



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

Tabla 1 Rehidratación enteral frente a rehidratación intravenosa

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

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

Desenlaces de interés

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

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

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

Pregunta clínica 1 Rehidratación enteral frente a intravenosa en niños < 5 años con GEA									
Evaluación de la calidad						Resumen de hallazgos			Importancia
Estudios (n)	Diseño	Limitaciones	Inconsistencias	Aplicabilidad	Precisión de otros aspectos	Efecto neto (RR, OR)	Magnitud del efecto	Calidad	
Variable 1: Duración de la diarrea									
2 RS (8 ECR) (n = 960)	4	-1 ¹	0	-2 ²	Adecuada	WMD -6,39 h (-13,73, +0,94) WMD -5,90 h (-12,70, +0,89) WMD nasogástrica frente a i.v.: -17,77 (-27,55, -7,99)	0	+++ Moderado	Importante
Variable 2: Aumento de peso									
2 RS (11 ECR) (n = 645)	4	-1 ¹	0	0 ²	Adecuada	WMD -26 g (-60,8, +9,70) WMD -26,33 (-206,92, +154,26)	0	+++ Moderado	Importante
Variable 3: Estancia hospitalaria enteral frente a i.v.									
2 RS (9 ECR) (n = 687)	4	-1 ¹	0	0 ²	Adecuada	WMD enteral: -0,88 d (-1,45, -0,32) WMD oral -1,2 d (-2,38, -0,02)	0	+++ Moderado	Importante
Variable 4: Riesgo de fallo en hidratación³									
1 RS (18 ECR) (n = 1.811)	RCT (4)	-1 ¹	0	0 ²	Adecuada	1% (i.v.) frente al 5% (oral) ³ 4% (1-7%)	0	+++ Moderado	Importante
¹ No específica aleatorización ni enmascaramiento. ² Incluyen niños de diferentes rangos de edad, características socioeconómicas, gravedad de la enfermedad y diferentes tipos de rehidratación oral. ³ Varía la definición de fallo en la rehidratación.									

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

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

Desenlaces de interés:

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

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

Pregunta clínica 2A SRO osmolaridad ≤ 270 frente a 310 mmol/l									
Evaluación de la calidad						Resumen de hallazgos			Importancia
Estudios (n)	Diseño	Limitaciones	Inconsistencias	Aplicabilidad	Precisión de otros aspectos	Efecto neto	Magnitud del efecto	Calidad	
Variable 1: Necesidad de i.v. no programada									
11 ECR (n = 1.996)	RCT (4)	0 ¹	0	0 ²	Adecuada	OR 0,59 (0,45, 0,79)	0	++++ Alta	Muy importante
Variable 2: Gasto fecal									
11 ECR (n = 1.776)	RCT (4)	0 ¹	0	0 ²	Adecuada	SMD -0,23 (-0,33, -0,14)	0	++++ Alta	Importante
Variable 3: Episodios de vómito durante rehidratación									
6 ECR (n = 1.305)	RCT (4)	0 ¹	0	0 ²	Adecuada	Peto OR 0,71 (0,55, 0,92)	0	++++ Alta	Importante
Variable 4: Presencia de hiponatremia									
6 ECR (n = 1.120)	RCT (4)	0 ¹	0	0 ²	Adecuada	Peto OR 1,44 (0,93, 2,24)	0	++++ Alta	Importante

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

Pregunta clínica 2B SRO-RO osmolaridad ≤ 270 mmol estratificado por concentración de sodio (A = 60-74 mmol de sodio; B = 75-84 mmol de sodio)									
Evaluación de la calidad						Resumen de hallazgos			Importancia
Estudios (n)	Diseño	Limitaciones	Inconsistencias	Aplicabilidad	Precisión de otros aspectos	Efecto neto	Magnitud del efecto	Calidad	
Variable 1: Necesidad de i.v. no programada									
A: 4 ECR (n = 584) B: 5 ECR (n = 1.341)	RCT (4)	-1 ¹	0	02	Adecuada	OR 0,70 (0,43, 1,15) OR 0,53 (0,37, 0,76)	0	+++ Moderada	Muy importante
Variable 2: Gasto fecal									
A: 4 ECR (n = 586) B: 3 ECR (n = 1.005)	RCT (4)	-1 ¹	0	02	Adecuada	SMD -0,31 (-0,47, -0,15) SMD -0,13 (-0,26, -0,01)	0	+++ Moderada	Importante
Variable 3: Episodios de vómito durante rehidratación									
A: 2 ECR (n = 104) B: 4 ECR (n = 1.201)	RCT (4)	-1 ¹	0	-02	Adecuada	OR 0,59 (0,24, 1,47) OR 0,71 (0,54, 0,93)	0	+++ Moderada	Importante
Variable 4: Presencia de hiponatremia									
A: 4 ECR (n = 190) B: 5 ECR (n = 981)	RCT (4)	-1 ¹	0	-02	Adecuada	No estimable OR 1,45 (0,93, 2,26)	0	+ Muy baja	Importante
<p>¹Seis estudios (CHOICE 2001, Egipto 1996b, Bangladesh 1995b, Bangladesh 1996a, India 2000a, India 2000b) eran a doble ciego. Ocho estudios no lo especifican. En todos los estudios las pérdidas durante el seguimiento fueron inferiores al 10%. No se observa heterogeneidad ni sesgos de publicación. ²Incluyen niños de diferentes países (Colombia, Panamá, OMS, India, Egipto, etc.). La hiponatremia no pudo estimarse.</p>									

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

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

Desenlaces de interés:

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

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

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

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

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

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

Tabla 4 SRO con polímeros frente a glucosa

Pregunta clínica: SRO poliméricas frente a glucosa en niños < 5 años con GEA

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

Desenlaces de interés:

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

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

Pregunta clínica 4 SRO con polímeros frente a SRO glucosa

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

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

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

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

Desenlaces de interés: Nueva visita

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

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

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

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

¹La estancia media en el hospital también fue similar en ambos grupos (2 ECR; n = 246).

Tabla 6 Fórmulas sin lactosa frente a fórmulas con lactosa

Pregunta clínica:

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

Desenlaces de interés:

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

^aDalby-Payne JR, Elliot EJ. Gastroenteritis in children. Clin Evid (online). 2009;PMCID: PMC2907797). ^bAllen UD, McLeod K, Wang EE. Cow's milk versus soy-based formula in mild and moderate diarrhea: a randomized, controlled trial. Acta Paediatr. 1994;83:183-7. ^cClemente Yago F, Tapia Collados C, Comino Almenara L, et al. Lactose-free formula versus adapted formula in acute infantile diarrhea. An Esp Pediatr. 1993;39:309-12. ^dLozano JM, Céspedes JA. Lactose vs. lactose free regimen in children with acute diarrhoea: a randomized controlled trial. Arch Latinoam Nutr. 1994;44:6-11. ^eFayad IM, Hashem M, Hussein A, et al. Comparison of soy-based formulas with lactose and with sucrose in the treatment of acute diarrhoea in infants. Arch Pediatr Adolesc Med. 1999;153:675-680. ^fWall CR, Webster J, Quirk P, et al. The nutritional management of acute diarrhea in young infants: effect of carbohydrate ingested. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1994;19:170-174.

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

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

(continúa)

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

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

Tabla 7 Racecadotril frente a placebo

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

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

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

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

Desenlaces de interés:

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

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

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

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

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

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

Pregunta clínica 7 Racecadotril									
Evaluación de la calidad						Resumen de hallazgos			Importancia
Estudios (n)	Diseño	Limitaciones	Inconsistencias	Aplicabilidad	Precisión de otros aspectos	Efecto neto (RR, OR)	Magnitud del efecto	Calidad	
Variable 1: Acortamiento de la diarrea^a									
9 ECR (n = 1.384)	RCT (4)	0 ¹	0	0 ²	Adecuada	HR 2,04 [de 1,85 a 2,32], p < 0,001 < 1 año (HR = 2,01, [de 1,71 a 2,36], n = 714, p < 0,001) > 1 año (HR = 2,16, n = 70, [de 1,83 a 2,57], p < 0,001)	0	++++ Alta	Importante
Variable 2: Gasto fecal 48 h (paciente hospitalizado)^a									
9 ECR (n = 1.384)	RCT (4)	0 ¹	0	0 ²	Adecuada	GMR 0,59 [de 0,51 a 0,74], p < 0,001 43% menos que placebo	0	++++ Alta	Importante
Variable 3: N° total deposiciones diarreicas (paciente ambulatorio)^a									
9 ECR (n = 1.384)	RCT (4)	0 ¹	0	-0 ²	Adecuada	RR 0,63 (0,51; 0,74) p < 0,001 38% menos que placebo	0	++++ Alta	Importante

(continúa)

Pregunta clínica 7 Racecadotril (continuación)									
Evaluación de la calidad						Resumen de hallazgos			Importancia
Estudios (n)	Diseño	Limitaciones	Inconsistencias	Aplicabilidad	Precisión de otros aspectos	Efecto neto (RR, OR)	Magnitud del efecto	Calidad	
Variable 4: Riesgo de episodios adversos^a									
9 ECR (n = 1.384)	RCT (4)	0 ¹	0	-0 ²	Adecuada	11,6% (81/698) en el grupo de racecadotril y 10,1% (70/695) en el grupo control. El número de pacientes necesarios para dañar (NNH) era 65 (de 29 a 125)	0	++++ Alta	Importante
Variable 5: Necesidad de tratamiento i.v. (paciente ingresado)^b									
1 ECR (n = 454)	RCT (4)	0 ¹	0	-0 ²	Adecuada	6% vs. 17% p < 0,05	0	++++ Alta	Importante
Variable 6: Gasto fecal durante la rehidratación (paciente ingresado)^b									
1 ECR (n = 454)	RCT (4)	0 ¹	0	-0 ²	Adecuada	63 g ± 11 con racecadotril + SRO frente a 114 g ± 14 SRO (p < 0,01)	0	++++ Alta	Importante
<p>¹5 estudios ciegos y 3 con asignación adecuada, seguimiento incompleto en 2 estudios. No existió heterogeneidad entre estudios respecto a las variables analizadas ni sesgos de publicación. Los estudios incluyen niños ingresados y ambulatorios, y con diferentes grados de GEA (leve, moderada grave). ²Incluyen niños de Perú, México, Guatemala, España, Francia e India.</p> <p>^aLehert P, Cheron G, Calatayud GA, et al. Racecadotril for childhood gastroenteritis: an individual patient data meta-analysis. Dig Liver Dis. 2011;43:707-13. ^bGutiérrez-Castrellón P, Polanco Allué I, Salazar Lindo E. An evidence based Iberic-Latin American guideline for acute gastroenteritis management in infants and preschoolers [Manejo de la gastroenteritis aguda en menores de 5 años: un enfoque basado en la evidencia. Guía de práctica clínica ibero-latinoamericana]. An Pediatr (Barc) 2010;71:e1-220.e20. Disponible en: http://xa.yimg.com/kq/groups/23751477/1015766879/name/Gastroenteritis.pdf</p>									

Tablas 8-9 Zinc

Pregunta clínica 8: Zinc frente a placebo en niños > 6 meses con GEA

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

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

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

Desenlaces de interés:

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

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

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

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

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

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

(continúa)

Pregunta clínica 8 Zinc frente a placebo en niños \geq 6 meses (continuación)									
Estudios (n)	Evaluación de la calidad					Resumen de hallazgos			Importancia
	Diseño	Limitaciones	Inconsistencias	Aplicabilidad	Precisión de otros aspectos	Efecto neto (RR, OR)	Magnitud del efecto	Calidad	
¹ Solo dos estudios especifican el número de muertes; uno se llevó a cabo en hospital y, probablemente, estima a la baja las muertes, y el efecto del zinc si se da a nivel comunitario. ² Solo se produjeron tres muertes en los dos estudios, por lo que los ensayos no tienen poder suficiente para detectar o excluir un efecto. ³ Solo un ensayo poblacional señala los índices de hospitalización. No se observa un efecto significativo, pero no se pueden generalizar estos resultados a otros ámbitos. ⁴ Los ensayos señalan que no hubo diferencia significativa en la hospitalización pero no presentan los datos, ⁵ La mayoría de los ensayos se realizaron en la India (un país con alto riesgo de deficiencia en zinc) por lo que no se puede generalizar. ⁶ Hubo heterogeneidad moderada entre estudios, algunos muestran beneficio significativo y otros no. ⁷ Muestra reducida.									

Pregunta clínica 9 Zinc frente a placebo en niños < 6 meses									
Estudios (n)	Evaluación de la calidad					Resumen de hallazgos			Importancia
	Diseño	Limitaciones	Inconsistencias	Aplicabilidad	Precisión de otros aspectos	Efecto neto (RR, OR)	Magnitud del efecto	Calidad	
Variable 3: Duración de la diarrea (h)									
5 ECR (n = 1.334)	RCT (4)	0	0	-1 ¹	-1 ²	MD 5,23 h, IC del 95%: -2,00-14,45	0	++ Baja	Importante
Variable 4: Diarrea en el día 7									
3 ECR (n = 1.074)	RCT (4)	0	0	-1 ¹	0	RR 1,24 (0,99-1,54)	0	+++ Modera-da	Importante
Variable 5: Efectos adversos (vómitos)									
3 ECR (n = 1.334)	RCT (4)	0	0	0	0	RR 1,54 (1,05-2,24)	0	++++ Alta	Importante
Variable 6: Frecuencia deposiciones									
3 ECR (n = 1.334)	RCT (4)	0 ¹	0	-1	-1	MD 0,0 (-0,17, 0,17) ³	0	+ Muy baja	Importante
¹ La mayoría de los ensayos se realizaron en la India (un país con alto riesgo de deficiencia en zinc), por lo que no se puede generalizar. ² No hubo heterogeneidad entre estudios. ³ No estadísticamente significativo.									

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

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

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

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

Desenlaces de interés:

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

Conclusiones: Estos resultados muestran que la esmectita disminuyó significativamente la cantidad de heces en niños con diarrea acuosa aguda, especialmente en aquellos que habían dado positivo en rotavirus.

El estudio de Mujawr et al^c corrobora que la diosmectita (4,5 g/día durante 5 días) acorta el tiempo de resolución de la diarrea (p < 0,001) en niños (n = 117) de 2-5 años con GEA.

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

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

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

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

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

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

Desenlaces de interés:

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

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

Pregunta clínica 11 Ondasetrón oral (2-8 mg) frente a placebo									
Evaluación de la calidad						Resumen de hallazgos			Importancia
Estudios (n)	Diseño	Limitaciones	Inconsistencias	Aplicabilidad	Precisión de otros aspectos	Efecto neto (RR, OR)	Magnitud del efecto	Calidad	
Variable 1: Cese de los vómitos									
4 ECR (n = 574)	RCT (4)	0 ¹	0	0	Adecuada	RR 1,45 (1,20-1,74) RR ² 1,33 (1,19-1,49)	0	+++ Modera- da	Importante
Variable 2: Necesidad de rehidratación i.v. durante la estancia en urgencias									
3 ECR (n = 465)	RCT (4)	0 ¹	0	0 ²	Adecuada	RR 0,41 [0,29-0,59] NNT 5 (4-8)	0	+++ Modera- da	Importante
Variable 3: Necesidad de rehidratación i.v. a las 72 horas del alta									
3 ECR (n = 461)	RCT (4)	0 ¹	0	0 ²	Adecuada	RR 0,57 [0,42-0,76] ³ RR 0,53 [0,39-0,72] ⁴	0	+++ Modera- da	Importante
Variable 4: Admisión hospitalaria inmediata									
3 ECR (n = 465)	RCT (4)	0 ¹	0	0 ²	Adecuada	RR 0,40 (0,19-0,83)	0	+++ Modera- da	Importante
Variable 5: Alta a las 72 h									
3 ECR (n = 461)	RCT (4)	0 ¹	0	0 ²	Adecuada	RR 0,60 (0,34-1,04) ³ RR 0,73 (0,43-1,22) ⁴	0	+ Muy baja	Importante
Variable 6: Necesidad de revisita									
3 ECR (n = 465)	RCT (4)	0 ¹	0	0 ²	Adecuada	RR 1,09 (0,66-1,79)	0	+ Muy baja	Importante

¹Un estudio no señala el ocultamiento de la asignación (posible sesgo de selección) y en dos estudios hay datos de resultados incompletos. ²Heterogeneidad en la proporción de participantes con cese de vómitos atribuible a un estudio en el que parece estar aumentado el efecto del fármaco, por lo que analizamos sin incluir el estudio de Yimaz et al. ³En un estudio falta el dato en 4 niños por lo que se calcula el mejor-peor de los casos. ⁴En un estudio falta el dato en 4 niños por lo que se calcula el peor-mejor de los casos.

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

Tabla 13 Loperamida frente a placebo

Pregunta clínica 15: Loperamida frente a placebo en niños < 5 años con GEA

Para responder a esta pregunta nos basamos en la revisión sistemática de Dalby et al^a. Revisión sistemática (fecha de búsqueda, 2006; 13 ECA; 1.788 niños) de loperamida comparada con placebo. Se encontró que loperamida redujo significativamente la duración media de la diarrea en comparación con placebo (6 ECA, 976 niños, la reducción media fue de 0,8 días, IC del 95%: de 0,7 a 0,9 días).

Desenlaces de interés:

La revisión no agrupa los datos para el volumen de las heces o la admisión en un hospital porque no había datos suficientes para el análisis en los ECA identificados.

Los autores de la revisión encontraron heterogeneidad estadística entre los ECA para el resultado de la duración de la diarrea ($p < 0,01$). Los análisis de subgrupos no identificaron la fuente de heterogeneidad. Cuando el método de efectos aleatorios se utilizó en un metaanálisis de los ECA que cumplieron los cuatro indicadores de calidad (generación de la secuencia de asignación, ocultamiento de la asignación, ECA doble ciego, y $> 90\%$ de los niños asignados al azar al tratamiento), la diferencia del resultado de la duración de la diarrea ya no fue significativa (diferencia media: -0,67 días; IC del 95%, -1,35 a 0,01 días). La revisión sistemática incluyó estudios abiertos (4 ECA) e informó de que algunos de los ECA no informaron de la generación de la secuencia de asignación (6 ECA) o de ocultamiento de la asignación (6 ECA).

Riesgos: La revisión encontró que loperamida se asoció con un aumento significativo en la proporción de niños con efectos adversos en comparación con placebo (12 ECA; 1.691 niños; 94/927 [10%] con loperamida frente a 16/764 [2%] con placebo; ARI 8,6%; IC del 95%, 6,4-10,9) no encontraron diferencias significativas en los efectos adversos graves (definidos como íleo, letargo o muerte) entre loperamida y placebo (12 ECA; 8/927 [1%] con loperamida frente a 0/764 [0%] con placebo; ARI 0,8%; IC del 95%, -0,1 a 1,8). Sin embargo, cuando la distensión abdominal y la somnolencia también se incluyeron en la definición de efectos adversos graves, loperamida se asoció con un aumento significativo en la proporción de niños con efectos adversos en comparación con placebo (21/927 [2%] con loperamida frente a 4/764 [1%] con placebo; ARI 1,8%; IC del 95%, 0,6-3,1). Los efectos adversos graves se produjeron solo en los niños menores de 3 años de edad. Se produjo una muerte en un niño que tomaba loperamida causada por bacteriemia de *Salmonella typhi*.

Comentario: La calidad de algunos de los estudios incluidos en la revisión sistemática fue deficiente debido a la falta de asignación de informes y no ocultamiento del cegamiento. Estos factores pueden haber dado lugar a un sesgo a favor de la intervención en comparación con el placebo.

Guía clínica: Aunque loperamida disminuye la persistencia de la diarrea aguda en niños, no se recomienda para menores de 3 años, porque el riesgo de efectos adversos es mayor que los beneficios en este grupo. La categorización cambia de “probable que sea beneficioso” a “compensación entre los beneficios y los daños”.

^aDalby-Payne JR, Elliot EJ. Gastroenteritis in children. Clin Evid (online). 2009;PMCID: PMC2907797).

Pregunta clínica 13 Loperamida frente a placebo									
Evaluación de la calidad						Resumen de hallazgos			Importancia
Estudios (n)	Diseño	Limitaciones	Inconsistencias	Aplicabilidad	Precisión de otros aspectos	Efecto neto (RR, OR)	Magnitud del efecto	Calidad	
Variable 1: Duración media de la diarrea									
6 ECR (n = 976)	RCT (4)	-1 ¹	-1 ²	-1	Adecuada	0,8 días; IC del 95%, 0,7 a 0,9 días	-1 ³	+ Muy baja	Importante
Variable 2: Necesidad de rehidratación i.v. durante la estancia en urgencias									
12 ECR (n = 1.691)	RCT (4)	-1 ¹	-1 ²	0	Adecuada	94/927 (10%) con loperamida frente a 16/764 (2%) con placebo; ARI 8,6%; IC del 95%, 6,4-10,9	0	++ Baja	Importante
Variable 3: Diarrea a las 24 h									
6 ECR (n = 976)	RCT (4)	-1 ¹	-1	0	Adecuada	Razón de prevalencia 0,66; IC del 95%, 0,57-0,78	0	++ Baja	Importante

¹La calidad de algunos de los estudios incluidos en la revisión sistemática fue deficiente debido a la falta de asignación de informes y no ocultamiento del cegamiento. Estos factores pueden haber dado lugar a un sesgo a favor de la intervención en comparación con el placebo. ²Los autores de la revisión encontraron heterogeneidad estadística entre los ECA para el resultado de la duración de la diarrea ($p < 0,01$). Los análisis de subgrupos no identificaron la fuente de heterogeneidad. ³Cuando el método de efectos aleatorios se utilizó en un metaanálisis de los ECA que cumplieron los cuatro indicadores de calidad (generación de la secuencia de asignación, ocultamiento de la asignación, ECA doble ciego, y > 90% de los niños asignados al azar al tratamiento), la diferencia del resultado de la duración de la diarrea ya no fue significativa (diferencia media: -0,67 días; IC del 95%, -1,35 a 0,01 días).

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

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

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

Desenlaces de interés:

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

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

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

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

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

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

Pregunta clínica 14 Vitamina A frente a placebo									
Evaluación de la calidad						Resumen de hallazgos			Importancia
Estudios (n)	Diseño	Limitaciones	Inconsistencias	Aplicabilidad	Precisión de otros aspectos	Efecto neto (RR, OR)	Magnitud del efecto	Calidad	
Variable 1: Mortalidad por diarrea									
7 ECR	RCT (4)	-1 ¹	0 ²	-1	Adecuada	RR 0,72 (IC del 95%, 0,57-0,91)	0	++ Baja	Importante
Variable 2: Incidencia de diarrea									
13 ECR	RCT (4)	-1 ¹	-1 ³	-1	Adecuada	RR 0,85 (IC del 95%, 0,82-0,87)	0	+ Muy baja	Importante

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

Tabla 15 Probióticos

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

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

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

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

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

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

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

Conclusión: en los niños hospitalizados, la administración de *Lactobacillus rhamnosus GG* en comparación con placebo tiene el potencial de reducir la incidencia global de la asistencia sanitaria asociada con la diarrea, incluyendo gastroenteritis por rotavirus.

(continúa)

Tabla 15 Probióticos (continuación)

Desenlaces de interés:

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

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

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

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

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

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

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

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

^aAllen SJ, Martinez EG, Gregorio GV, et al. Probiotics for treating acute infectious diarrhea. Cochrane Database Syst Rev. 2010;11:CD003048. ^bGuandalini S. Probiotics for prevention and treatment of diarrhoea. J Clin Gastroenterol. 2011;45(suppl):S149-53.

^cCorrea NBO, Penna FJ, Lima FM, et al. Treatment of acute diarrhoea with *Saccharomyces boulardii* in infants. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2011;53:497-501.

^dChmielewska A, Ruszczyński M, Szajewska H. *Lactobacillus reuteri* strain ATCC 55730 for the treatment of acute infectious diarrhoea in children: a meta-analysis of randomized controlled trials. Padiatria Wspolczesna. 2008;10(1):32-6. ^eSzajewska H, Wanke M, Patro B. Meta-analysis: the effects of *Lactobacillus rhamnosus GG* supplementation for the prevention of healthcare-associated diarrhoea in children. Aliment Pharmacol Ther. 2011;34(9):1079-87.

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

(continúa)

Pregunta clínica 15 Probióticos frente a placebo o ninguna intervención (continuación)									
Evaluación de la calidad						Resumen de hallazgos			Importancia
Estudios (n)	Diseño	Limitaciones	Inconsistencias	Aplicabilidad	Precisión de otros aspectos	Efecto neto (RR, OR)	Magnitud del efecto	Calidad	
Variable 4: Microorganismo único frente a muertos para duración de la diarrea									
29 ECR	0	0	0	0	0	SMD -26,0 (de -37 a -16)		++++ Alta	

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

Tabla 16 Simbióticos

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

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

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

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

Desenlaces de interés:

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

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

Pregunta clínica 16A Simbióticos frente a placebo									
Evaluación de la calidad						Resumen de hallazgos			Importancia
Estudios (n)	Diseño	Limitaciones	Inconsistencias	Aplicabilidad	Precisión de otros aspectos	Efecto neto (RR, OR)	Magnitud del efecto	Calidad	
Variable 1: Duración de la diarrea^a									
1 ECR (n = 111)	RCT (4)	0 ¹	0	-1 ¹	-1 ²	Simbióticos 3 días (IQ 25-75: 24 días) frente a placebo 4 días (IQ 25-75: 4-5 días) p < 0,005	0	++ Baja	Importante
Variable 2: Niños con consistencia normal de heces días 2 y 3 (stool Bristol score ≤ 4)^a									
1 ECR (n = 111)	RCT (4)	0 ¹	0	-1 ¹	-1 ²	Día 2: 21 frente a 2% (p < 0,001) Día 3: 50 frente a 24% (p < 0,001)	0	++ Baja	Importante
Variable 3: Medicaciones adicionales necesarias (Vandenpla)^a									
1 ECR (n = 111)	RCT (4)	0 ¹	0	-1 ¹	-1 ²	Simbióticos 19 frente a 70% con placebo (p < 0,0001)	0	++ Baja	Importante
^a Vandenplas Y. PROBIOTICAL-study group. Randomised clinical trial: the synbiotic food supplement Probiotal vs. placebo for acute gastroenteritis in children. <i>Aliment Pharmacol Ther.</i> 2011;34:862-7. ¹ Niños belgas de 3-186 meses (ámbito ambulatorio). ² Datos de un solo estudio.									

Pregunta clínica 16B Simbióticos frente a placebo									
Evaluación de la calidad						Resumen de hallazgos			Importancia
Estudios (n)	Diseño	Limitaciones	Inconsistencias	Aplicabilidad	Precisión de otros aspectos	Efecto neto (RR, OR)	Magnitud del efecto	Calidad	
Variable 1: Resolución de la diarrea a las 72 h^a									
1 ECR (n = 107)	RCT (4)	0	0	-1 ¹	-1 ²	OR 0,324, IC del 95%, 0,147-0,715; p = 0,005	0	++ Baja	Importante
Variable 2: Duración de la diarrea^a									
1 ECR (n = 107)	RCT (4)	0	0	-1 ¹	-1	90,5 (78,1-102,9) frente a 109,8 (96-123,5) (p < 0,040)	0	++ Baja	Importante
Variable 3: Número de deposiciones (48-72h)^a									
1 ECR (n = 111)	RCT (4)	0	0	-1 ¹	-1	2,4 frente a 3,3 (p = 0,005)	0	++ Baja	Importante
Variable 4: Consistencia de las heces^a									
1 ECR (n = 111)	RCT (4)	0	0	-1 ¹	-1	0,6 frente a 1,3 (p = 0,002)	0	++ Baja	Importante
Variable 5: Medicaciones adicionales necesarias^a									
1 ECR (n = 111)	RCT (4)	0	0	-1 ¹	-1	5,8 frente a 25,5 (p = 0,005)	0	++ Baja	Importante
Variable 6: Pacientes que requieren hospitalización^a									
1 ECR (n = 111)	RCT (4)	0	0	-1 ¹	-1	0 frente a 10,9% (p = 0,014)	0	++ Baja	Importante
Variable 7: Pérdida de al menos un día de trabajo^a									
1 ECR (n = 111)	RCT (4)	0	0	-1 ¹	-1	15,4 frente a 41,8% (p = 0,003)	0	++ Baja	Importante

^aPassariello A, Terrin G, Cecere G, et al. Randomised clinical trial: efficacy of a new synbiotic formulation containing *Lactobacillus paracasei* B21060 plus arabinogalactan and xilooligosaccharides in children with acute diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;35:782-8.

¹Niños italianos de 3-36 meses (ámbito ambulatorio). ²Datos de un solo estudio.

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

(continúa)

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

(continúa)

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

(continúa)

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

(continúa)

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

(continúa)

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

(continúa)

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