



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

Racecadotriilo (GE alto. Tabla de evidencia 7)

Racecadotriilo 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 racecadotriilo 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 racecadotriilo en combinación con solución de rehidratación oral (SRO) reduce significativamente la duración de la diarrea (175 días en el grupo tratado con racecadotriilo 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 racecadotriilo 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, racecadotriilo 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 racecadotriilo 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 racecadotriilo y un 10,1% (70/695) en el grupo control. Por tanto, como adyuvante a la SRO, racecadotriilo 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 racecadotriilo 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: inpcochrane@gmail.com (P. Gutiérrez-Castrellón).

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 ± 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.

Esmectita (GE moderado. Tabla de evidencia 10)

La esmectita 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 esmectita/diosmectita 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 esmectita 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 diosmectita (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 ± 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 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 esmectita 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 diosmectita (4,5 g/día) frente a ninguna intervención. Demostraba que los niños tratados con diosmectita 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)

Esmectita 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 morbimortalidad 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 morbili-

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 morbimortalidad 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 pautaada 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, Brequerville 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-Iflah 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.
- Cojocarú 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.pediatriconc-call.com/fordocor/Conference abstracts/racecadotril.asp>
- Gutiérrez-Castrellón P, Acosta-Bastidas M, Llamosas 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, Peerson 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. Mujawr 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, Rumantir 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-Carreón 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. Rerksuppaphol R, Rerksuppaphol 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 JI. 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-García 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 gas-

- trointestinal 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-Jacquin 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 pre-school 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 Probiotical 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 Wiele; REVEAL Study Group. Costs of community-acquired paediatric rotavirus gastroenteritis in 7 European countries: the REVEAL study. *J Infect Dis*. 2007;195:s36-44.