chan KJ. Time series analysis of ondansetron use in pediatric gastroenteritis. *J Pediatr Gastroenterol*. 2012;54:381-6.
31. Alhashimi D, Al-Hashimi H, Fedorowicz Z. Antiemetics for reducing vomiting related to acute gastroenteritis in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(2):CD005506.
32. Fedorowicz Z, Jagannath VA, Carter B. Antiemetics for reducing vomiting related to acute gastroenteritis in children and adolescents (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;9:CD005506.
33. Levine DA. Systematic review and meta-analysis: Oral ondansetron decreases vomiting, as well as the need for intravenous fluids and hospital admission, in children with acute gastroenteritis. *Evid Based Med*. 2012;17:112-3.
34. Carter B, Fedorowicz Z. Antiemetic treatment for acute gastroenteritis in children: an updated Cochrane systematic review with meta-analysis and mixed treatment comparison in a Bayesian framework. *BMJ. Open* 2012;2:e000622.
35. Al-Ansari K, Alomary S, Abdulateef H, et al. Metoclopramide versus ondansetron for the treatment of vomiting in children with acute gastroenteritis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011;53:156-60.
36. Cubeddu LX, Trujillo LM, Talmaciu I, Gonzalez V, Guariguata J, Seijas J, et al. Antiemetic activity of ondansetron in acute gastroenteritis. *Aliment Pharmacol Ther*. 1997;11:185-91.
37. Freedman SB, Adler M, Seshadri R, Powell EC. Oral ondansetron for gastroenteritis in a pediatric emergency department. *N Engl J Med*. 2006;354:1698-705.
38. Qazi K, Bin Salleh HM, Shah UH. Granisetron in the management of gastroenteritis related vomiting in a paediatric emergency department: a randomised placebo-controlled clinical trial. *Ann Emerg Med*. 2011;58 Suppl 4:S323-4.
39. Ramsook C, Sahagun-Carreon I, Kozinetz CA, Moro-Sutherland D. A randomized clinical trial comparing oral ondansetron with placebo in children with vomiting from acute gastroenteritis. *Ann Emerg Med*. 2002;39:397-403.
40. Rerksupphaphol R, Rerksupphaphol L. Efficacy of intravenous ondansetron to prevent vomiting episodes in acute gastroenteritis: a randomised controlled trial. *Pediatr Rep*. 2010;2:55-7.
41. Roslund G, Hepps TS, McQuillen KK. The role of oral ondansetron in children with vomiting as result of acute gastritis/gastroenteritis who have failed oral rehydration therapy: a randomized controlled trial. *Ann Emerg Med*. 2008;52:22-9.
42. Stork CM, Brown KM, Reilly TH, Secreti L, Brown LH. Emergency department treatment of viral gastritis using intravenous ondansetron or dexamethasone in children. *Acad Emerg Med*. 2006;13:1027-33.
43. Uhlig U, Pfeil N, Gelbrich G, Sprenger C, Syrbe S, Huegle B et al. Dimenhydrinate in children with infectious gastroenteritis: a prospective RCT. *Pediatrics*. 2009;124:e622-32.
44. Yilmaz HL, Yildizdas RD, Sertdemir Y. A randomized clinical trial: oral ondansetron for reducing vomiting secondary to acute gastroenteritis in children. *Ann Emerg Med*. 2010;51:482-3.
45. Li ST, Grossman DC, Cummings P. Loperamide therapy for acute diarrhea in children: systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2007;4:e98.
46. DeCamp LR, Byerley JS, Doshi N, Steiner MJ. Use of antiemetic agents in acute gastroenteritis: a systematic review and meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2008;162:858-65.
47. Long KZ, Montoya Y, Hertzmark E, Santos JI, Rosado JL. A double-blind, randomized, clinical trial of the effect of vitamin A and zinc supplementation on diarrheal disease and respiratory tract infections in children in Mexico City, Mexico. *Am J Clin Nutr*. 2006;83:693-700.
48. Long KZ, Rosado JL, DuPont HL, Hertzmark E, Santos JI. Supplementation with vitamin A reduces watery diarrhoea and respiratory infections in Mexican children. *Br J Nutr*. 2007;97:337-43.
49. Long KZ, Santos JI, Rosado JL, Estrada-Garcia T, Haa M, Al Mamun A, et al. Vitamin A supplementation modifies the association between mucosal innate and adaptive immune responses and resolution of enteric pathogen infections. *Am J Clin Nutr*. 2011;93:578-85.
50. Long KZ, Garcia C, Ko G, Santos JI, Al Mamun A, Rosado JL, et al. Vitamin A modifies the intestinal chemokine and cytokine responses to norovirus infection in Mexican children. *J Nutr*. 2011;141:957-63.
51. Imdad A, Herzer K, Mayo-Wilson E, Yakoob MY, Bhutta ZA. Vitamin A supplementation for preventing morbidity and mortality in children from 6 months to 5 years of age. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(12):CD008524.
52. Dutta P, Mitra U, Dutta S, Nalk TN, Rajendran K, Chatterjee MK. Zinc, vitamin A, and micronutrient supplementation in children with diarrhoea: a randomized controlled clinical trial of combination therapy versus monotherapy. *J Pediatr*. 2011;159:633-7.
53. Allen SJ, Martinez EG, Gregorio GV, Dans LF. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(11):CD003048.
54. Sur D, Manna B, Niyogi SK, et al. Role of probiotic in preventing acute diarrhoea in children: a community-based, randomized, double-blind placebo-controlled field trial in an urban slum. *Epidemiol Infect*. 2011;139:919-26.
55. Saavedra JM, Bauman NA, Oung I, Perman JA, Yolken RH. Feeding of *Bifidobacterium bifidum* and *Streptococcus thermophilus* to infants in hospital for prevention of diarrhoea and shedding of rotavirus. *Lancet*. 1994;344:1046-9.
56. Szajewska H, Kotowska M, Mrukowicz JZ, Armanska M, Mikolajczyk. Efficacy of *Lactobacillus* GG in prevention of nosocomial diarrhoea in infants. *J Pediatr*. 2001;138:361-5.
57. Mastretta E, Longo P, Laccisaglia A, Balbo L, Russo R, Mazzacara A, et al. Effect of *Lactobacillus* GG and breast-feeding in the prevention of rotavirus nosocomial infection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002;35:527-31.
58. Guandalini S. Probiotics for children with diarrhoea: an update. *J Clin Gastroenterol*. 2008;42 Suppl 2:S53-7.
59. Guandalini S. Probiotics for prevention and treatment of diarrhoea. *J Clin Gastroenterol* 2011;45 Suppl:S149-53.
60. Hojsak I, Abdovic S, Szajewska H, Milosevic M, Krznaric Z, Kolacek S. *Lactobacillus* GG in the prevention of nosocomial gastrointestinal and respiratory tract infections. *Pediatrics*.

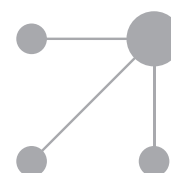
- 2010;125:e1171-7.
61. Hatakka K, Savilahti E, Ponka A, Meurman JH, Poussa T, Nässe L, et al. Effect of long term consumption of probiotic milk on infections in children attending day care centres: double blind, randomised trial. *BMJ*. 2001;322:1327.
 62. Thibault H, Aubert-Jacquín C, Goulet O. Effects of long-term consumption of a fermented infant formula (with *Bifidobacterium breve* c50 and *Streptococcus thermophilus* 065) on acute diarrhoea in healthy infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004;39:147-52.
 63. Chouraqui JP, Van Egroo LD, Fichot MC. Acidified milk formula supplemented with *Bifidobacterium lactis*: impact on infant diarrhoea in residential care settings. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004;38:288-92.
 64. Hojsak I, Snovak N, Abdovic S, et al. *Lactobacillus GG* in the prevention of gastrointestinal and respiratory tract infections in children who attend day care centers: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Nutr*. 2010;29:312-6.
 65. Weizman Z, Asli G, Alsheikh A. Effect of a probiotic infant formula on infections in child care centers: comparison of two probiotic agents. *Pediatrics*. 2005;115:5-9.
 66. Binns CW, Lee AH, Harding H, Gracey M, Barclay DV. The CUPDAY study: prebiotic-probiotic milk product in 1-3-year-old children attending childcare centres. *Acta Paediatr*. 2007;96:1646-50.
 67. Lin JS, Chiu YH, Lin NT, Chu CH, Huang KC, Liao KW, et al. Different effects of probiotic species/strains on infections in preschool children: a double-blind, randomized, controlled study. *Vaccine*. 2009;27:1073-9.
 68. Gutiérrez-Castrellón P, Estévez-Jiménez J, Parra M, et al. Prevention of diarrhea in day school children by *Lactobacillus reuteri* DSM 17938. *Pediatrics* 2013 (en prensa).
 69. Vandenplas Y. PROBIOTICAL-study group. Randomised clinical trial: the symbiotic food supplement Probiotal vs. placebo for acute gastroenteritis in children. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34:862-7.
 70. Passariello A, Terrin G, Cecere G, Micilo M, De Marco G, Di Costanzo M, et al. Randomised clinical trial: efficacy of a new synbiotic formulation containing *Lactobacillus paracasei* B21060 plus arabinogalactan and xilooligosaccharides in children with acute diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35:782-8.
 71. Sazawal S, Dhingra U, Hiremath G, Sarkar A, Dhingra P, Dutta A, et al. Prebiotic and probiotic fortified milk in prevention of morbidities among children: community-based, randomized, double-blind, controlled trial. *PLoS One*. 2010;5:e12164.
 72. Yeo QM, Crutchley R, Cottreau J, Tucker A, Garey KW. Crofelemer, a novel antisecretory agent approved for the treatment of HIV-associated diarrhoea. *Drugs Today (Barc)*. 2013;49:239-52.
 73. Crutchley RD, Miller J, Garey KW. Crofelemer, a novel agent for treatment of secretory diarrhoea. *Ann Pharmacother*. 2010;44:878-84.
 74. Albano F, Lo Vecchio A, Guarino A. The applicability and efficacy of guidelines for the Management of gastroenteritis in outpatient children: a field randomized trial on primary care pediatricians. *J Pediatr*. 2010;156:226-30.
 75. Gianquinto C, Van Damme P, Huet F, Gothefors L, Van der Wielen; REVEAL Study Group. Costs of community-acquired paediatric rotavirus gastroenteritis in 7 European countries: the REVEAL study. *J Infect Dis*. 2007;195:s36-44.



Anexo 1. Grupo Ibero-Latinoamericano sobre el Manejo de la Diarrea Aguda (GILA)

Mario A. Acosta Bástidas (Jefe del Departamento de Urgencias, Instituto Nacional de Pediatría, Ministerio de Salud, **México**), Enriqueta Román (Hospital Universitario Puerta del Hierro, Majadahonda, Madrid, España), Jaime Alfonso Ramírez Mayans (Jefe del Departamento de Gastroenterología y Nutrición, Instituto Nacional de Pediatría, Ministerio de Salud, **México**), Ericka Montijo Barrios (Servicio de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, Instituto Nacional de Pediatría, México DF), Mario Alberto Acostas (Jefe del Departamento de Urgencias, Instituto Nacional de Pediatría, México DF), Alejandra Consuelo (Departamento de Gastroenterología y Nutrición, Hospital Infantil de México Federico Gómez), Roberto Zablah (Pediatria Gastroenterólogo, Multipediátrica, Colonia Escalón, San Salvador, El Salvador), Ángela Margarita Matos Simbert (Jefe del Servicio de Endocrinología, Metabolismo y Nutrición Pediátrica, Hospital Infantil Regional Universitario Dr. Arturo Grullón, Santiago de los Caballeros, República Dominicana), Domingo Jaén (Gastroenterólogo Pediatra, Caracas, Venezuela), Carlos Velasco (Gastroenterólogo Pediatra, Facultad de Salud Sede San Fernando, Departamento de Pediatría Hospital Universidad del Valle Evaristo García, Cali, Colombia), Alexandra Salvador (Gastroenteróloga Pediátrica, Ecuador), Aldo Maruy (Pediatria Gastroenterólogo, Hospital Nacional Cayetano Heredia, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú), Elsa Chea (Hospital Nacional Cayetano Heredia, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú), Silvia Cruchet (Gastroenterología y Nutrición Pediátrica MSC, Profesora Adjunta, Universidad de Chile, Santiago de Chile, Chile), Jorge Amil (Servicio de Pediatría, Hospital S. João, Porto, Portu-

gal), Roderich Bejarano (Gastroenterólogo y Nutriólogo Pediatra, Hospital de Especialidades Pediátricas, República de Panamá), Jorge Palacios (Gastroenterólogo Pediatra, Profesor Afiliado de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de San Carlos de Guatemala, Guatemala), Marlon Fernández (Pediatria Gastroenterólogo y Nutriólogo Infantil, Gastronutrición Pediátrica y Unidad de Endoscopia, Hospital CEMESA, San Pedro Sula, Honduras), Alfredo Naranjo (Pediatria Neonatólogo, Ecuador), Mário C. Vieira (Departamento de Pediatría, Centro de Gastroenterología Pediátrica, Hospital Pequeno Príncipe, Escola de Medicina, Pontificia Universidade Católica do Paraná, Brasil), Mauro B. Morais (Profesor Asociado de Gastroenterología Pediátrica, Escola Paulista de Medicina, UNIFESP, Brasil), Eduardo Hebel (Gastroenterólogo Infantil, Decano de la Facultad de Medicina, Universidad La Frontera, Temuco, Chile), Sergio Ceresa (Jefe de la Unidad de Gastroenterología Infantil Clínica Las Condes, Santiago, Chile), Eduardo Luis **López** (Jefe de la División Clínica, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Buenos Aires, Argentina), Raquel Furnes (Gastroenterología Pediátrica, Hospital Privado de Córdoba, Argentina, Profesora Adjunta en la Licenciatura en Nutrición, FCM, UNC, Argentina), Mabel Sofía Zacur de Jiménez (Gastroenteróloga Pediatra, Profesora Titular de Pediatría, Universidad Nacional de Asunción, Paraguay), Clara Jasinski (Jefe del Servicio de Gastroenterología Pediátrica, Hospital Pereira Rossell, Montevideo, Uruguay) y Vera Lucía Sdepanian (Jefe del Servicio de Gastroenterología Pediátrica, Universidad Federal de São Paulo, Brasil).



Anexo 2. Evaluación GRADE de las intervenciones en el tratamiento de la gastroenteritis aguda en niños menores de 5 años

Tabla 1 Rehidratación enteral frente a rehidratación intravenosa

Pregunta clínica: Rehidratación enteral frente a rehidratación intravenosa en niños < 5 años con GEA

Se valoran los resultados de una revisión sistemática publicada *online* por Dalby-Payne et al^a. Esta revisión analiza la evidencia respecto a las ventajas y desventajas de la rehidratación enteral frente a la intravenosa, basada en tres revisiones sistemáticas de Fonseca et al^b, Hartling et al^c y Bellemare et al^d.

Desenlaces de interés

La revisión señala que la rehidratación enteral redujo significativamente la duración de la **estancia hospitalaria** en comparación con la rehidratación intravenosa (WMP: -0,88 días; IC del 95%, -1,45 días a -0,32 días). Sin embargo, no encontró diferencias significativas entre la rehidratación enteral y por vía intravenosa en el aumento de peso o la duración de la diarrea (aumento de peso: DMP: -26 g; IC del 95%, -60,8 a 9,7 g; duración de la diarrea: DMP: -6,39 h; IC del 95%, -13,73 a 0,94 h). El análisis de subgrupos encontró que, **en comparación con la rehidratación por vía intravenosa, la rehidratación nasogástrica redujo significativamente la duración de la diarrea**, mientras que la rehidratación oral no lo hizo (rehidratación nasogástrica: 2 ECA, 494 niños; DMP: -17,77 h, IC del 95%, -27,55 a -7,99 h; rehidratación oral: 5 ECA, 415 niños; DMP: 1,76 h; IC del 95%, -0,91 a 4,42 h). Los resultados para la rehidratación nasogástrica estaban muy influenciados por un gran estudio en 470 niños con gastroenteritis grave. Los resultados para el aumento de peso en la primera revisión excluyó un ECA en una población de niños desnutridos. La inclusión de este estudio en el metaanálisis dio lugar a una heterogeneidad significativa. La segunda revisión encontró que la **estancia hospitalaria** fue más corta en los pacientes tratados con rehidratación oral (DMP: -1,2 días; IC del 95%, -2,38 a -0,02 días), pero no hubo diferencia significativa en la **ganancia de peso** (DMP: -26,33 g; IC del 95%, -206,92 a 154,26 g) o la **duración de la diarrea** (8 ECA, 960 niños; -5,90 h; IC del 95%, -12,70 a 0,89 h). El **riesgo de fracaso para rehidratar** fue mayor para la rehidratación oral que para la rehidratación intravenosa (18 ECA, 1.811 niños: 5% de rehidratación oral frente al 1% con rehidratación intravenosa; diferencia de riesgo del 4%; IC del 95%, 1-7), pero las definiciones de fracaso varían. Los ECA incluidos en las revisiones sistemáticas fueron de calidad variable, y muchos no reportaron información suficiente acerca de la asignación al azar, el cegamiento y ocultamiento de la asignación para evaluar la calidad de los ensayos incluidos. En ambas revisiones sistemáticas se incluyeron niños con un amplio rango de edad, con grados variables de deshidratación y con diferentes niveles socioeconómicos, así como ECA con diferentes modalidades de tratamiento por vía oral (por la boca o sonda nasogástrica). **Riesgos:** la primera revisión sistemática señala que existen menos episodios adversos mayores (muerte o convulsiones) con rehidratación enteral que con rehidratación intravenosa (16 ECA, 1.545 niños; AR en caso de muerte o ataque: 5/886 [1%], con enteral 15/659 [2%] con intravenosa; RR = 0,36; IC del 95%, 0,14-0,89). En el análisis de episodios adversos mayores (muerte o convulsiones) tuvo mucho peso estadístico un ECCA de gran tamaño realizado en el año 1985 en una comunidad en desarrollo en niños con gastroenteritis grave. La exclusión de los mismos muestra resultados no significativos. La rehidratación oral tuvo una tasa de fracaso (necesidad de pasar a la rehidratación intravenosa) del 4%, y la rehidratación nasogástrica tuvo una tasa de fracaso del 3%. La revisión no informa sobre episodios adversos menores. La segunda revisión sistemática encontró que solo 3 de los 17 ensayos informaron de muertes, y todas ellas en países de ingresos bajos o medios. Se encontró que la flebitis era más común en las personas de rehidratación intravenosa (NNT = 50; IC del 95%, 25-100). El íleo paralítico fue más frecuente en los pacientes tratados con rehidratación oral (NNT = 33; IC del 95%, 20-100).

No se puede asegurar que la **rehidratación enteral** sea más efectiva en acortar la duración de la diarrea o en promover el aumento de peso en comparación con la i.v., pero **reduce la duración de la estancia hospitalaria**. La rehidratación nasogástrica en comparación con la i.v. parece acortar la duración de la diarrea.

^aDalby-Payne JR, Elliott EJ. Gastroenteritis in children. Clin Evid. 2011 Jul 26;2011. pii:0314. ^bFonseca BK, Holdgate A, Craig JC. Enteral vs. intravenous rehydration therapy for children with gastroenteritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. Arch Pediatr Adolesc Med. 2004;158:483-90. ^cHartling L, Bellemare S, Wiebe N, et al. Oral versus intravenous rehydration for treating dehydration due to gastroenteritis in children. Cochrane Database Syst Rev. 2006 Jul 19;(3):CD004390. ^dBellemare S, Hartling L, Wiebe N, et al. Oral rehydration versus intravenous therapy for treating dehydration due to gastroenteritis in children: a meta-analysis of randomised controlled trials. BMC Med. 2004;2:11.

Pregunta clínica 1									
Rehidratación enteral frente a intravenosa en niños < 5 años con GEA									
Evaluación de la calidad						Resumen de hallazgos			Importancia
Estudios (n)	Diseño	Limitaciones	Inconsistencias	Aplicabilidad	Precisión de otros aspectos	Efecto neto (RR, OR)	Magnitud del efecto	Calidad	
Variable 1: Duración de la diarrea									
2 RS (8 ECR) (n = 960)	4	-1 ¹	0	-2 ²	Adecuada	WMD -6,39 h (-13,73, +0,94) WMD -5,90 h (-12,70, +0,89) WMD nasogástrica frente a i.v.: -17,77 (-27,55, -7,99)	0	+++ Moderado	Importante
Variable 2: Aumento de peso									
2 RS (11 ECR) (n = 645)	4	-1 ¹	0	0 ²	Adecuada	WMD -26 g (-60,8, +9,70) WMD -26,33 (-206,92, +154,26)	0	+++ Moderado	Importante
Variable 3: Estancia hospitalaria enteral frente a i.v.									
2 RS (9 ECR) (n = 687)	4	-1 ¹	0	0 ²	Adecuada	WMD enteral: -0,88 d (-1,45, -0,32) WMD oral -1,2 d (-2,38, -0,02)	0	+++ Moderado	Importante
Variable 4: Riesgo de fallo en hidratación ³									
1 RS (18 ECR) (n = 1.811)	RCT (4)	-1 ¹	0	0 ²	Adecuada	1% (i.v.) frente al 5% (oral) ³ 4% (1-7%)	0	+++ Moderado	Importante
¹No especifica aleatorización ni enmascaramiento. ²Incluyen niños de diferentes rangos de edad, características socioeconómicas, gravedad de la enfermedad y diferentes tipos de rehidratación oral. ³Varía la definición de fallo en la rehidratación.									

Tabla 2 Osmolaridad reducida frente a WHO estándar en niños < 5 años que acuden al hospital (estratificado por concentración de sodio)**Pregunta clínica:** SRO baja osmolaridad frente a osmolaridad estándar en niños < 5 años que acuden al hospital con GEA

En los niños admitidos en el hospital con diarrea las formulaciones de SRO con una osmolaridad de ≤ 270 mOsm/l (SRO ≤ 270) pueden ser seguras y más eficaces que las formulaciones de SRO con una osmolaridad de ≥ 310 mOsm/l (SRO ≥ 310) para el tratamiento de la diarrea^a.

Desenlaces de interés:

Esta revisión de Hahn et al^a proporciona evidencia de que los niños admitidos en el hospital con diarrea, una SRO de baja osmolaridad reduce significativamente la **necesidad de infusiones i.v.** no programadas (resultado principal), el **gasto fecal** y **los episodios de vómito** sin afectar a la hiponatremia. Cuando se estratifica las SRO de osmolaridad reducida en función de la concentración de sodio, la SRO con concentraciones de sodio 75-84 mmol muestra una reducción significativa de la necesidad de infusiones i.v. no programadas, del gasto fecal y de los episodios de vómito y la SRO 60-74 mmol también las redujo siendo significativo la reducción de gasto fecal. condicionado quizás por un menor tamaño muestral. La hiponatremia parece aumentar pero no alcanzó niveles significativos.

^aHahn S, Kim Y, Garner P. Reduced osmolarity oral rehydration solution for treating dehydration caused by acute diarrhoea in children. Cochrane Database Syst Rev (online) 2009;CD002847.

Pregunta clínica 2A SRO osmolaridad ≤ 270 frente a 310 mmol/l

Evaluación de la calidad						Resumen de hallazgos			Importancia
Estudios (n)	Diseño	Limitaciones	Inconsistencias	Aplicabilidad	Precisión de otros aspectos	Efecto neto	Magnitud del efecto	Calidad	
Variable 1: Necesidad de i.v. no programada									
11 ECR (n = 1.996)	RCT (4)	0 ¹	0	0 ²	Adecuada	OR 0,59 (0,45, 0,79)	0	++++ Alta	Muy importante
Variable 2: Gasto fecal									
11 ECR (n = 1.776)	RCT (4)	0 ¹	0	0 ²	Adecuada	SMD -0,23 (-0,33, -0,14)	0	++++ Alta	Importante
Variable 3: Episodios de vómito durante rehidratación									
6 ECR (n = 1.305)	RCT (4)	0 ¹	0	0 ²	Adecuada	Peto OR 0,71 (0,55, 0,92)	0	++++ Alta	Importante
Variable 4: Presencia de hiponatremia									
6 ECR (n = 1.120)	RCT (4)	0 ¹	0	0 ²	Adecuada	Peto OR 1,44 (0,93, 2,24)	0	++++ Alta	Importante

¹Seis estudios (CHOICE 2001, Egipto 1996b, Bangladesh 1995b, Bangladesh 1996a, India 2000a, India 2000b) eran a doble ciego. Ocho estudios no lo especifican. En todos los estudios las pérdidas durante el seguimiento fueron inferiores al 10%. No se observa heterogeneidad ni sesgos de publicación. ²Incluyen niños de Colombia, México, Panamá, EE.UU., India, Egipto, etc.

Pregunta clínica 2B SRO-RO osmolaridad ≤ 270 mmol estratificado por concentración de sodio
(A = 60-74 mmol de sodio; B = 75-84 mmol de sodio)

Evaluación de la calidad						Resumen de hallazgos			Importancia
Estudios (n)	Diseño	Limitaciones	Inconsistencias	Aplicabilidad	Precisión de otros aspectos	Efecto neto	Magnitud del efecto	Calidad	
Variable 1: Necesidad de i.v. no programada									
A: 4 ECR (n = 584) B: 5 ECR (n = 1.341)	RCT (4)	-1 ¹	0	02	Adecuada	OR 0,70 (0,43, 1,15) OR 0,53 (0,37, 0,76)	0	+++ Moderada	Muy importante
Variable 2: Gasto fecal									
A: 4 ECR (n = 586) B: 3 ECR (n = 1.005)	RCT (4)	-1 ¹	0	02	Adecuada	SMD -0,31 (-0,47, -0,15) SMD -0,13 (-0,26, -0,01)	0	+++ Moderada	Importante
Variable 3: Episodios de vómito durante rehidratación									
A: 2 ECR (n = 104) B: 4 ECR (n = 1.201)	RCT (4)	-1 ¹	0	-02	Adecuada	OR 0,59 (0,24, 1,47) OR 0,71 (0,54, 0,93)	0	+++ Moderada	Importante
Variable 4: Presencia de hiponatremia									
A: 4 ECR (n = 190) B: 5 ECR (n = 981)	RCT (4)	-1 ¹	0	-02	Adecuada	No estimable OR 1,45 (0,93, 2,26)	0	+ Muy baja	Importante

¹Seis estudios (CHOICE 2001, Egipto 1996b, Bangladesh 1995b, Bangladesh 1996a, India 2000a, India 2000b) eran a doble ciego. Ocho estudios no lo especifican. En todos los estudios las pérdidas durante el seguimiento fueron inferiores al 10%. No se observa heterogeneidad ni sesgos de publicación. ²Incluyen niños de diferentes países (Colombia, Panamá, OMS, India, Egipto, etc.). La hiponatremia no pudo estimarse.

Tabla 3 SRO ≤ 270 mOsm/l frente a ≥ 310 mOsm/l para tratar la GEA del cólera**Pregunta clínica:** SRO de baja osmolaridad frente a osmolaridad estándar < 5 años con GEA del cólera

Formulaciones de SRO con una osmolaridad de ≤ 270 mOsm/l (SRO ≤ 270) parecen ser seguras y más eficaces que las formulaciones de SRO con una osmolaridad de ≥ 310 mOsm/l (SRO ≥ 310) para el tratamiento de la diarrea sin cólera. Como el cólera provoca la pérdida rápida de electrolitos, es importante saber si estos beneficios son similares para los niños que sufren de cólera^a.

Desenlaces de interés:

Para las SRO de glucosa, dos estudios con niños (93 participantes) cumplieron los criterios de inclusión. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la necesidad de infusión intravenosa no programada. Un estudio examinó las SRO de arroz. En la SRO ≤ 270 del grupo de arroz, la duración de la diarrea fue más corta (**DM -9,13 [-11,89, -6,37]**). Hay que tener en cuenta que, aunque en niños la hiponatremia no alcanza significación estadística, en los adultos resultó significativa.

^aMusekiwa A, Volmink J. Oral rehydration salt solution for treating cholera: ≤ 270 mOsm/L solutions vs. ≥ 310 mOsm/L solutions. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Dec 7;(12):CD003754. doi: 10.1002/14651858.CD003754.pub3.

Pregunta clínica 3 SRO-RO ≤ 270 mOsm/l frente a ≤ 310 mOsm/l para tratar la GEA del cólera (niños)

Evaluación de la calidad						Resumen de hallazgos			Importancia
Estudios (n)	Diseño	Limitaciones	Inconsistencias	Aplicabilidad	Precisión de otros aspectos	Efecto neto (RR, OR)	Magnitud del efecto	Calidad	
Variable 1: Necesidad de rehidratación intravenosa no programada									
2 ECR (n = 93)	4	-1 ¹	0	-1 ²	-1 ³	RR 0,57 (0,29, 1,11)	0	+ Muy baja	Importante
Variable 2: Tasa de gasto fecal 24 h por edad									
1 ECR (n = 58)	4	-1 ¹	0	-1 ²	-1 ³	SMD 0,03 (-0,49, 0,55)	0	+ Muy baja	Importante
Variable 3: Duración de la diarrea									
1 ECR (n = 97)	4	-1 ¹	0	-1 ²	-1 ³	-2,75 (-9,79, 4,29)	0	+ Muy baja	Importante
Variable 4: Hiponatremia bioquímica									
1 ECR	4	-1 ¹	0	-1 ²	-1 ³	1,58 (0,53, 4,74)*	0	+ Muy baja	Importante
Variable 5: Duración de la diarrea (arroz < 270 frente a glucosa > 310)									
1 ECR (n = 39)	4	-1 ¹	0	-1 ²	-1 ³	-9,13 (-11,89, -6,37)	0	+ Muy baja	Importante

¹Aleatorización adecuada, enmascaramiento y asignación sin especificar. ²Niños de 2 a 10 años de India. ³Un solo estudio con poca muestra.

*En adultos la hiponatremia bioquímica y grave es significativa, por lo que en el cólera hay que considerar este aspecto con la recomendación de la SRO-RO.

Tabla 4 SRO con polímeros frente a glucosa**Pregunta clínica:** SRO poliméricas frente a glucosa en niños < 5 años con GEA

Las SRO poliméricas (p. ej., preparadas con trigo o arroz) parecen reducir la liberación de glucosa y pueden ser más efectivas que la solución estándar basada en glucosa. Para contestar a la pregunta nos basamos en la revisión Cochrane de Gregorio et al, que incluye 34 ensayos clínicos con un total de 4.214 participantes que cumplen el criterio de inclusión (27 en niños) y compara ambos tipos de SRO. Un total de 12 ensayos utilizaron métodos adecuados de ocultamiento de la asignación.

Desenlaces de interés:

Los resultados demuestran menos infusiones intravenosas no programadas en el grupo de SRO de polímeros en comparación con SRO con glucosa (RR = 0,75; IC del 95%, 0,59-0,95; 2.235 participantes; 19 ensayos). Los niños tratados con polímeros tuvieron menos tasa de gasto fecal a las 24 h y menor duración de la diarrea. Los pacientes que dieron positivo para *Vibrio cholerae* tuvieron una menor duración de la diarrea con SRO con polímeros (MD: -7,11 h; SD: -11,91 a -2,32; 228 participantes; 4 ensayos). SRO de trigo resultó en una menor producción total de heces en las primeras 24 h en comparación con las SRO ≤ 270 (MD: -119,85 g/kg; SD: -114,73 a -124,97; 129 participantes; 2 ensayos). Los efectos adversos fueron similares en la SRO de polímeros y la SRO de glucosa. No hubo diferencias respecto a los vómitos, hiponatremia, hipopotasemia o desarrollo de diarrea persistente.

^aGregorio GV, Gonzales ML, Dans LF, et al. Polymer-based oral rehydration solution for treating acute watery diarrhoea. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Apr 15;(2):CD006519. doi: 10.1002/14651858.CD006519.pub2.

Pregunta clínica 4 SRO con polímeros frente a SRO glucosa

Evaluación de la calidad						Resumen de hallazgos			Importancia
Estudios (n)	Diseño	Limitaciones	Inconsistencias	Aplicabilidad	Precisión de otros aspectos	Efecto neto (RR, OR)	Magnitud del efecto	Calidad	
Variable 1: Necesidad de rehidratación intravenosa no programada* (incluye adultos)									
19 ECR (n = 2.235)	4	0 ¹	-1 ²	0	Adecuada	RR 0,75 (0,59, 0,95)	0	+++ Moderada	Muy importante
Variable 2: Tasa de gasto fecal 24 h por edad									
11 ECR (n = 770)	4	0 ¹	-1 ²	0	Adecuada	0,0 (0,0, 0,0)	0	+++ Moderada	Importante
Variable 3: Duración de la diarrea por edad									
11 ECR (n = 770)	4	0 ¹	-1 ²	0	Adecuada	-6,81 (-12,10, -1,52) ³	0	+++ Moderada	Importante

¹Aleatorización adecuada, enmascaramiento sin especificar en la mayoría de los estudios y análisis de sensibilidad no cambian los resultados en función de la asignación, aleatorización o número de pacientes. Esto sugiere que son resultados robustos con limitaciones mínimas. Muchos estudios presentan una concentración de glucosa > 310 mOsm/l. ²Heterogeneidad significativa entre estudios. Para la variable principal se obtuvo asimetría en el *funnel plot* que puede ser debida a sesgos de publicación. Los estudios más pequeños sin significación no se han publicado. Diferencias en el criterio de inclusión (p. ej., *cholerae* positiva frente a cualquier patógeno) y el método de valoración del uso de rehidratación i.v. no programada también puede influir. ³El efecto sobre la duración de la diarrea es mayor en los afectados por cólera, posiblemente asociado al mecanismo de acción del patógeno.

Tabla 5 Realimentación temprana frente a tardía**Pregunta clínica:** Realimentación temprana (antes de 12 h) o tardía (después de 12 h) en niños < 5 años con GEA

Se valoran los resultados de una RS^a que analiza las diferencias respecto a la tasa de gasto fecal en las primeras 24 y 48 h, la necesidad de rehidratación i.v. y el riesgo de vómito en niños que recibieron realimentación “temprana” (dentro de las 12 h del inicio de la rehidratación) o “tardía” (después de 12 h desde el inicio de la rehidratación). Incluye 12 ensayos con un total de 1.283 niños menores de 5 años, de los cuales 1.226 fueron utilizados en el análisis (en 724 la realimentación se realizó a tiempo, en 502 la realimentación fue tardía).

Desenlaces de interés: Nueva visita

No hubo diferencias significativas entre los dos grupos de realimentación en cuanto al número de participantes que necesitaron líquidos por vía intravenosa sin programar (seis ensayos con 813 participantes), que experimentaron episodios de vómitos (cinco ensayos con 466 participantes) y que desarrollaron diarrea persistente (cuatro ensayos con 522 participantes). La duración media de la estancia hospitalaria fue también similar (dos ensayos con 246 participantes). No se observaron diferencias significativas entre ambas pautas de reintroducción del alimento (GE moderado). Se observó heterogeneidad significativa en los datos para la duración de la diarrea.

^aGregorio GV, Dans LF, Silvestre MA. Early versus delayed refeeding for children with acute diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;7:CD007296.

Pregunta clínica 5 Realimentación temprana frente a tardía en niños < 5 años con gastritis moderada en los que no es efectiva la rehidratación oral

Evaluación de la calidad						Resumen de hallazgos			Importancia
Estudios (n)	Diseño	Limitaciones	Inconsistencias	Aplicabilidad	Precisión de otros aspectos	Efecto neto (RR, OR)	Magnitud del efecto	Calidad	
Variable 1: Necesidad de rehidratación i.v. sin programar									
6 ECR (n = 813)	4	-1	0	0	Adecuada	RR 0,87 (0,48, 1,6)	0	+++ Moderado	Importante
Variable 2: Vómitos									
5 ECR (n = 466)	4	-1	0	0	Adecuada	RR 1,16 (0,72, 1,9)	0	++ Moderado	Importante
Variable 3: Diarrea persistente									
4 ECR (n = 522)	4	-1	0	0	Adecuada	RR 0,57 (0,18, 1,85)	0	++ Moderado	Importante
Variable 4: Tasa gasto fecal									
3 ECR	4	-1	0	0	Adecuada	SMD 24 h 5,86 (de -24 a 35) SMD 48 h -19,7 (de -55 a 16)	0	++ Moderado	Importante
¹La estancia media en el hospital también fue similar en ambos grupos (2 ECR; n = 246).									

Tabla 6 Fórmulas sin lactosa frente a fórmulas con lactosa**Pregunta clínica:**

Se valoran los resultados de una RS con valoración GRADE^a en la que se incluye un metaanálisis (ocho ECA) que valora las fórmulas sin lactosa frente a fórmulas con lactosa y cinco ECR adicionales que comparan las fórmulas con y sin lactosa^{b,c,d,e,f}.

Desenlaces de interés:

Revisión sistemática que demuestra una reducción de la duración de la diarrea, ganancia de peso y el volumen total de deposiciones con las fórmulas sin lactosa (GE bajo). Las fórmulas sin lactosa reducen la duración de la diarrea en los niños con deshidratación leve a grave cuando se comparan con las fórmulas que contienen lactosa, pero se observa variabilidad entre los estudios.

^aDalby-Payne JR, Elliot EJ. Gastroenteritis in children. Clin Evid (online). 2009;PMCID: PMC2907797). ^bAllen UD, McLeod K, Wang EE. Cow's milk versus soy-based formula in mild and moderate diarrhea: a randomized, controlled trial. Acta Paediatr. 1994;83:183-7.

^cClemente Yago F, Tapia Collados C, Comino Almenara L, et al. Lactose-free formula versus adapted formula in acute infantile diarrhea. An Esp Pediatr. 1993;39:309-12. ^dLozano JM, Céspedes JA. Lactose vs. lactose free regimen in children with acute diarrhoea: a randomized controlled trial. Arch Latinoam Nutr. 1994;44:6-11. ^eFayad IM, Hashem M, Hussein A, et al. Comparison of soy-based formulas with lactose and with sucrose in the treatment of acute diarrhoea in infants. Arch Pediatr Adolesc Med. 1999;153:675-680.

^fWall CR, Webster J, Quirk P, et al. The nutritional management of acute diarrhea in young infants: effect of carbohydrate ingested. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1994;19:170-174.

Pregunta clínica 6 Fórmula sin lactosa frente a fórmula con lactosa en niños < 5 años con gastritis moderada en los que no es efectiva la rehidratación oral

Evaluación de la calidad						Resumen de hallazgos			Importancia
Estudios (n)	Diseño	Limitaciones	Inconsistencias	Aplicabilidad	Precisión de otros aspectos	Efecto neto (RR, OR)	Magnitud del efecto	Calidad	
Variable 1: Duración de la diarrea									
RS 8 ECA (n = 960)	4	-1 ¹	-1 ²	0	Adecuada	Duración media de la diarrea: 88 vs. 92 h (p < 0,001) 82 vs. 95 h (p < 0,001) ³	0	++ Bajo	Importante
1 ECA (tres brazos) (n = 91) < 24 meses	4	-2 ¹	0	0	Adecuada	25 vs. 38 h (p < 0,03)	0	++ Bajo	Importante
1 ECA (n = 60) < 1 año	4	-2 ¹	0	0	Adecuada	No significativo Valores absolutos no señalados	0	++ Bajo	Importante
1 ECA (n = 52) 1-24 meses	4	-2 ¹	0	0	Adecuada	No significativo Valores absolutos no señalados	0	++ Bajo	Importante
1 ECA (n = 200) 3-18 meses	4	-2 ¹	0	0	Adecuada	23 h (fórmula de soja con lactosa) vs. 39 h (fórmula de soja com sucrosa); p < 0,001	0	++ Bajo	Importante
(continúa)									

Pregunta clínica 6 Fórmula sin lactosa frente a fórmula con lactosa en niños < 5 años con gastritis moderada en los que no es efectiva la rehidratación oral (*continuación*)

Evaluación de la calidad						Resumen de hallazgos			Importancia
Estudios (n)	Diseño	Limitaciones	Inconsistencias	Aplicabilidad	Precisión de otros aspectos	Efecto neto (RR, OR)	Magnitud del efecto	Calidad	
1 ECA (n = 76) 2-12 meses	4	-2 ¹	0	0	Adecuada	6,6 días con leche de vaca vs. 4,5 días con fórmula de soja (p < 0,01)	0	++ Bajo	Importante
Variable 2: Ganancia de peso									
RS 5 ECR (n = 479)	4	-2 ¹	0	0	Adecuada	No especifica	0	++ Bajo	Importante
1 ECA (tres brazos) (n = 91) < 24 meses	4	-2 ¹	0	0	Adecuada	7,84 vs. 7,48 kg (p < 0,05)	0	++ Bajo	Importante
1 ECA (n = 60) < 1 año	4	-2 ¹	0	0	Adecuada	No significativo No señala el valor de p	0	++ Bajo	Importante
1 ECA (n = 52) 1-24 meses	4	-2 ¹	0	0	Adecuada	No significativo No señala el valor de p	0	++ Bajo	Importante
1 ECA (n = 200) 3-18 meses	4	-2 ¹	0	0	Adecuada	No significativo No señala el valor de p	0	++ Bajo	Importante
1 ECA (n = 76) 2-12 meses	4	-2 ¹	0	0	Adecuada	No significativo No señala el valor de p	0	++ Bajo	Importante
Variable 3: Volumen de heces									
4 ECR (n = 209)	4	-2 ¹	0	0	Adecuada	p < 0,002	0	++ Bajo	Importante
1 ECA (n = 200) 3-18 meses	4	-2 ¹	0	0	Adecuada	<i>Mean total stool volume (mL/kg body weight)</i> 164 ml/kg (IC del 95% 131 ml/kg a 208 ml/kg) con la fórmula de soja con lactosa 69 ml/kg (IC del 95% 55 ml/kg a 87 ml/kg) con la fórmula de soja con sucrosa	0	++ Bajo	Importante

¹Estudios de calidad limitada por limitaciones en la metodología o informe incompleto de resultados. ²Gran variabilidad entre estudios. ³Excluyendo tres ECA en niños a los que se dio alimentación sólida adicional.

Tabla 7 Racecadotril frente a placebo**Pregunta clínica 7:** Racecadotril frente a placebo en niños < 5 años con GEA

Para responder a esta pregunta se consideró el metaanálisis de Leher et al^a de datos de pacientes individuales que emplea modelos mixtos multinivel para valorar la significación del efecto del tratamiento, con un ajuste respecto a las covariables basales que incluyen nueve ensayos clínicos aleatorizados (n = 1.384).

Otros estudios recientes que avalan los resultados: Gutiérrez-Castrellón et al^b, Hao et al y J. Chacón^c.

Para valorar si se trata de un tratamiento rentable: Gutiérrez-Castrellón et al^d y Rautenberg et al^e.

Desenlaces de interés:

En el **meta-análisis de Leher et al^a** el porcentaje de pacientes que se recuperaron en cualquier momento fue algo más del doble con racecadotril en comparación con placebo, con una razón de riesgos HR = 2,04; IC del 95%, 1,85-2,32; p < 0,001. Los resultados fueron muy similares en los lactantes (edad < 1 año) (HR = 2,01, [1,71-2,36]; n = 714; p < 0,001) y los niños pequeños (edad > 1 año) (HR = 2,16; n = 670 [de 1,83 a 2,57]; p < 0,001). La heterogeneidad entre los estudios fue baja (I² = 0,28). Racecadotril disminuyó también significativamente la media del gasto fecal (0,59 [0,51; 0,74]; p < 0,001) y el número medio de deposiciones diarreicas (0,63 [0,51; 0,74], p < 0,001). El nivel de deshidratación y la presencia de rotavirus en la situación basal son factores para los que es esencial introducir un ajuste al comparar los tratamientos. La necesidad de rehidratación i.v. fue también significativamente menos frecuente en el grupo racecadotril en comparación con el placebo (4/35 frente a 12/37, p < 0,05). El número de pacientes con efectos adversos no presentó diferencias estadísticas: el 11,6% (81/698) en el grupo racecadotril y el 10,1% (70/695) en el grupo control. Como adyuvante a la SRO, racecadotril tiene un efecto clínicamente relevante en cuanto a la reducción de la diarrea (duración, gasto fecal y número de deposiciones), con independencia de la situación basal (deshidratación, presencia o no de rotavirus o edad), el contexto de tratamiento (estudios en pacientes hospitalizados o ambulatorios) y el entorno cultural. Un estudio *post hoc* de este metaanálisis que incluye 633 niños hospitalizados procedentes de cuatro estudios aleatorizados analizó la eficacia de racecadotril en función del tiempo de la aparición de los síntomas de gastroenteritis aguda y el inicio del tratamiento. Los resultados muestran que, en niños hospitalizados con gastroenteritis aguda, racecadotril indujo una disminución del 43% del gasto fecal, con independencia del retraso en su inicio, (de 0 a 4 días). Por tanto, su prescripción podría estar justificada incluso con ese retraso.

Racecadotril frente a placebo reduce la duración de la diarrea (GE alto), la probabilidad de que la duración de la diarrea sea inferior a 48 h (GE alto) y no aumenta el riesgo de efectos adversos (GE alto). Racecadotril disminuye la tasa de gasto fecal a las 48 h (GE moderado).

El metaanálisis de **Hao et al^a** recoge cuatro estudios que cumplen el criterio de selección e incluye un total de 659 pacientes (332 tratados con racecadotril y 327 controles) a los que se administró 1,5 mg/kg cada 8 h de racecadotril. Los estudios incluidos eran aleatorizados y controlados con placebo en pacientes pediátricos con gastroenteritis aguda tratados en hospitales o pacientes ambulatorios. **El tratamiento con racecadotril resultó eficaz en la reducción de deposiciones, número de deposiciones y duración de la diarrea y es muy bien tolerado. También resulta eficaz en la gastroenteritis inducida por rotavirus.**

El estudio posautorización de **Chacón et al^d** incluyó un total de 3.873 niños de 13 regiones de Venezuela, con edades comprendidas entre 3 meses y 12 años, con diarrea aguda acuosa (el 83% era diarrea moderada o grave) tratados con racecadotril (10 y 30 mg). El 80,73% de los casos con diarrea grave eran menores de 4 años y se observaron diferencias significativas en el tiempo de resolución entre el grupo tratado con antibióticos y el grupo tratado con racecadotril (p = 0,017). Existió gran consenso por parte de médicos y pacientes, o sus padres, respecto a la percepción de una eficacia y tolerabilidad adecuada de racecadotril (0,66 [IC del 95%, 0,58-0,74]; p = 0,00001 y 0,66 [IC del 95%, 0,54-0,77]; p = 0,00001), respectivamente. Tanto la eficacia como la tolerabilidad fueron consideradas “de excelentes a buenas” por el 96,9 y el 95,9%, respectivamente. No se necesitó ninguna admisión y no se señaló oficialmente ningún efecto adverso.

Coste-efectividad: El estudio de **Gutiérrez-Castrellón et al^b** señala que racecadotril disminuye significativamente los costes de rehidratación i.v., los gastos por reingreso secundario a deshidratación y otros gastos relacionados con la diarrea (pañales, pomadas). El análisis de **Rautenberg et al^e** constata un coste a favor del tratamiento con racecadotril de -379 libras y una ganancia del incremento de QALY a favor de este tratamiento de +0,0008. El ahorro en los costes se debe a la reducción de reconsultas en Atención Primaria y en la necesidad posterior de atención secundaria. La diferencia en QALY se atribuye, principalmente, al tiempo más corto de resolución de la sintomatología en el grupo tratado con el fármaco. Se demuestra también un aumento en la ratio de coste-efectividad de 473,750 libras con racecadotril, lo que supone que el tratamiento adyuvante con racecadotril es más eficaz y menos costoso que la administración de SRO. Los autores señalan que los resultados obtenidos son similares para niños menores de 1 año (n = 714; HR: 2,01; IC del 95%, 1,71-2,36; p < 0,001) y niños con edades superiores a 1 año (n = 670; HR: 2,16; IC del 95%, 1,83-2,57; p < 0,001) y que la heterogeneidad entre estudios es pequeña (I² = 0,28).

^aLehert P, Cheron G, Calatayud GA, et al. Racecadotril for childhood gastroenteritis: an individual patient data meta-analysis. Dig Liver Dis. 2011;43:707-13. ^bGutiérrez-Castrellón P, Polanco Allué I, Salazar Lindo E. An evidence based Iberic-Latin American guideline for acute gastroenteritis management in infants and preschools [Manejo de la gastroenteritis aguda en menores de 5 años: un enfoque basado en la evidencia. Guía de práctica clínica ibero-latinoamericana]. An Pediatr (Barc) 2010;71:e1-220.e20. Disponible en: <http://xa.yimg.com/kq/groups/23751477/1015766879/name/Gastroenteritis.pdf>. ^cHao R, De Vera M, Resurrección E. Racecadotril in the treatment of acute diarrhoea in children: a meta-analysis. PIDSP Journal. 2010;11(2):19-32. ^dChacón J. Analysis of factors influencing the overall effect of racecadotril on childhood acute diarrhoea. Results from a real-world and post-authorization surveillance study in Venezuela. Ther Clin Risk Manag. 2010;6:293-299. ^eGutiérrez-Castrellón P, Acosta-Bastidas M, Llamas Gallardo B, et al. Ensayo clínico aleatorizado y análisis farmacoeconómico del impacto de racecadotril como coadyuvante en el tratamiento de la gastroenteritis aguda sobre la reducción de los gastos hospitalarios relacionados en lactantes menores de 24 meses en México. Rev Invest Clin. 2011. ^fRautenberg TA, Zerwes U, Foerster D, et al. Evaluating the cost utility of racecadotril for the treatment of acute watery diarrhoea in children: the RAWD model. Clinicoecon Outcomes Res. 2012;4:109-16.

Pregunta clínica 7 Racecadotril

Evaluación de la calidad						Resumen de hallazgos			Importancia
Estudios (n)	Diseño	Limitaciones	Inconsistencias	Aplicabilidad	Precisión de otros aspectos	Efecto neto (RR, OR)	Magnitud del efecto	Calidad	
Variable 1: Acortamiento de la diarrea ^a									
9 ECR (n = 1.384)	RCT (4)	0 ¹	0	0 ²	Adecuada	HR 2,04 [de 1,85 a 2,32], p < 0,001 < 1 año (HR = 2,01, [de 1,71 a 2,36], n = 714, p < 0,001) > 1 año (HR = 2,16, n = 70, [de 1,83 a 2,57], p < 0,001)	0	++++ Alta	Importante
Variable 2: Gasto fecal 48 h (paciente hospitalizado) ^a									
9 ECR (n = 1.384)	RCT (4)	0 ¹	0	0 ²	Adecuada	GMR 0,59 [de 0,51 a 0,74], p < 0,001 43% menos que placebo	0	++++ Alta	Importante
Variable 3: N° total deposiciones diarreicas (paciente ambulatorio) ^a									
9 ECR (n = 1.384)	RCT (4)	0 ¹	0	-0 ²	Adecuada	RR 0,63 (0,51; 0,74) p < 0,001 38% menos que placebo	0	++++ Alta	Importante
(continúa)									

Pregunta clínica 7 Racecadotril (*continuación*)

Evaluación de la calidad						Resumen de hallazgos		Importancia	
Estudios (n)	Diseño	Limitaciones	Inconsistencias	Aplicabilidad	Precisión de otros aspectos	Efecto neto (RR, OR)	Magnitud del efecto	Calidad	
Variable 4: Riesgo de episodios adversos^a									
9 ECR (n = 1.384)	RCT (4)	0 ¹	0	-0 ²	Adecuada	11,6% (81/698) en el grupo de racecadotril y 10,1% (70/695) en el grupo control. El número de pacientes necesarios para dañar (NNH) era 65 (de 29 a 125)	0	++++ Alta	Importante
Variable 5: Necesidad de tratamiento i.v. (paciente ingresado)^b									
1 ECR (n = 454)	RCT (4)	0 ¹	0	-0 ²	Adecuada	6% vs. 17% p < 0,05	0	++++ Alta	Importante
Variable 6: Gasto fecal durante la rehidratación (paciente ingresado)^b									
1 ECR (n = 454)	RCT (4)	0 ¹	0	-0 ²	Adecuada	63 g ± 11 con racecadotril + SRO frente a 114 g ± 14 SRO (p < 0,01)	0	++++ Alta	Importante

¹5 estudios ciegos y 3 con asignación adecuada, seguimiento incompleto en 2 estudios. No existió heterogeneidad entre estudios respecto a las variables analizadas ni sesgos de publicación. Los estudios incluyen niños ingresados y ambulatorios, y con diferentes grados de GEA (leve, moderada grave). ² Incluyen niños de Perú, México, Guatemala, España, Francia e India.

^aLehert P, Cheron G, Calatayud GA, et al. Racecadotril for childhood gastroenteritis: an individual patient data meta-analysis. Dig Liver Dis. 2011;43:707-13. ^bGutiérrez-Castrellón P, Polanco Allué I, Salazar Lindo E. An evidence based Iberic-Latin American guideline for acute gastroenteritis management in infants and preschoolers [Manejo de la gastroenteritis aguda en menores de 5 años: un enfoque basado en la evidencia. Guía de práctica clínica ibero-latinoamericana]. An Pediatr (Barc) 2010;71:e1-220.e20. Disponible en: <http://xa.yimg.com/kq/groups/23751477/1015766879/name/Gastroenteritis.pdf>

Tablas 8-9 Zinc**Pregunta clínica 8: Zinc frente a placebo en niños > 6 meses con GEA**

Para responder a esta pregunta nos basamos en la revisión Cochrane recientemente publicada de Marzia et al^a.

Otros estudios publicados: Patel et al^b. Patro et al^c Lukacik et al^d, Brown et al^e y Haider et al^f.

La revisión Cochrane incluye 24 ensayos controlados aleatorios de zinc en comparación con placebo en niños pequeños. La mayoría de los ensayos se han realizado en Asia. Un total de 19 ensayos evaluaron la diarrea aguda y los otros 5, diarrea persistente. La calidad metodológica de los ensayos incluidos en esta revisión fue buena. La mayoría de los ensayos se realizaron en países con riesgo de moderado a alto de deficiencia de zinc. El único estudio realizado en un país con un bajo riesgo de deficiencia de zinc no mostró efecto del mismo sobre el placebo. La aplicabilidad de estos resultados a los países es probable que dependa de la deficiencia de zinc local y otras características de la población, tales como el grado de desnutrición. Casi todos los ensayos se llevaron a cabo en el hospital, donde los participantes eran propensos a adherirse a la intervención, a pesar de que una gran comunidad de prueba también demostró un beneficio con zinc.

Desenlaces de interés:

Hasta el momento, no hay evidencia suficiente para decir que los suplementos de zinc reducen las muertes o la hospitalización (**calidad muy baja**). En los niños de más de seis meses con diarrea aguda, la administración de suplementos de zinc puede reducir la duración de la diarrea en alrededor de 10 h (MD -10,44 h, IC del 95%: de -21,13 a 0,25; 2.091 niños, 5 ensayos, **evidencia calidad baja**) y, probablemente, reduce el número de niños cuya diarrea persiste hasta el día 7 (RR 0,73, IC del 95%: 0,61-0,88; 3865 niños, 6 ensayos, **calidad moderada**). En los niños con signos de desnutrición moderada el efecto parece ser mayor, lo que reduce la duración de la diarrea cerca de 27 h (MD -26,98 h, IC del 95%: de -14,62 a -39,34; 336 niños, 3 ensayos, **evidencia de alta calidad**).

Sin embargo, en los niños menores de 6 meses, la evidencia disponible sugiere que los suplementos de zinc pueden no tener impacto sobre la duración de la diarrea (MD 5,23 h, IC del 95%: de -4,00 a 14,45; 1.334 niños, 2 ensayos, **evidencia de baja calidad**), o incluso aumentar la proporción de niños cuya diarrea persiste hasta el día 7 (RR 1,24, IC del 95%: 0,99-1,54; 1.074 niños, 1 ensayo, **evidencia de calidad moderada**).

Ningún ensayo informó de episodios adversos graves, pero los suplementos de zinc durante la diarrea aguda causan vómitos en ambos grupos de edad (RR 1,59, IC del 95%: 1,27-1,99; 5.189 niños, 10 ensayos, evidencia de alta calidad). La revisión concluye que el zinc es eficaz para la diarrea aguda en los niños de más de seis meses (resumen de los hallazgos para la comparación principal, resumen de los hallazgos 2). Dos grandes ensayos se llevaron a cabo en niños de menos de seis meses con diarrea aguda y no mostraron evidencia de un efecto sobre cualquiera de los resultados. Las razones principales para rebajar la calidad de la evidencia se debe a una aplicación "indirecta" y a la "incoherencia" en los resultados. Casi todos los estudios se han llevado a cabo en la India y dos en Iberoamérica (Brasil y Perú). La reducción de la diarrea con el zinc es muy significativa cuando hay malnutrición moderada o grave. No hay duda de que las deficiencias de micronutrientes pueden ser diferentes en distintos contextos. La heterogeneidad o "inconsistencia" entre las pruebas es muy alta, y en muchos ensayos no se presentó ninguna evidencia de beneficio. Esto no es sorprendente teniendo en cuenta las variaciones en las poblaciones, escenarios e intervenciones. Sin embargo, no hemos podido explicar completamente esta heterogeneidad mediante análisis de subgrupos, por lo que la confianza en que los suplementos de zinc pueden ser ampliamente aplicados se reduce.

Conclusiones: El zinc reduce la duración de la diarrea y la disminución de la diarrea a los 7 días es particularmente relevante a nivel clínico. En este efecto es importante el estado nutricional, la región geográfica, el tipo de zinc y el ámbito de estudio. Los niños bien nutridos de países con bajo riesgo de déficit de zinc no tienen beneficios y la gravedad de la diarrea tampoco parece estar relacionada con este efecto. No se pueden sacar conclusiones robustas sobre su efecto en la mortalidad o la hospitalización, ya que el efecto se ha evaluado en el ámbito hospitalario, en el que el número de muertes es escaso. La administración de zinc parece aumentar los vómitos, pero el beneficio parece superar a los riesgos. Este efecto parece estar limitado a un vómito a los 10 minutos de la administración. Los datos coinciden con los otros estudios analizados y aporta la distinción del efecto en > y < 6 meses.

^aMarzia Lazzerini, Luca Ronfani. Oral zinc for treating diarrhoea in children. The Cochrane library 2012. CD005436) ^bPatel A, Mamtani M, Dibley MJ, et al. Therapeutic Value of Zinc Supplementation in Acute and Persistent Diarrhea: A Systematic Review. PLoS ONE 2010;5(4):e10386. ^cPatro B, Golicki D, Szajewska H. Meta-analysis: zinc supplementation for acute gastroenteritis in children. Aliment Pharmacol Ther. 2008;28:713-23. ^dLukacik M, Thomas RL, Aranda JV. Metaanalysis of the effects of oral zinc in the treatment of acute and persistent diarrhoea. Pediatrics. 2008;121(2):326-36. ^eBrown KH, Peerson JM, Baker SK, et al. Preventive zinc supplementation among infants, preschoolers, and older prepubertal children. Food Nutr Bull. 2009 Mar;30(1 Suppl):S12-40. ^fHaider BA, Bhutta ZA. The effect of therapeutic zinc supplementation among young children with selected infections: a review of the evidence. Food Nutr Bull. 2009;30:S41-59.

Pregunta clínica 8 Zinc frente a placebo en niños ≥ 6 meses									
Evaluación de la calidad						Resumen de hallazgos			Importancia
Estudios (n)	Diseño	Limitaciones	Inconsistencias	Aplicabilidad	Precisión de otros aspectos	Efecto neto (RR, OR)	Magnitud del efecto	Calidad	
Variable 1: Muerte (I)									
2 ECR (n = 864)	RCT (4)	0	0	-1 ¹	-2 ²	3 muertes	0	+ Muy baja	Importante
Variable 2: Hospitalización (I)									
1 ECR (n = 891)	RCT (4)	0	0	-1 ³	-2 ⁴	----- -----	0	+ Muy baja	Importante
Variable 3: Duración de la diarrea (h)									
6 ECR (n = 2.175)	RCT (4)	0	0	-1 ⁵	-1 ⁶	MD -10,44 h, IC del 95%: de -21,13 a 0,25 (todos los niños)	0	++ Baja	Importante
3 ECR (n = 336)	RCT (4)	0	0	0	0	MD -26,98 h, IC del 95%: de -39,34 a 14,62 (malnutrición moderada)		++++ Alta	
1 ECR (n = 74)	RCT (4)	0	0	0	-1 ⁷	MD -31,20 h, IC del 95%: de -46,43 a -15,97 (Sudamérica)		+++ Modera- da	
Variable 4: Diarrea en el día 7									
6 ECR (n = 3.865)	RCT (4)	0 ¹	0	-1 ⁵	0	RR 0,73 (0,61-0,88) (todos)	0	+++ Modera- da	Importante
6 ECR (n = 4.075)						RR 0,72 (0,60-0,86) (bien nutridos y malnutridos moderadamente)			
3 ECR (n = 238)						RR 0,37 (0,22-0,61) (malnutridos)			
Variable 5: Efectos adversos (vómitos)									
5 ECR (n = 2.340)	RCT (4)	0 ¹	0	0 ²	Adecuada	RR 1,56 (1,32-1,85)	0	++++ Alta	Importante
Variable 6: Frecuencia deposiciones									
3 ECR (n = 915)	RCT (4)	0 ¹	0	0 ²	Adecuada	MD -0,16 (-0,47, 0,15)	0	++++ Alta	Importante
(continúa)									

(continúa)

Pregunta clínica 8 Zinc frente a placebo en niños ≥ 6 meses (*continuación*)

Evaluación de la calidad						Resumen de hallazgos			Importancia
Estudios (n)	Diseño	Limitaciones	Inconsistencias	Aplicabilidad	Precisión de otros aspectos	Efecto neto (RR, OR)	Magnitud del efecto	Calidad	
¹ Solo dos estudios especifican el número de muertes; uno se llevó a cabo en hospital y, probablemente, estima a la baja las muertes, y el efecto del zinc si se da a nivel comunitario. ² Solo se produjeron tres muertes en los dos estudios, por lo que los ensayos no tienen poder suficiente para detectar o excluir un efecto. ³ Solo un ensayo poblacional señala los índices de hospitalización. No se observa un efecto significativo, pero no se pueden generalizar estos resultados a otros ámbitos. ⁴ Los ensayos señalan que no hubo diferencia significativa en la hospitalización pero no presentan los datos, ⁵ La mayoría de los ensayos se realizaron en la India (un país con alto riesgo de deficiencia en zinc) por lo que no se puede generalizar. ⁶ Hubo heterogeneidad moderada entre estudios, algunos muestran beneficio significativo y otros no. ⁷ Muestra reducida.									

Pregunta clínica 9 Zinc frente a placebo en niños < 6 meses

Evaluación de la calidad						Resumen de hallazgos			Importancia
Estudios (n)	Diseño	Limitaciones	Inconsistencias	Aplicabilidad	Precisión de otros aspectos	Efecto neto (RR, OR)	Magnitud del efecto	Calidad	
Variable 3: Duración de la diarrea (h)									
5 ECR (n = 1.334)	RCT (4)	0	0	-1 ¹	-1 ²	MD 5,23 h, IC del 95%: -2,00-14,45	0	++ Baja	Importante
Variable 4: Diarrea en el día 7									
3 ECR (n = 1.074)	RCT (4)	0	0	-1 ¹	0	RR 1,24 (0,99-1,54)	0	+++ Modera-da	Importante
Variable 5: Efectos adversos (vómitos)									
3 ECR (n = 1.334)	RCT (4)	0	0	0	0	RR 1,54 (1,05-2,24)	0	++++ Alta	Importante
Variable 6: Frecuencia deposiciones									
3 ECR (n = 1.334)	RCT (4)	0 ¹	0	-1	-1	MD 0,0 (-0,17, 0,17) ³	0	+ Muy baja	Importante
¹ La mayoría de los ensayos se realizaron en la India (un país con alto riesgo de deficiencia en zinc), por lo que no se puede generalizar. ² No hubo heterogeneidad entre estudios. ³ No estadísticamente significativo.									

Tabla 10 Esmectita/diosmectita frente a placebo

Pregunta clínica 10: Esmectita/diosmectita g frente a placebo o ninguna intervención en niños < 5 años con GEA

Para responder a esta pregunta nos basamos en el estudio recientemente publicado de Dupont et al^a, que incluye dos estudios paralelos, doble ciego de la eficacia en la reducción de heces con diosmectita en niños de 1 a 36 meses de edad en Perú (n = 300) y Malasia (n = 302). En ambos estudios, los niños tenían edades y pesos medios comparables. Los criterios de inclusión incluyeron 3 o más deposiciones líquidas por día durante menos de 72 h y peso/talla con proporciones de 0,8 o mayor. Los criterios de exclusión fueron la necesidad de rehidratación intravenosa, sangre macroscópica en heces, fiebre superior a 39 °C y tratamiento en ese momento con medicamentos antidiarreicos o antibióticos. El estado del rotavirus también se determinó. La dosificación de la diosmectita fue de 6 g día (niños de 1-12 meses de edad) o 12 g/día (niños de 13-36 meses de edad), dado durante al menos 3 días, seguido de dosis media hasta la recuperación completa. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a grupos establecidos de diosmectita o placebo, además de la solución de rehidratación oral (OMS).

Otros estudios recientes que avalan la respuesta: Dupont et al^b, una revisión que evidencia la eficacia de esmectita en países desarrollados y en desarrollo y en el marco hospitalario o ambulatorio. El mecanismo de acción está basado en múltiples efectos, lo que la hace efectiva frente a rotavirus y otros patógenos entéricos. Y Mujawr et al^c, ECCA abierto llevado a cabo en la India en 117 niños de 2-5 años que compara la administración de diosmectita (4,5 g/día) frente a ninguna intervención. Se obtiene un menor tiempo de resolución de la diarrea (p < 0,001), así como la duración total de la diarrea (p < 0,001), lo que corrobora su efectividad.

Estudios previos: Un metaanálisis de Szajewska et al^d publicado en 2006 que combina datos de seis ensayos aleatorizados controlados mostró que la esmectita reducía significativamente la duración de la diarrea (WMD -22,7 h; IC del 95%, -24,8 a 20,6 h) en un modelo fijo, y el efecto se mantiene cuando los datos se analizan con un modelo de efectos aleatorio (GE moderado). En este estudio se constataba una disminución significativa de la frecuencia de las evacuaciones a las 48 y a las 72 h (GE moderado). El tratamiento se asoció con un aumento de la probabilidad de curación a los 3 días (RR = 1,64; IC del 95%, 1,36-1,98; número de casos necesarios tratar para resolver un caso de diarrea = 4).

Desenlaces de interés:

La frecuencia de la infección por rotavirus fue del 22% en Perú y del 12% en Malasia. Se administraron cantidades similares de solución de rehidratación oral a los niños en el grupo de diosmectita y en el grupo placebo. El gasto fecal se redujo significativamente por diosmectita en ambos estudios, sobre todo entre los niños con rotavirus positivos. En los datos agrupados, los niños tenían un promedio de gasto fecal de 94,5 ± 74,4 g/kg de peso corporal en el grupo de la diosmectita frente a 104,1 ± 94,2 g/kg en el grupo de placebo (p = 0,002). En Perú el gasto fecal a las 72 h se redujo significativamente (p = 0,032), al igual que la duración de la diarrea (p = 0,001). En Malasia también fue significativa la reducción (p = 0,007 y p = 0,001, respectivamente).

Conclusiones: Estos resultados muestran que la esmectita disminuyó significativamente la cantidad de heces en niños con diarrea acuosa aguda, especialmente en aquellos que habían dado positivo en rotavirus. El estudio de Mujawr et al^c corrobora que la diosmectita (4,5 g/día durante 5 días) acorta el tiempo de resolución de la diarrea (p < 0,001) en niños (n = 117) de 2-5 años con GEA.

^aDuPont C, Foo JL, Garnier P, et al. Peru and Malasia Diosmectite study. Oral diosmestite reduces stool output and diarrhoea duration in children with acute watery diarrhoea. Clin Gastroenterol Hepatol 2009;7:456-62. ^bDupont C, Vernisse B. Anti-diarrheal effect of diosmectite in the treatment of acute diarrhoea in children. A review. Paediatric Drugs. 2009;11(2):89-99. ^cMujawr QM, Naganoor R, Ali MD, et al. Efficacy of dioctahedral smectite in acute watery diarrhoea in Indian children: a randomized clinical trial. J Trop Pediatr 2012;58:63-7. ^dSzajewska H, Dziechciarz P, Mrukowicz J. Meta-analysis: Smectite in the treatment of acute infectious diarrhoea in children. Aliment Pharmacol Ther. 2006;23:217-27.

Pregunta clínica 10									
Evaluación de la calidad						Resumen de hallazgos			Importancia
Estudios (n)	Diseño	Limitaciones	Inconsistencias	Aplicabilidad	Precisión de otros aspectos	Efecto neto (RR, OR)	Magnitud del efecto	Calidad	
Variable 1: Gasto fecal a las 72 h									
2 ECA (n = 602)	RCT (4)	0	0	0	Adecuada	94,5 +/- 74,4 g/kg de peso corporal en el grupo de la diosmectita frente a 104,1 +/- 94,2 g/kg en el grupo de placebo (p = 0,002)	0	++++ Alta	Importante
Variable 2: Duración de la diarrea									
9 ECA (n = 1.310)	RCT (4)	-1	0	0	Adecuada	SMD -1,2 (-1,3 a -1,1)	0	+++ Moderada	Importante
2 ECA (n = 602)	RCT (4)	0	0	0 ²	Adecuada	p < 0,001 Perú: diosmectita (68,17 h; IC del 95%, 60,25-85,02 h) frente a placebo (118,92 h; IC del 95%, 94,92-140,50 h) (p = 0,001) Malasia: diosmectita 25,1 h; IC del 95%, 20,50-29,00 h) frente a placebo (32,6; IC del 95%, 27,5-39,3 h) (p = 0,001)	0	++++ Alta	Importante
Variable 3: Frecuencia de las evacuaciones a las 48 h									
2 ECA (n = 150)	RCT (4)	-1	0	0	Adecuada	WMD -0,33 (-0,8 a 0,2)	0	+++ Moderada	Importante
Variable 3: Frecuencia de las evacuaciones a las 72 h									
2 ECA (n = 125)	RCT (4)	-1	0	0	Adecuada	WMD -0,58 (-0,9 a 0,3)	0	+++ Moderada	Importante

Tablas 11-12 Antieméticos**Pregunta clínica 12:** Ondansetrón oral/i.v. frente a placebo en niños < 5 años con GEA

Para responder a esta pregunta nos basamos en los resultados de los estudios de Carter et al^a, de DeCamp et al^b y de Dalby-Payne et al^c.

La revisión Cochrane (Carter et al^a) incluye 7 ECR que comparan ondansetrón (0,15-0,30 mg/kg como terapia i.v. o 2-8 mg oral) con placebo en niños (< 18 años) con diagnóstico clínico confirmado de gastroenteritis. De ellos, 4 ECR investigan la administración oral e i.v. por separado. Esta revisión corrobora los hallazgos de DeCamp et al^b e incorpora dos nuevas variables (resultados en el periodo de urgencias y 72 h después del alta de urgencias). También sugieren que, dados los costes relacionados con la terapia i.v. y la hospitalización, la terapia con ondansetrón es probablemente coste-efectiva.

La administración i.v. de ondansetrón también reduce los vómitos y la admisión hospitalaria. Menor evidencia existe respecto a que favorezca la tolerabilidad de la SRO a las 24 h. La administración i.v. también parece aumentar la diarrea (Cubbedu et al) en comparación con placebo ($p = 0,013$).

Desenlaces de interés:

La revisión Cochrane de Carter et al^a señala que en comparación con el placebo, ondansetrón oral aumentó significativamente la proporción de niños en los que **cesaron los vómitos** (administración oral; 4 ECCA; $n = 574$; $RR = 1,44$; IC del 95%, 1,29-1,61; $NNT = 4$, y administración i.v. 3 ECCA; $n = 186$; $RR = 2,01$; IC del 95%, 1,49-2,71). El uso de ondansetrón también disminuyó la **necesidad de terapia i.v.** (administración oral: $RR = 0,41$, IC del 95%: 0,19-0,83). En 3 ECCA se produjo un aumento de los episodios de diarrea en el grupo tratado con ondansetrón ($p < 0,05$). Los autores concluyen que debería ampliarse el uso de ondansetrón en atención secundaria en determinados pacientes ya que reduce el vómito, la necesidad de rehidratación i.v. y la hospitalización inmediata. El alta a las 72 h no alcanzó significación estadística y la necesidad de revisita no se vio afectada. Este estudio también muestra que no hay evidencia respecto al uso de metoclopramida o dexometasona y evidencia limitada respecto al cese de vómitos con dimenhidrinato y ganisetron y que ondansetrón tiene mayor evidencia de eficacia en comparación con los antieméticos analizados.

^aCarter B, Fedorowicz Z. Antiemetic treatment for acute gastroenteritis in children: an updated Cochrane systematic review with meta-analysis and mixed treatment comparison in a Bayesian framework. *BMJ Open* 2012;2. ^bDeCamp LR, Byerley JS, Doshi N, et al. Use of antiemetic agents in acute gastroenteritis: a systematic review and meta-analysis. *Archi Pediat Adolesc Med*. 2008;162(9):858-65. ^cDalby-Payne JR, Elliot EJ. Gastroenteritis in children. *Clin Evid* (online). 2009;PMCID: PMC2907797.

Pregunta clínica 11 Ondasetrón oral (2-8 mg) frente a placebo									
Evaluación de la calidad						Resumen de hallazgos		Importancia	
Estudios (n)	Diseño	Limitaciones	Inconsistencias	Aplicabilidad	Precisión de otros aspectos	Efecto neto (RR, OR)	Magnitud del efecto	Calidad	
Variable 1: Cese de los vómitos									
4 ECR (n = 574)	RCT (4)	0 ¹	0	0	Adecuada	RR 1,45 (1,20-1,74) RR ² 1,33 (1,19-1,49)	0	+++ Modera-da	Importante
Variable 2: Necesidad de rehidratación i.v. durante la estancia en urgencias									
3 ECR (n = 465)	RCT (4)	0 ¹	0	0 ²	Adecuada	RR 0,41 [0,29-0,59] NNT 5 (4-8)	0	+++ Modera-da	Importante
Variable 3: Necesidad de rehidratación i.v. a las 72 horas del alta									
3 ECR (n = 461)	RCT (4)	0 ¹	0	0 ²	Adecuada	RR 0,57 [0,42-0,76] ³ RR 0,53 [0,39-0,72] ⁴	0	+++ Modera-da	Importante
Variable 4: Admisión hospitalaria inmediata									
3 ECR (n = 465)	RCT (4)	0 ¹	0	0 ²	Adecuada	RR 0,40 (0,19-0,83)	0	+++ Modera-da	Importante
Variable 5: Alta a las 72 h									
3 ECR (n = 461)	RCT (4)	0 ¹	0	0 ²	Adecuada	RR 0,60 (0,34-1,04) ³ RR 0,73 (0,43-1,22) ⁴	0	+ Muy baja	Importante
Variable 6: Necesidad de revisita									
3 ECR (n = 465)	RCT (4)	0 ¹	0	0 ²	Adecuada	RR 1,09 (0,66-1,79)	0	+ Muy baja	Importante
¹ Un estudio no señala el ocultamiento de la asignación (posible sesgo de selección) y en dos estudios hay datos de resultados incompletos. ² Heterogeneidad en la proporción de participantes con cese de vómitos atribuible a un estudio en el que parece estar aumentado el efecto del fármaco, por lo que analizamos sin incluir el estudio de Yimaz et al. ³ En un estudio falta el dato en 4 niños por lo que se calcula el mejor-peor de los casos. ⁴ En un estudio falta el dato en 4 niños por lo que se calcula el peor-mejor de los casos.									

Pregunta clínica 12 Ondasetrón i.v. (0,15-0,3 mg/kg) frente a placebo									
Evaluación de la calidad						Resumen de hallazgos			Importancia
Estudios (n)	Diseño	Limitaciones	Inconsistencias	Aplicabilidad	Precisión de otros aspectos	Efecto neto (RR, OR)	Magnitud del efecto	Calidad	
Variable 1: Cese de los vómitos									
3 ECR (n = 186)	RCT (4)	0 ¹	0	0	Adecuada	RR 2,01 (1,49-2,71) NNT 3 (IC del 95%: 3-5)	0	+++ Modera-da	Importante
Variable 2: Necesidad de revisita a urgencias									
3 ECR (n = 457)	RCT (4)	0 ¹	0	0 ²	Adecuada	RR 1,09 (0,63-1,79) NNT 5 (4-8)	0	+ Muy baja	Importante
¹ Un estudio no señala el ocultamiento de la asignación (posible sesgo de selección) y en dos estudios hay datos de resultados incompletos.									

Tabla 13 Loperamida frente a placebo
Pregunta clínica 15: Loperamida frente a placebo en niños < 5 años con GEA
Para responder a esta pregunta nos basamos en la revisión sistemática de Dalby et al ^a . Revisión sistemática (fecha de búsqueda, 2006; 13 ECA; 1.788 niños) de loperamida comparada con placebo. Se encontró que loperamida redujo significativamente la duración media de la diarrea en comparación con placebo (6 ECA, 976 niños, la reducción media fue de 0,8 días, IC del 95%: de 0,7 a 0,9 días).
Desenlaces de interés:
La revisión no agrupa los datos para el volumen de las heces o la admisión en un hospital porque no había datos suficientes para el análisis en los ECA identificados. Los autores de la revisión encontraron heterogeneidad estadística entre los ECA para el resultado de la duración de la diarrea (p < 0,01). Los análisis de subgrupos no identificaron la fuente de heterogeneidad. Cuando el método de efectos aleatorios se utilizó en un metaanálisis de los ECA que cumplieron los cuatro indicadores de calidad (generación de la secuencia de asignación, ocultamiento de la asignación, ECA doble ciego, y > 90% de los niños asignados al azar al tratamiento), la diferencia del resultado de la duración de la diarrea ya no fue significativa (diferencia media: -0,67 días; IC del 95%, -1,35 a 0,01 días). La revisión sistemática incluyó estudios abiertos (4 ECA) e informó de que algunos de los ECA no informaron de la generación de la secuencia de asignación (6 ECA) o de ocultamiento de la asignación (6 ECA). Riesgos: La revisión encontró que loperamida se asoció con un aumento significativo en la proporción de niños con efectos adversos en comparación con placebo (12 ECA; 1.691 niños; 94/927 [10%] con loperamida frente a 16/764 [2%] con placebo; ARI 8,6%; IC del 95%, 6,4-10,9) no encontraron diferencias significativas en los efectos adversos graves (definidos como íleo, letargo o muerte) entre loperamida y placebo (12 ECA; 8/927 [1%] con loperamida frente a 0/764 [0%] con placebo; ARI 0,8%; IC del 95%, -0,1 a 1,8). Sin embargo, cuando la distensión abdominal y la somnolencia también se incluyeron en la definición de efectos adversos graves, loperamida se asoció con un aumento significativo en la proporción de niños con efectos adversos en comparación con placebo (21/927 [2%] con loperamida frente a 4/764 [1%] con placebo; ARI 1,8%; IC del 95%, 0,6-3,1). Los efectos adversos graves se produjeron solo en los niños menores de 3 años de edad. Se produjo una muerte en un niño que tomaba loperamida causada por bacteriemia de <i>Salmonella typhi</i> . Comentario: La calidad de algunos de los estudios incluidos en la revisión sistemática fue deficiente debido a la falta de asignación de informes y no ocultamiento del cegamiento. Estos factores pueden haber dado lugar a un sesgo a favor de la intervención en comparación con el placebo. Guía clínica: Aunque loperamida disminuye la persistencia de la diarrea aguda en niños, no se recomienda para menores de 3 años, porque el riesgo de efectos adversos es mayor que los beneficios en este grupo. La categorización cambia de “probable que sea beneficioso” a “compensación entre los beneficios y los daños”.
^a Dalby-Payne JR, Elliot EJ. Gastroenteritis in children. Clin Evid (online). 2009;PMCID: PMC2907797).

Pregunta clínica 13 Loperamida frente a placebo									
Evaluación de la calidad						Resumen de hallazgos		Importancia	
Estudios (n)	Diseño	Limitaciones	Inconsistencias	Aplicabilidad	Precisión de otros aspectos	Efecto neto (RR, OR)	Magnitud del efecto	Calidad	
Variable 1: Duración media de la diarrea									
6 ECR (n = 976)	RCT (4)	-1 ¹	-1 ²	-1	Adecuada	0,8 días; IC del 95%, 0,7 a 0,9 días	-1 ³	+ Muy baja	Importante
Variable 2: Necesidad de rehidratación i.v. durante la estancia en urgencias									
12 ECR (n = 1.691)	RCT (4)	-1 ¹	-1 ²	0	Adecuada	94/927 (10%) con loperamida frente a 16/764 (2%) con placebo; ARI 8,6%; IC del 95%, 6,4-10,9	0	++ Baja	Importante
Variable 3: Diarrea a las 24 h									
6 ECR (n = 976)	RCT (4)	-1 ¹	-1	0	Adecuada	Razón de prevalencia 0,66; IC del 95%, 0,57-0,78	0	++ Baja	Importante
¹ La calidad de algunos de los estudios incluidos en la revisión sistemática fue deficiente debido a la falta de asignación de informes y no ocultamiento del cegamiento. Estos factores pueden haber dado lugar a un sesgo a favor de la intervención en comparación con el placebo. ² Los autores de la revisión encontraron heterogeneidad estadística entre los ECA para el resultado de la duración de la diarrea ($p < 0,01$). Los análisis de subgrupos no identificaron la fuente de heterogeneidad. ³ Cuando el método de efectos aleatorios se utilizó en un metaanálisis de los ECA que cumplieron los cuatro indicadores de calidad (generación de la secuencia de asignación, ocultamiento de la asignación, ECA doble ciego, y $> 90\%$ de los niños asignados al azar al tratamiento), la diferencia del resultado de la duración de la diarrea ya no fue significativa (diferencia media: -0,67 días; IC del 95%, -1,35 a 0,01 días).									

Tabla 14 Vitamina A**Pregunta clínica 14:** Vitamina A frente a placebo en niños < 5 años con GEA

Una revisión publicada en 2010 analiza el efecto de los suplementos de vitamina en la prevención de la morbilidad y mortalidad en niños de 6 meses a 5 años y señala una disminución del 28% de la mortalidad asociada a diarrea sin heterogeneidad asociada a los estudios, y una disminución del 18% de la incidencia de cuadros diarreicos, pero con una gran heterogeneidad entre los estudios, de lo que los autores corroboran una acción determinada sobre determinados patógenos o contextos que no está presente en otros contextos diferentes^a.

Se han publicado recientemente dos estudios de Long et al^{b,c} llevados a cabo en niños mexicanos para tratar de explicar la diferente efectividad de la vitamina A y señalan que su efectividad depende de la implicación de la respuesta inflamatoria en la resolución del proceso.

Desenlaces de interés:

Mortalidad por diarrea: Siete ensayos (Rahmathullah 1990; Daulaire 1992; Herrera 1992; Ross 1993; Agarwal 1995; Venkatarao 1996; Chowdhury 2002) informaron de una reducción combinada del 28% en la mortalidad por diarrea (RR = 0,72; IC del 95%: 0,57;0,91) sin importancia heterogeneidad (chi al cuadrado = 6,12, df = 6 (p = 0,41); I² = 2%).

Diarrea: Un total de 13 ensayos (Florentino 1990; Herrera 1992; Cheng 1993; Barreto 1994; Biswas 1994; Dibley 1994; Ramakrishnan 1995; Venkatarao 1996; Sempertegui 1999; Shankar 1999; Arya 2000; Chowdhury 2002; Largo 2007) comunicaron una disminución del 18% en la incidencia de diarrea (RR = 0,85; IC del 95%: 0,82-0,87), aunque la heterogeneidad estadística fue sustancial y muy significativa (chi al cuadrado = 218,62, gl = 11 [p < 0,00001]; I² = 95%).

Los resultados de este análisis fueron muy heterogéneos y dos estudios representan la mayor parte del efecto general (Cheng 1993; Chowdhury 2002). La heterogeneidad observada puede deberse a un error de medición o a las diferencias en los efectos de EVA de diferentes poblaciones y contextos. Por ejemplo, se puede reducir la susceptibilidad a las infecciones particulares que prevalecen en algunos lugares, pero no otros.

Dos ensayos (Stansfield 1993 y Larga 2006/Long 2006) informaron de que no hubo efecto combinado sobre la prevalencia de diarrea (RR = 1,08; IC del 95%: 1,05-1,12), aunque la heterogeneidad estadística fue sustancial y muy significativa (chi al cuadrado = 15,76, df = 2 (p = 0,0004); I² = 87%).

Análisis de sensibilidad: Para probar el sesgo de un estudio pequeño, se repitió el análisis utilizando un modelo de efectos aleatorios. La estimación global fue idéntica a la estimación del efecto fijo y la heterogeneidad entre los estudios no se explica porque los pequeños estudios tuvieron grandes efectos (RR = 0,85; IC del 95%: 0,72-1,00). El gráfico en embudo estuvo dominado por dos estudios de contabilidad para el 74% del efecto total, y la trama es relativamente plana. No fueron imputados CCI, por lo que el análisis de sensibilidad no era necesario.

^aImdad A, Herzer K, Mayo-Wilson E, et al. Vitamin A supplementation for preventing morbidity and mortality in children from 6 months to 5 years of age. The Cochrane library. 2010;DOI:10.1002/ 14651858.CD008524. ^bLong KZ, Santos JI, Rosado JL, et al. Vitamin A supplementation modifies the association between mucosal innate and adaptive immune responses and resolution of enteric pathogen infections. Am J Clin Nutr. 2011 Mar;93(3):578-85. ^cLong KZ, Garcia C, Ko G, et al. Vitamin A modifies the intestinal chemokine and cytokine responses to norovirus infection in Mexican children. J Nutr. 2011 May;141(5):957-63. doi: 10.3945/jn.110.132134. Epub 2011 Mar 16.

Pregunta clínica 14 Vitamina A frente a placebo

Evaluación de la calidad						Resumen de hallazgos			Importancia
Estudios (n)	Diseño	Limitaciones	Inconsistencias	Aplicabilidad	Precisión de otros aspectos	Efecto neto (RR, OR)	Magnitud del efecto	Calidad	
Variable 1: Mortalidad por diarrea									
7 ECR	RCT (4)	-1 ¹	0 ²	-1	Adecuada	RR 0,72 (IC del 95%, 0,57-0,91)	0	++ Baja	Importante
Variable 2: Incidencia de diarrea									
13 ECR	RCT (4)	-1 ¹	-1 ³	-1	Adecuada	RR 0,85 (IC del 95%, 0,82-0,87)	0	+ Muy baja	Importante

¹Incluye estudios con limitaciones de calidad, aleatorizados y cuasi aleatorizados, sesgos de asignación y ocultamiento. ²Sin heterogeneidad. ³Heterogeneidad significativa entre estudios y dos estudios son los responsables del efecto global que los autores atribuyen a las diferencias en la causa de diarrea (microorganismo implicado). ⁴Incluye fundamentalmente estudios en niños con carencias nutricionales y diferentes infecciones parecen condicionar el efecto.

Tabla 15 Probióticos**Pregunta clínica 15:** Probióticos frente a placebo en niños < 5 años con GEA

Para responder a esta pregunta nos basamos en la revisión Cochrane de Allen et al^a, que incluye 63 estudios aleatorizados o cuasialeatorizados que cumplieron los criterios de inclusión con un total de 8.014 participantes. De estos, 56 ensayos incluyeron lactantes y niños pequeños. Los ensayos variaron en la definición utilizada para la diarrea aguda y el final de la enfermedad diarreica, así como en el riesgo de sesgo. Los ensayos se llevaron a cabo en una amplia gama de configuraciones diferentes y también varían enormemente según organismos probados, dosis y las características de los participantes. No hay episodios adversos atribuibles a la intervención con probióticos. Los probióticos redujeron la duración de la diarrea, aunque el tamaño del efecto varió considerablemente entre los estudios.

Otros artículos publicados recientemente que confirman los datos de la revisión:

La revisión de Guandalini^b corrobora que la gran mayoría de los ensayos publicados muestran un beneficio estadísticamente significativo y un beneficio clínico moderado de unas pocas y bien identificadas cepas probióticas *Lactobacillus* GG, en su mayoría, y *S. boulardii* en el tratamiento de la diarrea acuosa aguda y, en particular, las debidas a rotavirus. Tales cepas producen un efecto beneficioso, con un promedio en la reducción de la duración de la diarrea de, aproximadamente, 1 día. El efecto es dependiente de la cepa y de la dosis.

En un estudio doble ciego de Correa et al^c, controlado con placebo, 186 niños, de **6 a 48 meses** y hospitalizados dentro de las 72 h después del inicio de la diarrea aguda en dos hospitales en Goiânia (**Goiás, Brasil**) fueron asignados al azar para recibir dos veces al día durante 5 días 200 mg de un producto comercial farmacéutico que contiene 4 × 10 células viables de *S. boulardii* o un placebo. Se analizó la presencia de rotavirus en las muestras de heces. Entre los 176 recién nacidos que completaron el ensayo, los tratados con *S. boulardii* (90) mostraron una reducción en la duración de la diarrea ($P < 0,05$) en comparación con el grupo placebo (86). El estudio muestra una reducción en la duración de la diarrea el día 2 ($p < 0,01$) y de la frecuencia de la diarrea el día 3 ($p < 0,01$) cuando *S. boulardii* se administra a los niños en Brasil dentro de las 72 h después del inicio de la diarrea aguda.

Los resultados de dos ECCA (= 106) de Chmielewska et al^d señalan que el tratamiento con *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 disminuye la duración de la diarrea (MD -25 h; IC del 95%, -39,4 a -10,9) así como el riesgo de diarrea los días 1, 2 y 3 de enfermedad (RR = 0,88; 0,66 y 0,36, respectivamente).

Los resultados del metaanálisis de Szajewska et al^e, que incluye tres ECCA con 1.092 niños, señalan que, en comparación con placebo, la administración de *Lactobacillus rhamnosus* GG durante la estancia hospitalaria se asoció con tasas significativamente más bajas de diarrea (dos ECA; $n = 823$; RR = 0,37; IC del 95%, 0,23-0,59) (y gastroenteritis por rotavirus sintomático tres ECA; $n = 1.043$; RR = 0,49; IC del 95%, 0,28-0,86). No hubo diferencia significativa entre *Lactobacillus rhamnosus* GG y los grupos de control respecto a la incidencia de la infección por rotavirus, la duración de la hospitalización y la duración de la diarrea. *Lactobacillus rhamnosus* GG fue bien tolerado y no se informó de daños en ninguno de los ensayos. Conclusión: **en los niños hospitalizados**, la administración de *Lactobacillus rhamnosus* GG en comparación con placebo tiene el potencial de reducir la incidencia global de la asistencia sanitaria asociada con la diarrea, incluyendo gastroenteritis por rotavirus.

(continúa)

Tabla 15 Probióticos (continuación)

Desenlaces de interés:

La media del efecto fue significativa para la duración media de la diarrea (diferencia media 24,76 h; IC del 95%, 15,9-33,6 h; n = 4.555; pruebas = 35) (GE alto), la diarrea que dura 4 o más días (RR = 0,41; de 0,32 a 0,53; n = 2.853, ensayos = 29) y la frecuencia de las heces en el día 2 (diferencia media: 0,80; de 0,45 a 1,14, n = 2.751, ensayos = 20) (GE alto).

La disminución de la duración de la diarrea para las diferentes cepas de probióticos fue: *Lactobacillus casei* GG (SMD -26,7 [de -41 a -13]) (GE alto), *Lactobacillus reuteri* (SMD -23,4 [de -29 a -19]) (GE alto), *Sacharomises boulardii* (SMD -26,7 [de -36 a -14]) (GE alto). La disminución de la frecuencia de las evacuaciones el día 2 para las diferentes cepas de probióticos fue: *Lactobacillus casei* GG (WMD -1,8 [de -2,3 a -0,2]) (GE alto), *Lactobacillus reuteri* (WMD -1,6 [de -1,9 a -0,8]) (GE alto), *Sacharomises boulardii* (SMD -1,3 [de -2,1 a -0,5]) (GE alto). La utilización de un único microorganismo presentó ventajas frente a la combinación de varios en lo que respecta a la duración de la diarrea (GE alto), la duración de la diarrea más de 4 días (GE alto) y la frecuencia de evacuaciones (GE alto). Los microorganismos vivos disminuyeron significativamente la duración de la diarrea frente a los microorganismos muertos (GE alto).

Las diferencias en el tamaño del efecto entre los estudios no se explica por la calidad del estudio, la cepa probiótica, el número de cepas diferentes, la viabilidad de los organismos, la dosificación de los organismos, las causas de la diarrea, la gravedad de la diarrea o porque los estudios fueron realizados en países desarrollados o en desarrollo.

Conclusiones de los autores: Utilizados junto con la terapia de rehidratación, los probióticos parecen ser seguros y tener claros efectos beneficiosos en la reducción de la duración y la frecuencia en la diarrea infecciosa aguda (GE alto). Sin embargo, se necesita investigar más para guiar el uso de determinados regímenes probióticos en grupos específicos de pacientes.

Implicaciones para la práctica: Los probióticos administrados además de la terapia de rehidratación tienen como resultado claras reducciones en la duración y gravedad de la diarrea, y no se asocia con efectos adversos. Esta opinión apoya el uso de probióticos en la diarrea infecciosa aguda. Sin embargo, la marcada variabilidad clínica entre los estudios dio como resultado insuficientes estudios específicos de regímenes probióticos en grupos definidos de niños para informar sobre el desarrollo de pruebas basadas en las guías de tratamiento.

Implicaciones para la investigación: Aunque muchos probióticos diferentes fueron eficaces en la reducción de la diarrea, para informar mejor sobre los estudios de práctica clínica del régimen de probiótico específico se necesita un gran número de participantes con enfermedad diarreica bien definida. Los ensayos deben utilizar definiciones estandarizadas para la diarrea aguda y la resolución de la enfermedad. La necesidad de identificar las causas infecciosas de la diarrea y presentar datos por separado para los principales subgrupos participantes, tales como las causas virales y bacterianas de diarrea. Todos los estudios deben incluir un sistema fiable de identificación del probiótico que se está probando, y confirmar la viabilidad y el número de organismos de probióticos vivos. Se necesita investigar más para evaluar el papel de los probióticos en los países en desarrollo, especialmente en la prevención de la progresión de la diarrea entre aguda y persistente y la malnutrición asociada.

Se necesitan investigaciones básicas para identificar los mecanismos genéricos y específicos de una cepa que subyacen al beneficio aparente.

La administración de probióticos consigue disminuir la duración de la diarrea de 0,6 a 1,1 días. Con el empleo de *Lactobacillus*, se reduce la frecuencia de las deposiciones diarias en 1,6 al segundo día del tratamiento. Su utilización precoz en la fase de rehidratación oral parece más efectiva.

^aAllen SJ, Martinez EG, Gregorio GV, et al. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. Cochrane Database Syst Rev. 2010;11:CD003048. ^bGuandalini S. Probiotics for prevention and treatment of diarrhoea. J Clin Gastroenterol. 201;45(suppl):S149-53. ^cCorrea NBO, Penna FJ, Lima FM, et al. Treatment of acute diarrhoea with *Saccharomyces boulardii* in infants. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2011;53:497-501. ^dChmielewska A, Ruszczynski M, Szajewska H. *Lactobacillus reuteri* strain ATCC 55730 for the treatment of acute infectious diarrhoea in children: a meta-analysis of randomized controlled trials. Pediatria Wspolczesna. 2008;10(1):32-6. ^eSzajewska H, Wanke M, Patro B. Meta-analysis: the effects of *Lactobacillus rhamnosus* GG supplementation for the prevention of healthcare-associated diarrhoea in children. Aliment Pharmacol Ther. 2011;34(9):1079-87.

Pregunta clínica 15 Probióticos frente a placebo o ninguna intervención									
Evaluación de la calidad						Resumen de hallazgos		Importancia	
Estudios (n)	Diseño	Limitaciones	Inconsistencias	Aplicabilidad	Precisión de otros aspectos	Efecto neto (RR, OR)	Magnitud del efecto	Calidad	
Variable 1: Duración de la diarrea (todas las cepas)									
35 ECR (n = 4.555)	RCT (4)	0	0 ²	0	Adecuada	MD -24,76 h (15,9-33,6) ¹	0	++++ Alta	Importante
Variable 2: Diarrea 4 o más días (todas las cepas)									
29 ECR (n = 2.853)	RCT (4)	0	0	0 ²	Adecuada	RR 0,41 (0,32-0,53) ¹	0	++++ Alta	Importante
Variable 3: Frecuencia de evacuaciones día 2 (todas las cepas)									
20 ECR (n = 2.751)	RCT (4)	0	0	0 ²	Adecuada	MD 0,80 (de -0,45 a -1,14) ¹	0	++++ Alta	Importante
Variable 1A: Duración de la diarrea (<i>Lactobacillus casei</i> GG)									
7 ECR (n = 465)	RCT (4)	0	0	0 ²	Adecuada	SMD -26,7 (de -41 a -13)	0	++++ Alta	Importante
Variable 1B: Duración de la diarrea (<i>Lactobacillus reuteri</i>)									
4 ECR (n = 461)	RCT (4)	0	0	0 ²	Adecuada	SMD -23,4 (de -29 a -19)	0	++++ Alta	Importante
Variable 1C: Duración de la diarrea (<i>Sacharomises boulardii</i>)									
5 ECR (n = 465)	RCT (4)	0	0	0 ²	Adecuada	SMD -26,7 (de -36 a -14)	0	++++ Alta	Importante
Variable 3A: Frecuencia de evacuaciones día 2 (<i>Lactobacillus casei</i> GG)									
7 ECR (n = 465)	RCT (4)	0	0	0	0	WMD -1,8 (de -2,3 a -0,2)		++++ Alta	
Variable 3B: Frecuencia de evacuaciones día 2 (<i>Lactobacillus reuteri</i>)									
4 ECR (n = 465)	RCT (4)	0	0	0	0	WMD -1,6 (de -1,9 a -0,8)		++++ Alta	
Variable 3C: Frecuencia de evacuaciones día 2 (<i>Sacharomises boulardii</i>)									
5 ECR (n = 465)	RCT (4)	0	0	0	0	WMD -1,3 (de -2,1 a -0,5)		++++ Alta	
Variable 4: Microorganismo único frente a combinación para la duración de la diarrea									
22 ECR (n = 3.196)	0	0	0	0	0	SMD -23,9 (de -36 a -12)		++++ Alta	
Variable 5: Microorganismo único frente a combinación para la duración de la diarrea > 4 días									
22 ECR	0	0	0	0	0	RR 0,45 (0,33-0,60)		++++ Alta	
Variable 4: Microorganismo único frente a combinación para la frecuencia de evacuaciones (día 2)									
14 ECR	0	0	0	0	0	WMD -0,79 (de -1,2 a -0,4)		++++ Alta	
(continúa)									

Pregunta clínica 15 Probióticos frente a placebo o ninguna intervención (*continuación*)

Evaluación de la calidad						Resumen de hallazgos		Importancia
Estudios (n)	Diseño	Limitaciones	Inconsistencias	Aplicabilidad	Precisión de otros aspectos	Efecto neto (RR, OR)	Magnitud del efecto	Calidad
Variable 4: Microorganismo único frente a muertos para duración de la diarrea								
29 ECR	0	0	0	0	0	SMD -26,0 (de -37 a -16)		++++ Alta

¹Las diferencias en estos análisis son un promedio entre todos los estudios con heterogeneidad cuantitativa, lo que demuestra que los probióticos tienen un efecto sustancial y significativo, más que tratarse de una estimación precisa del tamaño del efecto. No se observaron sesgos de publicación. ²Heterogeneidad se puede explicar por las diferentes definiciones de diarrea y del final de la misma, los diferentes regímenes, microorganismos, ámbitos, etc. ³En un estudio falta el dato en 4 niños por los que se calcula el mejor-peor de los casos. ⁴En un estudio falta el dato en 4 niños por los que se calcula el peor-mejor de los casos.

Tabla 16 Simbióticos**Pregunta clínica 22:** Simbióticos frente a placebo en niños < 5 años con GEA

Los simbióticos se definen como una combinación de prebióticos y probióticos que benefician al huésped mejorando la supervivencia. En las guías ESPGHAN/ESPID no se señala su uso dada la falta de datos. Existen dos ECCA recientes que evalúan su eficacia en el tratamiento de la GEA en niños.

Un ECCA de Vandeplass^a analiza en 111 niños (edad media 40 meses) la eficacia de 5 cepas de probióticos y fructooligosacáridos.

Un ECCA de Passariello et al^b en 107 niños con edades comprendidas entre los 3 y los 36 meses con diarrea aguda.

Desenlaces de interés:

1. En comparación con el placebo, la administración de simbióticos disminuye significativamente la duración media de la diarrea ($p < 0,005$) y aumenta el número de niños que presentan una consistencia normal de las heces el día 2 (21 frente a 2%; $p < 0,001$) y el día 3 (50 frente a 24%, $p < 0,001$) y fue menor el número de medicamentos que necesitaron.
2. En comparación con el placebo, el grupo tratado con simbióticos tuvo un índice de resolución de la diarrea a las 72 h más alto (67 frente a 40%, $p = 0,005$), una reducción significativa de la duración total de la diarrea (90,5 frente a 109,8 h; $p = 0,04$), número de deposiciones a las 48 y 72 h ($p = 0,005$) y puntuación de consistencia de las heces de las 48 a las 72 h (1,3 frente a 0,6; $p = 0,002$). También disminuyó el porcentaje de padres que perdieron al menos un día de trabajo y el número de medicaciones adyuvantes. Los autores señalan que debe esclarecerse si el efecto se debe solo al probiótico o a la combinación y señalan el uso de simbióticos como una estrategia coste-efectiva ya que reduce la pérdida de días laborales y la necesidad de medicaciones adicionales. Un día de cuadro diarreico en Italia son 136 euros (116 son atribuibles a la pérdida laboral y medicaciones adicionales). El gasto del simbiótico son 10 euros (similar al probiótico).

^aVandeplass Y. PROBIOTICAL-study group. Randomised clinical trial: the synbiotic food supplement Probiotal vs. placebo for acute gastroenteritis in children. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34:862-7. ^bPassariello A, Terrin G, Cecere G, et al. Randomised clinical trial: efficacy of a new synbiotic formulation containing *Lactobacillus paracasei* B21060 plus arabinogalactan and xilooligosaccharides in children with acute diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;35:782-8.

Pregunta clínica 16A Simbióticos frente a placebo

Evaluación de la calidad						Resumen de hallazgos		Importancia	
Estudios (n)	Diseño	Limitaciones	Inconsistencias	Aplicabilidad	Precisión de otros aspectos	Efecto neto (RR, OR)	Magnitud del efecto	Calidad	
Variable 1: Duración de la diarrea^a									
1 ECR (n = 111)	RCT (4)	0 ¹	0	-1 ¹	-1 ²	Simbióticos 3 días (IQ 25-75: 24 días) frente a placebo 4 días (IQ 25-75: 4-5 días) p < 0,005	0	++ Baja	Importante
Variable 2: Niños con consistencia normal de heces días 2 y 3 (stool Bristol score ≤ 4)^a									
1 ECR (n = 111)	RCT (4)	0 ¹	0	-1 ¹	-1 ²	Día 2: 21 frente a 2% (p < 0,001) Día 3: 50 frente a 24% (p < 0,001)	0	++ Baja	Importante
Variable 3: Medicaciones adicionales necesarias (Vandenpla)^a									
1 ECR (n = 111)	RCT (4)	0 ¹	0	-1 ¹	-1 ²	Simbióticos 19 frente a 70% con placebo (p < 0,0001)	0	++ Baja	Importante
^a Vandenplas Y. PROBIOTICAL-study group. Randomised clinical trial: the synbiotic food supplement Probiotal vs. placebo for acute gastroenteritis in children. Aliment Pharmacol Ther. 2011;34:862-7. ¹ Niños belgas de 3-186 meses (ámbito ambulatorio). ² Datos de un solo estudio.									

Pregunta clínica 16B Simbióticos frente a placebo									
Evaluación de la calidad						Resumen de hallazgos		Importancia	
Estudios (n)	Diseño	Limitaciones	Inconsistencias	Aplicabilidad	Precisión de otros aspectos	Efecto neto (RR, OR)	Magnitud del efecto	Calidad	
Variable 1: Resolución de la diarrea a las 72 h^a									
1 ECR (n = 107)	RCT (4)	0	0	-1 ¹	-1 ²	OR 0,324, IC del 95%, 0,147-0,715; p = 0,005	0	++ Baja	Importante
Variable 2: Duración de la diarrea^a									
1 ECR (n = 107)	RCT (4)	0	0	-1 ¹	-1	90,5 (78,1-102,9) frente a 109,8 (96-123,5) (p < 0,040)	0	++ Baja	Importante
Variable 3: Número de deposiciones (48-72h)^a									
1 ECR (n = 111)	RCT (4)	0	0	-1 ¹	-1	2,4 frente a 3,3 (p = 0,005)	0	++ Baja	Importante
Variable 4: Consistencia de las heces^a									
1 ECR (n = 111)	RCT (4)	0	0	-1 ¹	-1	0,6 frente a 1,3 (p = 0,002)	0	++ Baja	Importante
Variable 5: Medicaciones adicionales necesarias^a									
1 ECR (n = 111)	RCT (4)	0	0	-1 ¹	-1	5,8 frente a 25,5 (p = 0,005)	0	++ Baja	Importante
Variable 6: Pacientes que requieren hospitalización^a									
1 ECR (n = 111)	RCT (4)	0	0	-1 ¹	-1	0 frente a 10,9% (p = 0,014)	0	++ Baja	Importante
Variable 7: Pérdida de al menos un día de trabajo^a									
1 ECR (n = 111)	RCT (4)	0	0	-1 ¹	-1	15,4 frente a 41,8% (p = 0,003)	0	++ Baja	Importante
^a Passariello A, Terrin G, Cecere G, et al. Randomised clinical trial: efficacy of a new synbiotic formulation containing <i>Lactobacillus paracasei</i> B21060 plus arabinogalactan and xilooligosaccharides in children with acute diarrhoea. Aliment Pharmacol Ther. 2012;35:782-8. ¹ Niños italianos de 3-36 meses (ámbito ambulatorio). ² Datos de un solo estudio.									

Tablas para establecer el grado de recomendación			
Recomendación	1	2	3
Intervención	1. Hidratación enteral frente a i.v.	2. SRO osmolaridad reducida frente a WHO estándar	3. SRO ≤ 270 mOsm/l frente a ≥ 310 mOsm/l para tratar la GEA del cólera
Calidad de la evidencia	☐ Alta ☐ Moderada ☐ Baja ☐ Muy baja	☐ Alta ☐ Moderada ☐ Baja ☐ Muy baja	☐ Alta ☐ Moderada ☐ Baja ☐ Muy baja
Justificación	Incertidumbre respecto a método de aleatorización y ocultación	Sesgos mínimos	Un solo estudio con poca muestra para mayoría de variables
Valores y preferencias (incertidumbre y variabilidad entre estudios y partes implicadas)	☐ Variabilidad no significativa ☐ Variabilidad significativa	☐ Variabilidad no significativa ☐ Variabilidad significativa	☐ Variabilidad no significativa ☐ Variabilidad significativa
Justificación	No se observa heterogeneidad ni sesgos de publicación		
Magnitud absoluta del efecto	☐ Gran efecto/largo plazo ☐ Efecto pequeño/corta duración	☐ Gran efecto/largo plazo ☐ Efecto pequeño/corta duración	☐ Gran efecto/largo plazo ☐ Efecto pequeño/corta duración
Justificación	La administración enteral acorta estancia hospitalaria pero no hay diferencia en la duración de la diarrea o ganancia de peso	Beneficio no significativo	No se observan diferencias
Equilibrio beneficio/riesgo	☐ Beneficios > riesgos ☐ Beneficios = riesgos ☐ Beneficios < riesgos	☐ Beneficios > riesgos ☐ Beneficios = riesgos ☐ Beneficios < riesgos	☐ Beneficios > riesgos ☐ Beneficios = riesgos ☐ Beneficios < riesgos
Justificación	Perfil de efectos adversos parecido	Perfil de los efectos adversos parecido pero considerar posible hiponatremia si hay infección de cólera	Posible riesgo de hiponatremia
Uso de recursos (beneficios netos compensan costes)	☐ Menos recursos necesarios ☐ Más recursos necesarios	☐ Menos recursos necesarios ☐ Más recursos necesarios	☐ Menos recursos necesarios ☐ Más recursos necesarios
Costes	Coste relativo menor	Coste relativo menor	
Factibilidad	☐ Sí, globalmente ☐ Sí, condicionalmente	☐ Sí, globalmente ☐ Sí, condicionalmente	☐ Sí, globalmente ☐ Sí, condicionalmente
Puntuación global	☐ Recomendación fuerte ☐ Recomendación débil	☐ Recomendación fuerte ☐ Recomendación débil	☐ Recomendación fuerte ☐ Recomendación débil
Conclusión sobre la dirección de la recomendación	☐ A favor de la intervención ☐ En contra de la intervención	☐ A favor de la intervención ☐ En contra de la intervención	☐ A favor de la intervención ☐ En contra de la intervención

(continúa)

Tablas para establecer el grado de recomendación (continuación)

	La rehidratación enteral y la i.v. son igualmente efectivas en el manejo de la deshidratación leve-moderada. En deshidratación grave de países en desarrollo se recomienda la rehidratación i.v.	En niños admitidos en hospital con diarrea la SRP de osmolaridad reducida puede ser ventajosa	La experiencia de los pacientes en los ensayos existentes es pequeña. En condiciones prácticas más amplias, sobre todo cuando la monitorización del paciente es difícil, se recomienda precaución. Pequeño beneficio en la duración de la diarrea asociada a la SRO de arroz frente a la de glucosa
Recomendación	4	5	6
Intervención	SRO poliméricas frente a glucosa	Realimentación temprana frente a tardía	Fórmulas libres de lactosa frente a con lactosa
Calidad de la evidencia	☐ Alta ☐ Moderada ☐ Baja ☐ Muy baja	☐ Alta ☐ Moderada ☐ Baja ☐ Muy baja	☐ Alta ☐ Moderada ☐ Baja ☐ Muy baja
Justificación	Incertidumbre en asignación, sesgos de publicación	La mayoría explican método de aleatorización	Calidad baja de los estudios con informe incompleto de resultados
Valores y preferencias (incertidumbre y variabilidad entre estudios y partes implicadas)	☐ Variabilidad no significativa ☐ Variabilidad significativa	☐ Variabilidad no significativa ☐ Variabilidad significativa	☐ Variabilidad no significativa ☐ Variabilidad significativa
Justificación	Heterogeneidad en algunas variables	Heterogeneidad solo en análisis de gasto fecal	Gran variabilidad entre estudios
Magnitud absoluta del efecto	☐ Gran efecto/largo plazo ☐ Efecto pequeño/corta duración	☐ Gran efecto/largo plazo ☐ Efecto pequeño/corta duración	☐ Gran efecto/largo plazo ☐ Efecto pequeño /corta duración
Justificación	Diferencia entre las formulaciones solo 3%, NNT = 34	No se observan diferencias	
Equilibrio beneficio/riesgo	☐ Beneficios > riesgos ☐ Beneficios = riesgos ☐ Beneficios < riesgos	☐ Beneficios > riesgos ☐ Beneficios = riesgos ☐ Beneficios < riesgos	☐ Beneficios > riesgos ☐ Beneficios = riesgos ☐ Beneficios < riesgos
Justificación	No aumenta vómitos u otros efectos adversos	No hay evidencia de que la reintroducción temprana de la alimentación aumente el riesgo de necesidad de rehidratación sin programar, vómitos o desarrollo de diarrea persistente y la estancia hospitalaria no varía	Perfil efectos adversos bueno
Uso de recursos (beneficios netos compensan costes)	☐ Menos recursos necesarios ☐ Más recursos necesarios	☐ Menos recursos necesarios ☐ Más recursos necesarios	☐ Menos recursos necesarios ☐ Más recursos necesarios

(continúa)

Tablas para establecer el grado de recomendación (continuación)

Costes	Preparación más tediosa pero fácil disponibilidad		
Factibilidad	☐ Sí, globalmente ☐ Sí, condicionalmente	☐ Sí, globalmente ☐ Sí, condicionalmente	☐ Sí, globalmente ☐ Sí, condicionalmente
Puntuación global	☐ Recomendación fuerte ☐ Recomendación débil	☐ Recomendación fuerte ☐ Recomendación débil	☐ Recomendación fuerte ☐ Recomendación débil
Conclusión sobre la dirección de la recomendación	☐ A favor de la intervención ☐ En contra de la intervención	☐ A favor de la intervención ☐ En contra de la intervención	☐ A favor de la intervención ☐ En contra de la intervención
	Las SRO basadas en polímeros presentan ventajas respecto a las SRO basadas en glucosa ≥ 310 para tratar la diarrea por cualquier causa y la diarrea del cólera. Las comparaciones parecen favorecer también a las SRO poliméricas (basadas en arroz) frente a las SRO basadas en glucosa (≤ 270), pero el análisis no alcanzó la potencia suficiente y se necesitarían más estudios en los que se evaluase además la posible relevancia clínica	Evidencia a favor de la recomendación actual de introducción temprana de la alimentación	Las fórmulas libres de lactosa parecen reducir la duración de la diarrea, pero existe gran variabilidad entre los estudios lo que limita su validez
Recomendación	7	8	9
Intervención	Racecadotril frente a placebo estándar	Zinc frente a placebo > 6 meses	Zinc frente a placebo < 6 meses
Calidad de la evidencia	☐ Alta ☐ Moderada ☐ Baja ☐ Muy baja	☐ Alta ☐ Moderada ☐ Baja ☐ Muy baja	☐ Alta ☐ Moderada ☐ Baja ☐ Muy baja
Justificación	Los estudios son de calidad con sesgos mínimos	Los estudios son de calidad con sesgos mínimos	Los estudios son de calidad con sesgos mínimos
Valores y preferencias (incertidumbre y variabilidad entre estudios y partes implicadas)	☐ Variabilidad no significativa ☐ Variabilidad significativa	☐ Variabilidad no significativa ☐ Variabilidad significativa	☐ Variabilidad no significativa ☐ Variabilidad significativa
Justificación	No se observó heterogeneidad entre estudios. Incluye niños ingresados y sin ingresar, de diferentes nacionalidades y grados de afectación	Se observó heterogeneidad entre estudios. No toda la heterogeneidad se puede explicar en función de factores (edad, estado nutricional, área con déficit, etc.)	No heterogeneidad
Magnitud absoluta del efecto	☐ Gran efecto/largo plazo ☐ Efecto pequeño/corta duración	☐ Gran efecto/largo plazo ☐ Efecto pequeño/corta duración	☐ Gran efecto/largo plazo ☐ Efecto pequeño/corta duración

(continúa)

Tablas para establecer el grado de recomendación (continuación)

Justificación			
Equilibrio beneficio/riesgo	☐ Beneficios > riesgos ☐ Beneficios = riesgos ☐ Beneficios < riesgos	☐ Beneficios > riesgos ☐ Beneficios = riesgos ☐ Beneficios < riesgos	☐ Beneficios > riesgos ☐ Beneficios = riesgos ☐ Beneficios < riesgos
Justificación	Efectos secundarios similares a placebo	El acortamiento de la diarrea tiene efectos clínicamente más significativos que el incremento de vómitos	Aumenta vómitos sin efecto sobre diarrea
Uso de recursos (beneficios netos compensan costes)	☐ Menos recursos necesarios ☐ Más recursos necesarios	☐ Menos recursos necesarios ☐ Más recursos necesarios	☐ Menos recursos necesarios ☐ Más recursos necesarios
Costes	Aumento total del coste a favor del tratamiento con racecadotril de -379 libras y una ganancia del incremento de QALY a favor de este tratamiento de +0,0008		
Factibilidad	☐ Sí, globalmente ☐ Sí, condicionalmente	☐ Sí, globalmente ☐ Sí, condicionalmente	☐ Sí, globalmente ☐ Sí, condicionalmente
Puntuación global	☐ Recomendación fuerte ☐ Recomendación débil	☐ Recomendación fuerte ☐ Recomendación débil	☐ Recomendación fuerte ☐ Recomendación débil
Conclusión sobre la dirección de la recomendación	☐ A favor de la intervención ☐ En contra de la intervención	☐ A favor de la intervención ☐ En contra de la intervención	☐ A favor de la intervención ☐ En contra de la intervención
		Recomendación en países con déficit de zinc y niños malnutridos o moderadamente malnutridos	No reporta beneficios y aumenta el vómito
Recomendación	10	11	12
Intervención	Esmeclita/diosmeclita frente a placebo	Ondansetrón oral frente a placebo	Ondansetrón i.v. frente a placebo
Calidad de la evidencia	☐ Alta ☐ Moderada ☐ Baja ☐ Muy baja	☐ Alta ☐ Moderada ☐ Baja ☐ Muy baja	☐ Alta ☐ Moderada ☐ Baja ☐ Muy baja
Justificación	Los estudios son de calidad con sesgos mínimos	Los estudios son de calidad con sesgos mínimos	Calidad moderada de estudios
Valores y preferencias (incertidumbre y variabilidad entre estudios y partes implicadas)	☐ Variabilidad no significativa ☐ Variabilidad significativa	☐ Variabilidad no significativa ☐ Variabilidad significativa	☐ Variabilidad no significativa ☐ Variabilidad significativa
Justificación	Variabilidad del efecto entre estudios explicada mediante variaciones en la definición y características poblacionales	Heterogeneidad solo en análisis de reducción de vómitos cuyo efecto se confirma tras exclusión de un estudio	No hay heterogeneidad entre estudios
(continúa)			

Tablas para establecer el grado de recomendación (continuación)			
Magnitud absoluta del efecto	☐ Gran efecto/largo plazo ☐ Efecto pequeño/corta duración	☐ Gran efecto/largo plazo ☐ Efecto pequeño/corta duración	☐ Gran efecto/largo plazo ☐ Efecto pequeño/corta duración
Justificación	Falta constatar si el efecto de reducción de ingresos hospitalarios se mantiene a las 72 horas		
Equilibrio beneficio/riesgo	☐ Beneficios > riesgos ☐ Beneficios = riesgos ☐ Beneficios < riesgos	☐ Beneficios > riesgos ☐ Beneficios = riesgos ☐ Beneficios < riesgos	☐ Beneficios > riesgos ☐ Beneficios = riesgos ☐ Beneficios < riesgos
Justificación	No aumenta los efectos adversos respecto a placebo	Parece aumentar la incidencia de diarrea (valorar impacto sobre mortalidad en países en desarrollo) y faltan estudios de tamaño adecuado para evaluar efectos adversos	Aumenta la diarrea
Uso de recursos (beneficios netos compensan costes)	☐ Menos recursos necesarios ☐ Más recursos necesarios	☐ Menos recursos necesarios ☐ Más recursos necesarios	☐ Menos recursos necesarios ☐ Más recursos necesarios
Costes	Los autores señalan una disminución de costes particularmente relevante en países en vías de desarrollo	Parece reducir costes	Parece reducir costes
Factibilidad	☐ Sí, globalmente ☐ Sí, condicionalmente	☐ Sí, globalmente ☐ Sí, condicionalmente	☐ Sí, globalmente ☐ Sí, condicionalmente
Puntuación global	☐ Recomendación fuerte ☐ Recomendación débil	☐ Recomendación fuerte ☐ Recomendación débil	☐ Recomendación fuerte ☐ Recomendación débil
Conclusión sobre la dirección de la recomendación	☐ A favor de la intervención ☐ En contra de la intervención	☐ A favor de la intervención ☐ En contra de la intervención	☐ A favor de la intervención ☐ En contra de la intervención
	Diosmectita usada como terapia adyuvante de la SRO disminuye el gasto fecal a las 72 h, particularmente en niños con rotavirus positivos y acorta la duración de la diarrea	No deberían usarse de forma rutinaria los antieméticos para tratar el vómito en niños con GEA, pero en caso de necesitarse recomendamos el uso de ondansetrón	
Recomendación	13	14	15
Intervención	Loperamida frente a placebo	Vitamina A frente a placebo	Probióticos
Calidad de la evidencia	☐ Alta ☐ Moderada ☐ Baja ☐ Muy baja	☐ Alta ☐ Moderada ☐ Baja ☐ Muy baja	☐ Alta ☐ Moderada ☐ Baja ☐ Muy baja
(continúa)			

Tablas para establecer el grado de recomendación (continuación)

Justificación	Calidad moderada de estudios	Los estudios son aleatorizados y cuasi aleatorizados	Estudios de calidad y heterogeneidad explicada por la variabilidad de definición de resultado y diferencia de regímenes
Valores y preferencias (incertidumbre y variabilidad entre estudios y partes implicadas)	☐ Variabilidad no significativa ☐ Variabilidad significativa	☐ Variabilidad no significativa ☐ Variabilidad significativa	☐ Variabilidad no significativa ☐ Variabilidad significativa
Justificación	Heterogeneidad entre estudios no clara	No heterogeneidad en la disminución de la mortalidad por diarrea pero efecto contradictorio en función de estudios	Estimación no precisa pero efecto sustancial y significativo
Magnitud absoluta del efecto	☐ Gran efecto/largo plazo ☐ Efecto pequeño/corta duración	☐ Gran efecto/largo plazo ☐ Efecto pequeño/corta duración	☐ Gran efecto/largo plazo ☐ Efecto pequeño /corta duración
Justificación			
Equilibrio beneficio/riesgo	☐ Beneficios > riesgos ☐ Beneficios = riesgos ☐ Beneficios < riesgos	☐ Beneficios > riesgos ☐ Beneficios = riesgos ☐ Beneficios < riesgos	☐ Beneficios > riesgos ☐ Beneficios = riesgos ☐ Beneficios < riesgos
Justificación	Parece acortar la diarrea pero en niños < 3 años parece aumentar efectos adversos	No se han descrito efectos adversos relevantes (solo dos efectos adversos de corto plazo)	No se describen efectos adversos asociados al tratamiento
Uso de recursos (beneficios netos compensan costes)	☐ Menos recursos necesarios ☐ Más recursos necesarios	☐ Menos recursos necesarios ☐ Más recursos necesarios	☐ Menos recursos necesarios ☐ Más recursos necesarios
Costes		Sin determinar	Acorta el cuadro diarreico por lo que se considera coste-efectiva
Factibilidad	☐ Sí, globalmente ☐ Sí, condicionalmente	☐ Sí, globalmente ☐ Sí, condicionalmente	☐ Sí, globalmente ☐ Sí, condicionalmente
Puntuación global	☐ Recomendación fuerte ☐ Recomendación débil	☐ Recomendación fuerte ☐ Recomendación débil	☐ Recomendación fuerte ☐ Recomendación débil
Conclusión sobre la dirección de la recomendación	☐ A favor de la intervención ☐ En contra de la intervención	☐ A favor de la intervención ☐ En contra de la intervención	☐ A favor de la intervención ☐ En contra de la intervención
	Los efectos adversos y su posible repercusión negativa en la salud son muy superiores a los beneficios y, por tanto, no se debe indicar loperamida	Se necesitan estudios que corroboren el papel de la vitamina A en el tratamiento y la prevención de la vitamina A y que permitan seleccionar en qué niños, tipo de patógenos y contextos podría estar recomendada	

(continúa)

Tablas para establecer el grado de recomendación (continuación)

Recomendación	16	20	21
Intervención	Simbióticos		
Calidad de la evidencia	☐ Alta ☐ Moderada ☐ Baja ☐ Muy baja	☐ Alta ☐ Moderada ☐ Baja ☐ Muy baja	☐ Alta ☐ Moderada ☐ Baja ☐ Muy baja
Justificación	Muestra reducida a 2 ECR		
Valores y preferencias (incertidumbre y variabilidad entre estudios y partes implicadas)	☐ Variabilidad no significativa ☐ Variabilidad significativa	☐ Variabilidad no significativa ☐ Variabilidad significativa	☐ Variabilidad no significativa ☐ Variabilidad significativa
Justificación			
Magnitud absoluta del efecto	☐ Gran efecto/largo plazo ☐ Efecto pequeño/corta duración	☐ Gran efecto/largo plazo ☐ Efecto pequeño/corta duración	☐ Gran efecto/largo plazo ☐ Efecto pequeño/corta duración
Justificación			
Equilibrio beneficio/riesgo	☐ Beneficios > riesgos ☐ Beneficios = riesgos ☐ Beneficios < riesgos	☐ Beneficios > riesgos ☐ Beneficios = riesgos ☐ Beneficios < riesgos	☐ Beneficios > riesgos ☐ Beneficios = riesgos ☐ Beneficios < riesgos
Justificación	No aumenta los efectos adversos con respecto a placebo		
Uso de recursos (beneficios netos compensan costes)	☐ Menos recursos necesarios ☐ Más recursos necesarios	☐ Menos recursos necesarios ☐ Más recursos necesarios	☐ Menos recursos necesarios ☐ Más recursos necesarios
Costes	Los autores señalan una disminución de costes al reducir la pérdida de días de trabajo y medicaciones adicionales		
Factibilidad	☐ Sí, globalmente ☐ Sí, condicionalmente	☐ Sí, globalmente ☐ Sí, condicionalmente	☐ Sí, globalmente ☐ Sí, condicionalmente
Puntuación global	☐ Recomendación fuerte ☐ Recomendación débil	☐ Recomendación fuerte ☐ Recomendación débil	☐ Recomendación fuerte ☐ Recomendación débil
Conclusión sobre la dirección de la recomendación	☐ A favor de la intervención ☐ En contra de la intervención	☐ A favor de la intervención ☐ En contra de la intervención	☐ A favor de la intervención ☐ En contra de la intervención
	Los autores señalan que debe esclarecerse si el efecto se debe solo al probiótico o a la combinación		