

TERAPIA COMPLEMENTARIA EN DIARREA AGUDA

Rafael J. Santiago P (1), Dianora Navarro (2), María Teresa Artís (3), Lorena Duque (4), Claudio Arredondo (5), Lisett Rondón (6)

RESUMEN

El tratamiento complementario en la diarrea aguda está dirigido a disminuir el número de deposiciones y aumentar la consistencia de las mismas. Dentro de este grupo se incluyen los antidiarreicos, que comprenden a los absorbentes, cuyo mecanismo de acción es absorber toxinas, microorganismos e incrementar el volumen de las heces (no todos recomendados), los que afectan la motilidad (contraindicados en pediatría) y el antihipersecretor (bloquean el 2do. mensajero, sin afectar la motilidad). Otro grupo de medicamentos son los antieméticos, que se emplean bajo supervisión y una vez corregido el desequilibrio hidroelectrolítico. Los prebióticos no han demostrado efectividad, por lo que no se recomiendan; los probióticos, que incluyen una amplia variedad de microorganismos, con utilidad demostrada, cuya respuesta es dependiente de la cepa y la dosis. Por último, la vitamina A y el zinc, respaldados por OMS/UNICEF en la estrategia de prevención y tratamiento de la diarrea aguda.

Palabras clave: Diarrea aguda, absorbentes, antieméticos, prebióticos, probióticos, micronutrientes.

COMPLEMENTARY THERAPY IN ACUTE DIARRHEA

SUMMARY

Complementary treatment in acute diarrhea is directed to reduce number and increase consistency of stools. This group of drugs include absorbents, whose mechanism of action is the absorption of toxins, drugs that affect motility and are contraindicated in pediatrics, and antihypersecretory drugs which block the second messenger, without affecting motility. Other groups of drugs are those called antiemetic which are recommended under a supervision and after hydroelectrolitic imbalance is corrected. No utility has been demonstrated for prebiotics. Probiotics, including a great number of microorganisms, have shown species and dose dependent utility. Vitamin A and zinc are recommended by the WHO/UNICEF in prevention and treatment of acute diarrhea.

Key words: acute diarrhea, absorbents, antiemetics, probiotics, prebiotics, micronutrients.

INTRODUCCIÓN

La terapia complementaria tiene como finalidad contribuir a la reducción del número de deposiciones diarias y la duración de la diarrea, a incrementar la consistencia de las heces y así disminuir la posibilidad de complicaciones. El grupo de medicamentos es muy variado, desde los antidia-

reicos que comprenden los absorbentes, las drogas que afectan la motilidad (contraindicados en pediatría) y los antihipersecretores, hasta los antieméticos (de uso controversial), prebióticos, probióticos y los micronutrientes.

a) Antidiarreicos:

Actúan como absorbentes intestinales que afectan la motilidad intestinal y antihipersecretores. Son capaces de fijar en su superficie, agua y toxinas, evitando así la acción nociva sobre la mucosa, disminuyen el peristaltismo por acción central y periférica e impiden la secreción de líquidos inhibiendo el mecanismo del segundo mensajero y son usados para tratar las heces blandas, acuosas y frecuentes (1,2); sin embargo, los antidiarreicos absorbentes y los que afectan la motilidad no se recomiendan para su uso en el tratamiento de la diarrea aguda, aparte que algunos no están disponibles en el país; de este grupo, el antisecretor es el que posee mayor respaldo.

a.1. Absorbentes:

Esmeclita o Diosmeclita: Es un mineral de arcilla, no disponible en el país, con acción absorbente, indicado para el tratamiento de la diarrea. Es un silicato natural hidratado de aluminio y magnesio. Se administra por vía oral y no se absorbe sino que actúa en el lumen intestinal, por lo que se elimina sin cambios a través de las heces, dentro de las dieciséis horas después de su ingesta (3-6).

Entre sus propiedades farmacológicas se describen:

- Absorber toxinas bacterianas, bacterias, virus, sales

- (1) Gastroenterólogo Pediatra. MSc. en Docencia para la Educación Superior. Adjunto y Profesor Departamento de Pediatría. Hospital Universitario de Valera Dr. Pedro Emilio Carrillo. Profesor de Pre y Postgrado Escuela de Medicina Universidad de Los Andes, Valera, Trujillo.
- (2) Gastroenterólogo Pediatra. Especialista en Gerencia de Servicios Asistenciales de Salud. Adjunta Servicio de Gastroenterología Pediátrica, Coordinadora Docente Postgrado de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño, Caracas.
- (3) Gastroenterólogo Pediatra. Adjunto Departamento de Pediatría Hospital Universitario Dr. Luis Razetti. Profesora de Pre y Postgrado Universidad de Oriente Núcleo Anzoátegui. Barcelona.
- (4) Pediatra Puericultor. Jefe de Servicio de Pediatría Hospital Dr. Pastor Oropeza. Docente de Pre y Postgrado Universidad Centroccidental Lisandro Alvarado. Barquisimeto.
- (5) Gastroenterólogo Pediatra. Policlínica "Leopoldo Aguerrevere" Caracas.
- (6) Gastroenterólogo Pediatra. Adjunto Hospital Universitario Antonio Patricio de Alcalá. Docente libre Postgrado de Puericultura y Pediatría Universidad de Oriente Núcleo Sucre. Cumaná.

Autor correspondiente: Dr. Rafael J. Santiago P.
Teléfonos: 04166721280 / 04247484861
Correo electrónico: rafaelsantiagoop@yahoo.com

biliares, y lisolecitinas.

- Debido a su estructura de múltiples capas y su alta viscosidad plástica, la diosmectita posee potentes propiedades de revestimiento. Esto ha sido demostrado en modelos de animales y en los seres humanos.
- La diosmectita afecta la permeabilidad intestinal y el flujo de electrolitos, tal vez como consecuencia de su efecto protector en el epitelio gastrointestinal.
- Efecto protector contra la inflamación intestinal (6,7). Se puede obtener mejoría al tercer día, que se hace más evidente al quinto día (5,8,9), con dosis de 6 a 12 gramos por día, dependiendo de la edad.

No se reportaron diferencias en la naturaleza o de la frecuencia de eventos adversos entre la diosmectita y el grupo placebo. Esto es consistente con los datos de seguridad reportados a partir de estudios anteriores. El único efecto adverso que pudiera ser imputado a la diosmectita fue la aparición o empeoramiento de estreñimiento (6), en adultos se ha observado un comportamiento similar (9). Es un complemento útil para el tratamiento de la diarrea acuosa aguda en niños, pero son necesarios más estudios para recomendar su uso rutinario (10). No se encuentra disponible en el país (Tabla 1).

Caolín pectina: produce aumento de consistencia de las heces, pero no de las pérdidas de agua y electrolitos (11). Los estudios disponibles que evalúan su efectividad en la diarrea aguda en niños son, en general, de baja calidad y con problemas de diseño, en algunos casos por antigüedad. Sin embargo, es de interés clínico el investigar la pectina y su actividad ya que ésta se encuentra presente en alimentos disponibles para niños con diarrea aguda (5). No está establecida la dosis ponderal y el uso de la kaolínpectina no está recomendado (Tabla 1).

Atapulgita: En el medio natural es una arcilla, filossilicato de aluminio y magnesio, con propiedades adsorbentes, con hábito fibroso, con una enorme área superficial, debida tanto al pequeño tamaño de la partícula, como a la porosidad estructural. Absorbe agua, lo que crea una materia fecal enorme igual que el yeso, pectina y caolín, los cuales han demostrado un aumento en la consistencia de las heces sin disminuir el número ni la cantidad de las evacuaciones. Se le ha atribuido al igual que al caolín, la capacidad de unirse a toxinas bacterianas por lo que en algunos países se encuentra como fármaco asociado a medicamentos de acción antibacteriana estrictamente local, como los derivados de los nitrofuranos, específicamente nifuroxazida (12-14).

La atapulgitano ha demostrado ser efectiva en pacientes febriles con diarrea aguda sanguinolenta. Por sus propiedades que se han descrito, adsorbe y se une a bacterias y toxinas y reduce la pérdida de agua; sin embargo, no hay evidencia suficiente para su recomendación en diarrea aguda en menores de 2 años (2), por lo que su uso no es recomendado (5,15,16) (Tabla 1).

a.2. Antihipersecretores

Racecadotril: es un inhibidor selectivo, periférico de las encefalinasa, lo que resulta en un efecto antisecretor de líquidos y electrolitos, principalmente en yeyuno e íleon, mediante el bloqueo del 2do mensajero, sin afectar la motilidad, por lo que produce un efecto farmacológico beneficioso en las diarreas secretoras bacterianas y en el Rotavirus (5,17-19).

El racecadotril puede ser considerado en el manejo de la enfermedad diarreica aguda, sin embargo deben ser realizados estudios más amplios de eficacia y seguridad (16,20). En base de la evidencia de una reducción significativa en la duración de la diarrea en niños hospitalizados se puede recomendar como tratamiento coadyuvante a la hidratación oral, con buena tolerancia (21-23). Se han publicado reportes que demuestran la falta de efecto en el número de las deposiciones y la duración total de gastroenteritis en pacientes ambulatorios (4), pero disminuye el volumen de deposiciones en las primeras 48 horas (25,26). Los estudios concluyen que en la diarrea aguda, su uso como coadyuvante es más económico que la hidratación oral sola (27). Un estudio de campo, que incluyó a 3679 pacientes ambulatorios, de 3 meses a 12 años de edad con diarrea aguda a quienes se les administró racecadotril, como terapia coadyuvante, demostró que el 50% de la población estaba libre de heces acuosas 18 horas después de la primera dosis (27), también se ha comprobado que produce un efecto clínicamente relevante en la reducción de la duración de la diarrea (2-3 días), el número de evacuaciones, comparado con placebo, siendo este efecto independiente del estado de deshidratación y del rotavirus, las condiciones de tratamiento, o país de origen (28). Estas evidencias permiten recomendar su uso, a una dosis de 1,5 mg/kg/día (27). Los efectos adversos reportados con el racecadotril, son similares al grupo control, algunos son hipopotasemia leve, íleo, fiebre y vómito (23) (Tabla 1).

Subsalicilato de bismuto: el efecto farmacológico es desconocido y se han postulado dos mecanismos principales: una acción antibacteriana y otra antisecretora que estimula la absorción de líquidos y electrolitos en el intestino (5). Algunos estudios han reportado una reducción del número de evacuaciones (29), de la duración de la diarrea sobre todo a partir del tercer día de iniciado el tratamiento (30), de los días de hospitalización, pero no modifica el riesgo de diarrea persistente (31). La precaución con su uso fue debido al reporte de casos de encefalopatía y al riesgo de síndrome de Reye (32), su utilización no se recomienda en el tratamiento de la diarrea aguda (5,16) (Tabla 1).

a.3. Inhibidores de la motilidad intestinal

Loperamida: es un agonista opioide que actúa en el receptor periférico μ . Su mecanismo de acción consiste en interrumpir el avance de la motilidad intestinal, incrementar la capacidad intestinal y retrasar el paso de fluidos a través del intestino (33-35). En menores de 12 años se han encontrado reacciones adversas severas y muerte en pacientes tratados con loperamida y ninguno con placebo, siendo más frecuen-

tes en menores de 3 años deshidratados, desnutridos y con diarreas sanguinolentas (36). Considerando la posición de la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN) y la Sociedad Europea de Enfermedades Infecciosas Pediátricas (ESPID), la loperamida está contraindicada en menores de 6 años y en caso de diarrea invasiva (16). Otros efectos adversos señalados son el estreñimiento, obstrucción intestinal (37), retención urinaria aguda (38) e íleo paralítico (39); se ha reportado mayor riesgo de megacolon tóxico y síndrome hemolítico urémico en infectados por *E. coli* O157: H748 (40) (Tabla 1).

Codeína: A dosis terapéuticas produce aumento de la absorción intestinal neta y de ese modo reduce el volumen de las heces, incrementando el tiempo de contacto luminal con la mucosa y no mediante una mayor tasa de absorción por las células de la mucosa (41).

No se encontró evidencia sobre la utilidad de la codeína en episodios de diarrea aguda en niños. Directrices a nivel mundial, contraindican su uso en niños menores de 12 años (42). Con menor frecuencia se ha empleado en pacientes con infección por virus de inmunodeficiencia humana, cáncer y otras enfermedades crónicas con diarrea en adultos (43). Otros efectos negativos incluyen estreñimiento, vómitos, mareos, aturdimiento, confusión, retención urinaria y ocasionalmente, pancreatitis. La frecuencia y la gravedad son determinadas por la dosis, duración del tratamiento y la sensibilidad individual. Además el uso prolongado de la codeína es conocido por llevar a la adicción y la tolerancia (44) (Tabla 1).

b) Antieméticos

Los vómitos pueden formar parte del cortejo sintomático del niño con diarrea aguda, creando controversia con respecto a su uso. La indicación de antieméticos en diarrea aguda ha sido revisada y desde el año 2008 se modificó la información de prescripción, debido a que se ha demostrado su utilidad en un grupo de niños con evacuaciones diarreicas y vómito. No obstante, no se recomienda de rutina la administración de antieméticos (16,45).

Se conoce que las drogas antieméticas reducen los episodios de vómitos durante un cuadro de diarrea aguda; sin embargo, algunas de ellas por sus características procinéticas pueden aumentar la incidencia de diarrea y producir retención de líquidos y toxinas (46-49), razones que han condicionado que su indicación sea controversial, por lo que se plantea que al corregir el estado de deshidratación, mejora la emesis. A pesar de esta situación, en la diarrea aguda, garantizar la vía oral permite lograr el restablecimiento del estado de hidratación y el tratamiento farmacológico actual debe incluir el uso racional de antieméticos por algunos beneficios clínicos (48,50).

Las drogas antieméticas más comúnmente usadas son las antagonistas de los receptores de dopamina de acción central D2 (metoclopramida y domperidona) (5,51) y antagonistas de los receptores serotoninérgicos 5-HT₃ (ondansetrón) (5,44,45,51-53).

Metoclopramida: posee acciones centrales y periféricas, aliviando náuseas y vómitos asociados a diarrea aguda (54-56), mediante la disminución del tono del píloro, estimulando y acelerando la motilidad y el vaciamiento gástrico, acortando el tránsito intestinal (5,57). Se puede administrar por vía intravenosa, intramuscular, oral o rectal; a dosis de 0,1 mg a 0,3 mg/kg de peso/dosis, hasta un máximo de 10 mg, dosis única o cada 8 horas. Los efectos adversos incluyen somnolencia, temblor y reacciones extrapiramidales como distonía y crisis oculógiras en 25% de los niños (54,57,58); por vía endovenosa no redujo significativamente el vómito en comparación con el placebo (59-61) y con el ondansetrón (42). Sin embargo, se recomienda su administración en casos de vómitos severos, pero no de rutina por sus efectos adversos (5,49,50,54) (Tabla 1).

Ondansetrón: presenta buena tolerabilidad, con absorción completa y rápida desde el tracto gastrointestinal, metabolizado por el sistema enzimático del citocromo P450 con glucurónido para su posterior conjugación con sulfato en el hígado (57). Revisiones basadas en evidencia, consideran suficiente la dosis única de 0,1 mg/kg de peso por vía oral o endovenosa en niños con vómitos persistentes asociados a gastroenteritis aguda y deshidratación leve o moderada; disminuyendo el número de niños que requerirán terapia de rehidratación intravenosa y así evitar su hospitalización (5,45,51-53).

La recomendación general del ondansetrón por vía endovenosa es de 0,15 mg/kg a 0,3 mg/kg. En caso de administrarse vía oral el rango va desde 2 a 8 mg/kg/peso, para fines prácticos entre 8 y 15 kilos: 2 mg; entre 15 y 30 kilos: 4 mg; y en mayores de 30 kilos: 8 mg (57). El inicio de la terapia de hidratación puede ser 15 minutos después de su administración. Con respecto a la edad, la mayoría de los estudios controlados aleatorizados han incluido niños con edad comprendida entre los 6 meses y los 12 años (57,60). Los efectos adversos reportados son: aumento en el número de las evacuaciones en las 48 horas después de su administración siendo un proceso leve y autolimitado (57,60); además de cefaleas, fatiga y estreñimiento (52,57, 61- 63) (Tabla 1).

Domperidona: actúa aumentando la motilidad gástrica, del intestino delgado y en menor grado del colon en los trastornos de motilidad y gastroparesia; también mejora la presión del esfínter esofágico inferior, el peristaltismo esofágico y favorece el vaciamiento gástrico en los niños con reflujo gastroesofágico. Los efectos colaterales de esta droga son muy pocos debido a que sólo una mínima cantidad puede atravesar la barrera hematoencefálica; sin embargo, se ha comprobado que aumenta los episodios diarreicos, por lo que no se recomienda su uso, sobretodo en menores de 2 años con diarrea aguda (50,51,64,65). Puede provocar arritmias ventriculares. Los alimentos disminuyen su absorción y su excreción es por heces y orina (66,67) (Tabla 1).

Otras clases terapéuticas que han mostrado efecto antiemético son los antagonistas de receptores histamínicos H1

(Difenhidramina y Dimenhidrinato) útiles en anomalías vestibulares (vértigos) y productoras de graves efectos de sedación (51,62); las fenotiazinas (Clorpromazina y Prometazina), empleadas en caso de vómitos refractarios por gastroenteritis aguda, pero su uso está contraindicado en niños por su efecto depresor del sistema nervioso central como sedación y coma (51); trimetobenzamida cuyo mecanismo de acción es desconocido, se cree que actúa sobre la zona de activación de quimiorreceptores en el bulbo raquídeo, no recomendado en combinación con otros antieméticos de acción central (51,65,68,69); pirilamine-pentobarbital derivado de las etilendiaminas y un barbitúrico, actualmente en desuso por sus efectos secundarios sobre el sistema nervioso central (50,64,65,70,71).

Por lo tanto, las pautas de tratamiento farmacológico de la diarrea aguda no incluyen el uso de antieméticos (48,64-66); sin embargo, se recomienda el monitoreo estricto de la tolerancia oral, luego de corregido el trastorno hidroelectrolítico; si persisten los vómitos y amerita el uso de antieméticos, éstos deben administrarse en las salas de emergencia y bajo estricta vigilancia médica, prefiriendo aquellos de menores efectos adversos (5,16,50,68,72).

c) Prebióticos

Son ingredientes alimenticios no digeribles (consisten fundamentalmente en polisacáridos no almidón y oligosacáridos mal digeridos por las enzimas humanas) que estimulan selectivamente el crecimiento o la actividad de un número limitado de bacterias autóctonas en el sistema digestivo, de manera que son beneficiosas para la salud (73,74).

Los requisitos a cumplir un componente alimenticio para ser considerado como prebiótico son:

- No debe sufrir absorción o hidrólisis en la parte superior del tracto gastrointestinal.
- Ser fermentado en grado variable por las bacterias del colon.
- Tiene que ser un sustrato selectivo para una o varias cepas de bacterias comensales beneficiosas; de modo que, aumenten su crecimiento de forma selectiva y alteren la microbiota hacia una composición más saludable.
- Han de inducir efectos sistémicos o luminales positivos para la salud del huésped a través de la producción de energía, sustratos metabólicos y micronutrientes útiles (75).

Se consideran prebióticos a los oligosacáridos (OS) que contienen 3-30 moléculas de monosacáridos unidos por enlaces glucosídicos. Existen diferentes tipos y fuentes naturales de OS:

- Fructo OS (FOS), levanos e inulina: Achicoria, cebolla, ajo, alcachofa, yacón, puerro, espárragos, entre otros,
- Galacto OS (GOS): Beta GOS (leche), Alfa GOS (legumbres),
- Xilo OS (XOS) Frutas, verduras, miel, leche,

d) Isomalto - oligosacáridos (IMOS) Soja, miel (76).

La mayoría de los prebióticos se utilizan como ingredientes de alimentos, por ejemplo: galletas, cereales, chocolate, cremas de untar y productos lácteos (74).

Desde el punto de vista terapéutico existe evidencia limitada sobre la eficacia y seguridad de los prebióticos como coadyuvantes en el tratamiento de la diarrea aguda en niños, sin evidencia de afectación de gasto fecal, duración de la diarrea, ni afectación del número de eventos graves (5). Prácticamente no hay estudios con prebióticos en el tratamiento de la gastroenteritis infecciosa aguda. Los pocos estudios realizados son negativos (77), por lo que su uso no está recomendado (Tabla 1).

d) Probióticos

Son microorganismos vivos, no patógenos, los cuales producen efectos beneficiosos en la salud de quienes los consumen (78), deben resistir el proceso industrial y los procesos fisiológicos de digestión gástrica, biliar, adherirse a la mucosa y colonizarla. Se definió probiótico como aquel factor de origen microbiológico que estimula el crecimiento de otros organismos (74,78).

Como mecanismos de acción se han postulado: la producción de sustancias con efecto antimicrobiano (79,80), el efecto barrera y a la modulación de los mecanismos de defensa del huésped, competencia con otros microorganismos por el espacio y por los nutrientes, disminuyen el pH intestinal (inferior a 4), inducen la producción de mucinas, adherencia competitiva a los receptores intestinales, efecto inmuno-modulador de la respuesta específica e inespecífica en el intestino, estimulan la fagocitosis y la producción del complemento y de diferentes citocinas (interferón gamma, interferón alfa, TGFs-2), estimulan a las células T helper (Th)1, modulan la respuesta de Th2 a Th1, la activación de macrófagos y de la actividad Natural Killer, el aumento de la producción de anticuerpos séricos, la disminución de la permeabilidad intestinal, inducen la respuesta humoral específica con producción de anticuerpos secretores específicos tipo IgA o la eliminación inmunitaria (neutralización de los antígenos foráneos que han atravesado la mucosa). Según la cepa del probiótico, puede poseer uno o varios de estos mecanismos de acción descritos (81).

Un nutrido grupo de microorganismos, especialmente bacterias y levaduras, son efectivos como probióticos en el tratamiento de la diarrea en la población pediátrica: *Lactobacillus rhamnosus* (*Lactobacillus casei* variedad GG o *Lactobacillus GG*), *L. plantarum*, *L. reuteri* 55730 ATCC, *L. casei* DN 114 001, *L. bulgaricus*, algunas especies de *Bifidobacteria*, *Enterococcus faecium* SF68, *Esterptococcus termophilus* y levaduras *Saccharomyces boulardii* y preparados que contienen mezclas de probióticos (82,83).

La eficacia de los probióticos está relacionada con dos factores muy importantes: la cepa del microorganismo, debido a que no todas ejercen el mismo efecto y la dosis administrada, ya que se ha demostrado que el efecto farmacológico de una

misma cepa de probiótico es dependiente de la dosis (77, 83).

La reducción de la duración de la diarrea, así como de la estancia hospitalaria, son los efectos positivos más relevantes cuando se administran los probióticos en conjunto con las sales de rehidratación oral, en el tratamiento de la diarrea aguda infecciosa (84). Los lactobacilos (*Rhamnosus*, *reuteri*, entre otros y el *S. boulardii*) han demostrado ser superiores, cuando se inician en las primeras etapas de evolución de la diarrea y si el agente etiológico es el Rotavirus (85, 86); sin embargo, el *L. paracasei* cepa ST11 ha revelado mayor efecto en las diarreas no rotavirus (87). Los probióticos muertos o inactivados no han develado beneficio en la diarrea aguda (88). Algunos estudios han reportado una disminución del riesgo de diarrea en 50%, dos meses después de la administración del probiótico (*S. boulardii*, *L. reuteri*) (86,89).

El efecto beneficioso de los probióticos como tratamiento complementario a las sales de rehidratación oral es la reducción de la duración de la diarrea (de alrededor de 30 horas con un RR de 0,7), sin efectos secundarios significativos en sujetos inmunocompetentes (80), siendo el *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) el más efectivo, seguido del *S. boulardii*; pero existe riesgo de sesgo debido a la heterogeneidad de la muestra, el número de cepas y dosis evaluadas. El *S. boulardii* es capaz de acortar la duración de la diarrea aguda en aproximadamente 24 h y de 20 h, la hospitalización (90).

Los estudios demuestran el beneficio aportado por los probióticos, como terapia coadyuvante en el tratamiento de la diarrea aguda infecciosa, por lo que se recomienda su uso limitado a las cepas de *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) y el *S. boulardii* que han demostrado efecto positivo en los estudios controlados al azar y a la dosis adecuada, como lo sugieren diversas pautas de tratamiento (5,16,48) (Tabla1).

g) Micronutrientes

Zinc: es un oligoelemento esencial que participa de diferentes formas en el metabolismo como componente de los 80 metaloenzimas y factores de transcripción que intervienen en los procesos biológicos. La función del zinc en la respuesta antiinflamatoria y resistencia a la infección es bien conocida. En estudios experimentales, el zinc mejora la integridad de la mucosa al igual que la absorción de agua y electrolitos (91). Dificulta la invasión de la mucosa intestinal de varias maneras: Promueve la proliferación de los enterocitos y favorece la integridad de la mucosa (92-94); estimula la función inmune innata y adaptativa (92,93) y; favorece la respuesta Th1 por los linfocitos T de ayuda, la que es necesaria para combatir infecciones por bacterias invasivas (92,94).

La primera revisión sistemática (95) que evaluó la suplementación de zinc en el tratamiento de diarrea se realizó en el año 2000 y demostró que con el uso del zinc la probabilidad de continuar con diarrea en cualquier día de la enfermedad disminuye en 15% en caso de diarrea aguda y que la probabilidad de prolongarse por más de 7 días se reduce en 27%. Además, se demostró que el uso del zinc disminuye la frecuencia, el volumen de las evacuaciones y la duración

final de la diarrea en 6 a 12 horas (96-98). El zinc no solo mejora la severidad del episodio inicial, sino que previene futuros episodios en los 2-3 meses luego de la suplementación (97,98).

Basados en los estudios publicados que demostraron la eficacia del zinc, en el año 2004 la OMS/UNICEF formula la recomendación de utilizar de 10-20 mg/día de zinc durante los episodios de diarrea (99).

Posterior a esa fecha, se han informado nuevos estudios que han reafirmado los beneficios del zinc en el tratamiento de la diarrea (97), incluyendo una reducción de la mortalidad por diarrea del 13-23% (98,100).

Otros factores importantes de tomar en consideración son: el estado nutricional y las cifras basales de zinc en sangre, los cuales no se han asociado a diferencias en la efectividad del tratamiento, pero tampoco son un buen marcador para definir deficiencia de zinc (96,97).

El efecto del zinc es mayor en niños desnutridos. Se ha observado una disminución promedio de la duración de la diarrea de 27 horas en niños con desnutrición moderada y una disminución promedio de 10 horas en todos los niños (97). El tipo de sal utilizada también es importante, siendo el gluconato de zinc el que ha demostrado ser beneficioso de manera consistente, mientras otras sales han tenido resultados variables (96,101).

A diferencia de su uso en el tratamiento de diarrea, su utilidad en la prevención aún no está definida (97). Aún se necesitan más estudios antes de poder recomendar el uso de zinc de forma profiláctica (93,102). Sin embargo, el uso de zinc para tratamiento de los episodios de diarrea ya se encuentra establecido y recomendado por la OMS y la UNICEF (Tabla1).

Vitamina A: es un nutriente esencial para la integridad del sistema inmunológico, con dos efectos principales, aumenta la inmunidad no específica manteniendo la integridad biológica y física del tejido epitelial como primera barrera a la infección, y aumenta la efectividad de la respuesta inmune a la infección tanto humoral como celular, una vez que la barrera epitelial ha sido dañada (103,104).

Se conoce que en la población existe una estrecha relación entre la deficiencia de esta vitamina y la infección, principalmente en los grupos más vulnerables, tales como los preescolares y escolares en los países en vías de desarrollo (105). Se ha comprobado que algunas infecciones son más graves y generan un mayor riesgo de mortalidad cuando se agotan las reservas tisulares de vitamina A, aún sin existir una manifestación clínica (106).

El efecto de la vitamina A sobre la mortalidad asociada a diarrea ha sido demostrado por múltiples ensayos clínicos y estos han sido analizados en diversas revisiones sistemáticas (107-109) con los siguientes resultados:

- En pacientes entre 6 meses y 5 años: Disminución de la mortalidad asociada a diarrea en aproximadamente 30% (100,110).

- En menores de 6 meses no parece tener impacto en la mortalidad, tanto general como asociada a diarrea (105,110).

En cuanto a la morbilidad por diarrea ha sido menos claro (111), no encontrándose disminución significativa de la incidencia de diarrea en una revisión sistemática; sin embargo, el metanálisis publicado en el 2010 reveló una disminución estadísticamente significativa en la incidencia de diarrea (108). Estudios observacionales sugieren que la deficiencia de vitamina A afecta más la duración de los episodios de dia-

rrea que la incidencia de los mismos (111).

La vitamina A se usa de forma profiláctica en diarrea aguda y es una de las intervenciones más importantes para la reducción en la mortalidad infantil. Algunos estudios sugieren que el uso terapéutico de vitamina A disminuye la duración de la diarrea (112-114). Por lo que se recomienda en la estrategia de prevención y tratamiento de diarrea aguda (115). Con dosis superiores a 10000 UI/día, se ha reportado incremento del riesgo de osteoporosis y fractura de cadera (116) (Tabla1).

Tabla 1. Resumen de la terapia complementaria en la diarrea aguda

Función	Medicamentos	Dosis	Recomendaciones	Efectos adversos
Antidiarreicos	Esmectita o Diosmectita	1-12 meses: 6g/día 13-36 meses: 12g/día	En casos seleccionados. Pendiente por más estudios. No se recomienda de rutina. No disponible en Venezuela	Estreñimiento
	Caolinpectina	No hay dosis establecida	No recomendado	
	Atapulguita	No hay dosis establecida	No recomendado	
	Subsalicilato de Bismuto:		No recomendado	Encefalopatía. Síndrome de Reye
	Racecadotriilo	Dosis: 1,5 mg/Kg/día < 9Kg: 10mg VO TID 9-13Kg: 20mg VO TID 13-27 Kg: 30mg VO TID >27 Kg: 60 mg VO, TID Adultos: 100mg VO TID	Recomendado en diarrea secretora	Hipopotasemia, íleo, fiebre, vómito.
	Loperamida.	2-5 años: 1-2 mg, máx 3 mg 5-8 años: 4 mg >8 años: 6mg	Contraindicada en menores de 6 años. No recomendado.	Muerte, obstrucción intestinal, megacolon tóxico
	Codeína	Sin dosis establecida	Contraindicada en menores de 12 años, No recomendado	Estreñimiento, vómitos, mareos, aturdimiento, confusión y retención urinaria
Antieméticos	Metoclopramida	Dosis única endovenosa: 0,1 – 0,3 mg/kg/dosis o c/8 horas. Máximo 10 mg	Con precaución bajo vigilancia intrahospitalaria, vómito severo, después de rehidratación. Recomendado	Somnolencia, temblor y reacciones extrapiramidales
	Ondansetrón	VEV: 0,15 - 0,3 mg/kg dosis única o c/8 horas 8-15 Kg: 2 mg VO. 15-20 Kg: 4 mg >30 Kg: 8 mg		Incremento del número de evacuaciones,
	Domperidona	0,2mg/kg dosis	No recomendado	Aumenta los episodios diarreicos, arritmia cardíaca
Prebióticos	Oligosacáridos		No recomendado.	
Probióticos	Lactobacillus rhamnosus GG	No disponible	Recomendado. No disponible en el país.	
	S. boulardii	200 mg vía oral BID	Recomendado	
Micronutrientes	Zinc	10 a 20 mg/día por 14 días	Recomendado	Vómito
	Vitamina A	Dosis única: Lactantes: 50.000 UI >1 año: 100.000 UI 1 a 8 años: 200.000 UI	Recomendado en casos seleccionados y en prevención	Incremento de riesgo de osteoporosis, fractura de cadera a dosis elevadas.

REFERENCIAS

- Salazar A, Sáez D, Chávez A, Tinoco Z, Muñoz J, Granados G. Tratamiento de la Diarrea Aguda. Seguro Social, Departamento de Farmacoepidemiología. Costa Rica. [en línea] 2005. Disponible en: <http://bvs.per.paho.org/texcom/colera/diarreaCR.pdf>. [Fecha de consulta: 08 de septiembre 2013].
- Bernal Parra C. Enfermedad Diarreica y Deshidratación. En: J. Gómez, L. Gómez, A. Quevedo. Pautas de Tratamiento en Pediatría. 4ta. Edición. Editorial Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia 2008, pp.12-35.
- Pieścik-Lech M, Urbańska M, Szajewska H. Lactobacillus GG (LGG) and smectite versus LGG alone for acute gastroenteritis: a double-blind, randomized controlled trial. *Eur J Pediatr* 2013;172:247–253.
- Pieścik-Lech M, Shamir R, Guarino A, Szajewska H. The management of acute gastroenteritis in Children. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37:289–303.
- Gutiérrez P, Polanco I, Salazar E. Manejo de la gastroenteritis aguda en menores de 5 años: un enfoque basado en la evidencia. *An Pediatr (Barc)* 2010;72 (3):220.e1–220.e20.
- Faure C. Role of anti-diarrhoeal drugs as adjunctive therapies for acute diarrhoea in children. *Int J Pediatr* 2013;2013:1-14.
- Jiang Y-S, Jiang I, Ma Y-Y, Wang Z-Q, Li G-J. Therapeutic effects of smecta or smectite powder on rats with paraquat intoxication. *World J Emerg Med* 2013;4(2):140-150.
- Szajewska H, Dziechciarz P, Mrukowicz J. Meta-analysis: Smectite in the treatment of acute infectious diarrhoea in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 217-227.
- Khediri F, IlhemMrad A, Azzouz M, Doughi H, Najjar T, Mathiex-Fortunet H, et al. Efficacy of Diosmectite Smecta Rin the treatment of acute watery diarrhoea in adults: A Multicentre, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study. *Gastroenterol Res Pract* 2011; 196: 1-8. [.doi.org/10.1155/2011/783196](https://doi.org/10.1155/2011/783196)
- Rehman A, Ahmad M, Chaudhry TA, Tehseen SA. The efficacy of diosmectite in admitted children having acute watery diarrhea with dehydration. *Pak Pediatr J* 2013;37(2): 91-94.
- Way L, Ismail Z, Ng Nur, Meng O, Pei C. Guidelines on the management of acute diarrhoea in children 2011. College of Paediatrics, Acad Med Malaysia and Malaysian Paediatr Assoc 2011 Disponible en: http://www.google.co.uk/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&frm=1&source=web&cd=2&ved=0CDcQFjAB&url=http%3A%2F%2Fwww.acadmed.org.my%2Fview_file.cfm%3Ffileid%3D394&ei=GocUomYF5KK9gSjh4HoDg&usq=AFQjCNEFIHP1vylmZSPDnUoFwRSj6RjNIA&sig2=0YDL_gU3gpCtUGSJEJcfsQ&bvm=bv.52434380,d.eWU. [Fecha de consulta 22 de septiembre de 2013].
- Domínguez J, Schifter I. Las Arcillas: El Barro Noble. ¿Que son las arcillas? [en línea] 2011 Disponible en: http://bibliotecadigital.ilce.edu.mx/sites/ciencia/volumen3/ciencia3/109/html/sec_6.html. [Fecha de consulta 18 de septiembre de 2013].
- Laboratorio SavalEurolab. DIAREN 2010. Disponible en: <http://www.modna.com/public/mft/producto/p1708.htm>. [Fecha de consulta 11 de septiembre de 2013].
- Laboratorios Medifarma. Hortrin 2009 (sitio en internet). Disponible en: http://bvs.minsa.gob.pe/local/biblio/plm/src/productos/31520_194.htm. [Fecha de consulta 11 de septiembre de 2013]
- Faraj A, Duncan M, Murriithi A. Childhood Diarrhoea: Failing Conventional Measures, what Next? *Pan Afr Med J* 2011; 8:47-51.
- Guarino A, Albano F, Ashkenazi S, Gendrel D, Hoekstra J, Shamir R, et al. 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): S81-S112.
- Eberlin M, Mück T, Michel MC. A comprehensive review of the pharmacodynamics, pharmacokinetics, and clinical effects of the neutral endopeptidase inhibitor racecadotril. *Front Pharmacol* 2012; 3 (93):1-16.
- Primi MP, Bueno L, Baumer P, Berard H, Lecomte JM. Racecadotril demonstrates intestinal antisecretory activity in vivo. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 3–7.
- Alam S, Bhatnagar S. Current status of anti-diarrheal and antisecretory drugs in the management of acute childhood diarrhea. *Indian J Pediatr* 2006; 73: 693-696.
- Guarino A, Dupont C, Gorelov A, Gottrand F, Lee J, Lin Z, et al. The management of acute diarrhea in children in developed and developing areas: from evidence base to clinical practice. *Expert Opin Pharmacother* 2012; 13: 17-26.
- Salazar-Lindo E, Santisteban-Ponce J, Chea-Woo E, Gutierrez M. Racecadotril in the treatment of acute watery diarrhea in children. *N Engl J Med* 2000;343:463-467.
- Cezard JP, Duhamel JF, Meyer M, Pharaon I, Bellaiche M, Maurage C, et al. Efficacy and tolerability of racecadotril in acute diarrhea in children. *Gastroenterology* 2001; 120: 799-805.
- Szajewska H, Ruszczynski M, Chmielewska A, Wiecek J. Systematic review: racecadotril in the treatment of acute diarrhea in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 807-813
- Santos M, Marañon R, Míguez C, Vázquez P, Sánchez C. Use of racecadotril as outpatient treatment for acute gastroenteritis: a prospective, randomized, parallel study. *J Pediatr* 2009;155:62-67.
- Knörr E, Erro O, Andueza M, Blecua C, Alústiza Martínez E, Aseguiolaza, et al. Revisión sistemática sobre la eficacia de racecadotril en el tratamiento de la diarrea aguda. *An Pediatr (Barc)* 2008; 69: 432-438.
- Rautenberg T, Zerwes U, Foerster D, Aultman R. Evaluating the cost utility of racecadotril for the treatment of acute watery diarrhea in children: the RAWD model. *Clinicoeconomics Outcomes Res* 2012; 4: 109–116.
- Chacón J. Analysis of factors influencing the overall effect of racecadotril on childhood acute diarrhea. Results from a real-world and post-authorization surveillance study in Venezuela. *Ther Clin Risk Manag* 2010; 6: 293–299.
- Lehert P, Cheron G, Calatayud GA, Cézard JP, Castellón PG, García JM, et al. Racecadotril for childhood gastroenteritis: an individual patient data meta-analysis. *Dig Liver Dis* 2011; 43: 707-713.
- Soriano-Brücher H, Avendaño P, O’Ryan M, Braun SD, Manhart MD, Balm TK, et al. Bismuth subsalicylate in the treatment of acute diarrhea in children: a clinical study. *Pediatrics* 1991;87:18-27.
- Figuerola-Quintanilla D, Salazar-Lino E, Sack RB, León-Barúa R, Sarabia-Arce S, Campos-Sánchez M, et al. A controlled trial of bismuth subsalicylate in infants with acute watery diarrheal disease. *N England J Med* 1993;328:1653-1658.
- Chowdhury HR, Yunus M, Zaman K, Rahman A, Faruque SM, Lescano AG, et al. The efficacy of bismuth subsalicylate in the treatment of acute diarrhoea and the prevention of persistent diarrhoea. *Acta Paediatr* 2001;90:605-610.
- Abramson JS, Givner LB, Woods CR. Bismuth in infants with watery diarrhea. *N Engl J Med* 1993; 329:1742 (Letter).
- Wang HH, Shieh MJ, Liao KF. A blind, randomized comparison of racecadotril and loperamide for stopping acute diarrhea

- in adults. *World J Gastroenterol* 2005;11(10):1540-1543
34. Awputers F, Megenes F, Verlinden M, Schuurkes J, Niemegeers C, Janssen PA. Loperamide. Survey of studies on mechanism of its antidiarrheal activity. *Dig Dis Sci* 1993;38:977-995.
 35. O'Brien C. Drug addiction and drug abuse. In: L.B. Brunton, J.S. Lazo, K.L. Parker (eds). *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 11th ed. McGraw-Hill. New York 2005:607-629.
 36. Li ST, Grossman DC, Cummings P. Loperamide therapy for acute diarrhea in children: systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2007;4:e98.
 37. Baldi F, Bianco MA, Nardone G, Pilotto A, Zamparo E. Focus on acute diarrhoeal disease. *World J Gastroenterol* 2009;15:3341-3348.
 38. Focarelli B, Ausili E, Tabacco F, Rendeli C. Loperamide cause of prolonged urinary retention after acute gastroenteritis. *Eur Rev Med PharmacolSci* 2007;11:65-67.
 39. Dudink J, Mearin LM, Sukhai RN. Ileus after the use of loperamide in a child with acute diarrhea. *Ned Tijdschr Geneesk* 2003;147:670-672.
 40. Plourde PJ. Travellers' diarrhea in children. *Paediatr Child Health* 2003;8:99-103.
 41. Schiller L, Davis G, Santa Ana C, Morawski S, Fordtran J. Studies of the mechanism of the antidiarrheal effect of codeine. *J Clin Invest* 1982;70:999-1008.
 42. Organización Mundial de Gastroenterología. Guía Práctica de la diarrea aguda en adultos y niños: una perspectiva mundial. 2012. Disponible en: http://www.worldgastroenterology.org/assets/export/userfiles/2012_Acute%20Diarrhea_SP.pdf
 43. Levy M. Constipation and diarrhea in cancer patients. *Cancer Bull* 1991;43: 412-422.
 44. Oshuwa I. 18th Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines Antidiarrhoeal (symptomatic) medicines in adults. Review of the role of loperamide and codeine in the management of symptomatic diarrhoea in adults. 2010. Disponible en http://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/18/applications/LoperamideCodeine.pdf
 45. King C, Glass R, Bresee J, Duggan C. Managing acute gastroenteritis among children. *MMWR Recomm Rep* 2003; 52:1-16.
 46. Alhashimi, Dal-Hashimi H, Fedoromic Z. Antiemetic for reducing vomiting related to acute gastroenteritis for children and adolescent. *Cochrane Data Base Syst Rev* 2009; 15(2): CD005506.
 47. Szajewska H, Gieruszczak-Bialek D, Dylag M. Meta-analysis: ondansetron for vomiting in acute gastroenteritis in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:393-400.
 48. Costa I, Pagés J, Polanco I, Rodrigo C. Guía de práctica clínica. Gastroenteritis aguda en el niño, Guía multidisciplinar. SEGHP-SEIP. Ed. Ergon. Madrid 2010, pp. 1-19
 49. Vitoria M. Tratamiento de la diarrea aguda en el lactante y en la infancia. Sección de Nutrición Infantil. Hospital Lluís Alcany. Xàtiva, España. *JANO* 2005; 69(1572):35-40.
 50. Chung M, Leung A, Kam L. Acute gastroenteritis: from guidelines to real life. *Clin Exp Gastroenterol* 2010; 3:97-112.
 51. Fedorowicz Z, Jagannath VA, Carter B. Antiemetics for reducing vomiting related to acute gastroenteritis in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (9):CD005506.
 52. Freedman S, Adler M, Seshadri R, Powell E. Oral Ondansetron for gastroenteritis in a Pediatric Emergency Department. *N Engl J Med* 2006;354:1698-1705
 53. Roslund G, Hepps TS, McQuillen KK. The role of oral ondansetron in children with vomiting as a result of acute gastritis/gastroenteritis who have failed oral rehydration therapy: a randomized controlled trial. *Ann Emerg Med* 2008;52: 22-29.
 54. Al-Ansari K, Alomary S, Abdulateef H, Alshawagfa M, Kamal K. Metoclopramide versus ondansetron for the treatment of vomiting in children with acute gastroenteritis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;53(2):156-160.
 55. Parlak I, Atilla R, Cicek M, Parlak M, Erdur B, Guryay M, et al. Rate of metoclopramide infusion affects the severity and incidence of akathisia. *Emerg Med J* 2005;22:621-624.
 56. Szajewska H, Gieruszczak-Bialek D, Dylag M. Meta-analysis: ondansetron for vomiting in acute gastroenteritis in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:393-400.
 57. Chow C, Leung A, Hon K. Acute gastroenteritis: from guidelines to real life. *Clin Exp Gastroenterol* 2010;3 97-112.
 58. 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;11:185-191.
 59. Van Eygen M, Dhondt F, Heck E, Ameryckx L, Van Ravensteyn H. A double-blind comparison of domperidone and metoclopramide suppository in the treatment of nausea and vomiting in children. *Postgrad Med J* 1979;55(suppl 1):36-9.
 60. Freedman SB, Steiner MJ, Chan KJ. Oral ondansetron administration in emergency departments to children with gastroenteritis: an economic analysis. *PLoS Med* 2010;7(10):e1000350.
 61. Cheng A. Canadian Paediatric Society. Emergency department use of oral ondansetron for acute gastroenteritis-related vomiting in infants and children. *Paediatr Child Health* 2011;16(3):177-179.
 62. Freedman S, Tung C, Cho D, Rumantir M, Chan K. Time-series. Analysis of Ondansetron Use in pediatric gastroenteritis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54:381-386
 63. Finn AL. Toxicity and side effects of ondansetron. *Semin Oncol* 1992;19 (4 Suppl 10):53-60.
 64. De Camp 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;162:858-865.
 65. Vreeman R, Finnell SM, Cernkovich ER, Carroll AE. The effects of antiemetics for children with vomiting due to acute and moderate gastroenteritis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2008;162:866-869.
 66. Velazco-Benítez CA. Indicaciones de la Domperidona en Pediatría: Experiencia Clínica. *Rev GASTROHNUP* 2012;14(Supl.1): S61-S64
 67. Sarago E. Trastornos funcionales gastrointestinales: Metoclopramida, Domperidona y Trimebutina. *Rev GASTROHNUP* 2011;13(Supl.1): S27-S30.
 68. Leung A, Robson WL. Acute gastroenteritis in children: role of antiemetics medication for gastroenteritis-related vomiting. *Paediatr Drugs* 2007;9:175-184.
 69. Candelario JM, Egocheaga RH, Ordoñez Tanchiva K, Campos Luyo M, Campos Noriega C. Manejo de la enfermedad diarreica aguda en niños hospitalizados en el Hospital III Grau EsSalud. *Acta Med Per* 2011;28:146-149.
 70. Granado-Villar D, Cunill-De Sautu B, Granados A. Acute Gastroenteritis. *Pediatr Rev* 2012;33:487-494.
 71. Leung AK, Robson WL. Acute gastroenteritis in children: role of anti-emetic medication for gastroenteritis-related vomiting. *Paediatr Drugs* 2007;9(3):175-184.
 72. Urgencias y Emergencias Pediátricas. Guías Clínicas. Vómitos en la gastroenteritis aguda. [en línea] 2011. Disponible en: <http://www.urgenciaspediatricas.cl/index.php/guias-clinicas/29-vomitos-en-la-gastroenteritis-aguda>. [Fecha de consulta 22 de septiembre de 2013].
 73. Vandensplas Y, De Greef E, Hauser B, Devreker T, Veereman-

- Wauters G. Probiotics and Prebiotics in Infants and Children. *Curr Infect Dis Rep* 2013;15:251-62.
74. Organización Mundial de Gastroenterología. Guías prácticas de la OMGE. Probióticos y prebióticos. [en línea] 2008. Disponible en: http://www.worldgastroenterology.org/assets/downloads/es/pdf/guidelines/19_probioticos_prebioticos_es.pdf. [Fecha de consulta 22 de julio de 2013]
 75. Vitoria Miñana I. Probióticos, prebióticos y simbióticos. *Pediatr Integral* 2011; 15(5):446-455.
 76. Chirido FG, Menéndez A, Pita M, Sosa P, Toca M, Trifone L, et al. Prebióticos en salud infantil. *Arch Argent Pediatr* 2011;109:49-55.
 77. Vandenplas Y, De Greef E, Hauser B, Devreker T, Veereman-Wauters G. Probiotics and Prebiotics in pediatricdiarrhealdisorders. *Expert Opin Pharmacother* 2013;14: 397- 409.
 78. FAO/OMS. Probióticos en los alimentos Propiedades saludables y nutricionales y directrices para la evaluación [Sitio en internet] 2006. Disponible en: <ftp://ftp.fao.org/docrep/fao/009/a0512s/a0512s00.pdf>. [Fecha de consulta 10 de agosto 2013].
 79. Lomax AR, Calder PC. Probiotics, immune function, infection and inflammation: a review of the evidence from studies conducted in humans. *Curr Pharm Des* 2009;15:1428-1518.
 80. Allen SJ, Martínez EG, Gregorio GV, Dans LF. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 issue 11, CD003048.
 81. Pena L. Probióticos en la etapa pediátrica. *Can Pediatr* 2010; 34(3):33-39.
 82. Canani RB, Cirillo P, Terrin G, Cesarano L, Spagnuolo M, De Vincenzo A, et al. Probiotics for treatment of acutediarrhoea in children: randomized clinical trial of five different preparations. *BMJ* 2007; 335(7615):340-344
 83. Carvajal F, Balaguer A. La eficacia de los probióticos en el tratamiento de la diarrea aguda difiere según la cepa utilizada. *Evid Pediatr* 2007;3:99-101
 84. Szajewska H, Ruszczyński M, Radzikowski A. Probiotics in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Pediatr* 2006;149:367-372.
 85. Guandalini S, Pensabene L, Zikri MA, Dias JA, Casali LG, Hoekstra H, et al. Lactobacillus GG administered in oral rehydration solution in children with acute diarrhea: a multicenter European trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30(1):54-60.
 86. Billoo AG, Memon MA, Khaskheli SA, Murtaza G, Iqbal K, Saeed Shekhani M, et al. Role of a probiotics (*Saccharomyces boulardii*) in the management and prevention of diarrhea. *World J Gastroenterol* 2006;12:4557-4560.
 87. Sarker SA, Sultana S, Fuchs GJ, Alam NH, Azim T, Brüssow H, et al. Lactobacillus paracasei strain ST11 has no effect on rotavirus but ameliorates the outcome of nonrotavirus diarrhea in children from Bangladesh. *Pediatrics* 2005;116:e221-228.
 88. Simakachorn N, Pichaiapat V, Rithipornpaisarn P, Kongkaew C, Tongpradit P, Varavithya W. Clinical evaluation of the addition of lyophilized, heat-killed Lactobacillus acidophilus LB to oral rehydration therapy in the treatment of acute diarrhea in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30:68-72
 89. Francavilla R, Lionetti E, Castellaneta S, Ciruzzi F, Indrio F, Masciale A, et al. Randomized clinical trial: Lactobacillus reuteri DSM 17938 vs. placebo in children with acute diarrhoea - a double-blind study. *Aliment PharmacolTher* 2012;36:363-369.
 90. Dinleyici E, Makbule E, Ozen M, Yargic ZA, Vandenplas Y. Effectiveness and safety of *Saccharomyces boulardii* for acute infectious diarrhea. *Expert OpinBiolTher* 2012;12:395-410.
 - 91.- Hu C, Song J, You Z, Luan Z, Li W. Zinc oxide-montmorillonitehybrid influences diarrhea, intestinal mucosal integrity, and digestive enzyme activity in weaned pigs. *Biol Trace Elem Res* 2012;149:190-196.
 92. Scrimgeour AG, Lukaski HC. Zinc and diarrheal dis ease: current status and future perspectives. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008;11:711-717.
 93. Kulkarni H, Mamtani M, Patel A. Roles of zinc in the pathophysiology of acute diarrhea. *Curr Infect Dis Rep* 2012;14:24-32.
 94. BerniCanani R, Buccigrossi V, Passariello A. Mechanisms of action of zinc in acute diarrhea. *Curr Opin Gastroenterol* 2011;27:8-12.
 95. Bhutta ZA, Bird SM, Black RE, Brown KH, Gardner JM, Hidayat A, et al. Therapeutic effects of oral zinc in acute and persistent diarrhea in children in developing countries: pooled analysis of randomized controlled trials. *Am J ClinNutr* 2000;72: 1516-1522.
 96. 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(4):e10386.
 97. Lazzarini M, Ronfani L. Oral zinc for treating diarrhoea in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 6:CD005436.
 98. Lukacik M, Thomas RL, Aranda JV. A meta-analysis of the effects of oral zinc in the treatment of acute and persistent diarrhea. *Pediatrics* 2008;121:326-336.
 99. OMS/UNICEF. Tratamiento Clínico de la Diarrea Aguda. Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia/Organización Mundial de la Salud 2004. N°: WHO/FCH/CAH/04.7
 100. Patro B, Golicki D, Szajewska H. Meta-analysis: zinc supplementation for acute gastroenteritis in children. *Aliment PharmacolTher* 2008;28:713-723.
 101. Patro B, Szymański H, Szajewska H. Oral zinc for the treatment of acute gastroenteritis in Polish children: a randomized, double-blind, placebo- controlled trial. *J Pediatr* 2010;157:984-988.e1.
 102. Fischer Walker CL, Black RE. Micronutrients and diarrheal disease. *Clin Infect Dis* 2007;45 (Suppl. 1):S73-S77.
 103. Semba RD. Vitamin A, immunity, and infections. *Clin Infect Dis* 1994;19:489-499.
 104. Scrimshaw N, San Giovanni JP. Synergism of nutrition, infection and immunity: an overview. *Am J ClinNutr* 1997;66: 464S-477S.
 105. Moreira E, Valdés A, Rojo M, MartínezCanalejo H, López I, Pacheco Y. Vitamina A, Citología conjuntival y complicaciones clínicas en niños hospitalizados por neumonía, *Bol Oficina SanitPanam* 1996;121:283-290.
 106. Underwood B. Hipovitaminosis A: Epidemiología de un problema de salud pública y estrategias para su prevención y control. *Bol Ofic Sanit Panam* 1994;117:496-505
 107. Gogia S, Sachdev HS. Vitamin A supplementation for the prevention of morbidity and mortality in infants six months of age or less. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (10):CD007480.
 108. Imdad A, Yakoob MY, Sudfeld C, Haider BA, Black RE, Bhutta ZA. Impact of vitamin A supplementation on infant and childhood mortality. *BMC Public Health* 2011; 11(Suppl. 3):S20.
 109. 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.
 110. Yakoob MY, Theodoratou E, Jabeen A, Imdad A, Eisele TP, Ferguson J, et al. Preventive zinc supplementation in developing countries: impact on mortality and morbidity due to diar-

- rhea, pneumonia and malaria. *BMC Public Health* 2011; 11(Supp. 3):S23.
111. Grotto I, Mimouni M, Gdalevich M, Mimouni D. Vitamin A supplementation and childhood morbidity from diarrhea and respiratory infections: a meta-analysis. *J Pediatr* 2003;142(3):297-304.
112. Bhandari N, Bahl R, Sazawal S, Bhan MK. Breast-feeding status alters the effect of vitamin A treatment during acute diarrhea in children. *J Nutr* 1997;127(1):59-63.
113. S. Hossain, R. Biswas, I. Kabir, S. Sarker, M. Dibley, G. Fuchs, et al. Single dose vitamin A treatment in acute shigellosis in Bangladesh children: randomized double blind controlled trial. *BMJ* 1998;316(7129):422-426.
114. Faruque AS, Mahalanabis D, Haque SS, Fuchs GJ, Habte D. Double-blind, randomized, controlled trial of zinc or vitamin A supplementation in young children with acute diarrhoea. *Acta Paediatr* 1999;88(2):154-160.
115. Organización Mundial de la Salud. Estrategias para tratar y prevenir la diarrea. Nueva York-Ginebra 2009. Disponible en: http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2009/childhood_deaths_diarrhoea_20091014/es/. [Fecha de consulta 13 de septiembre de 2013]
116. West K, Christian P, Labrique A, Rashid M, Shamim A, Klemm R, et al. Effects of vitamin A or beta carotene supplementation on pregnancy-related mortality and infant mortality in rural Bangladesh: a cluster randomized trial. *J Am Med Assoc* 2011;305:1986-1995.