



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

IMPACTO DE LA ADMINISTRACIÓN DE LACTOBACILLUS CASEI
VARIEDAD RHAMNOSUS (LIOLACTIL®) COMO COADYUVANTE
EN EL TRATAMIENTO DE LA DIARREA AGUDA INFANTIL
SOBRE LA DURACIÓN DE LA DIARREA, LA TASA DE GASTO FECAL
DIARREICO, LA INCIDENCIA DE VÓMITO
Y LAS NECESIDADES DE REHIDRATACIÓN:
REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

QUE PRESENTA:

DR. MANUEL ENRIQUE GALAZ PANTOJA

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN:
GASTROENTEROLOGÍA PEDIÁTRICA

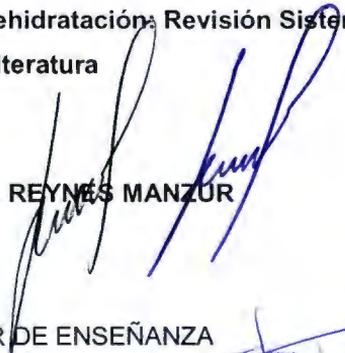


MÉXICO, D.F.

2009

HOJA DE APROBACIÓN

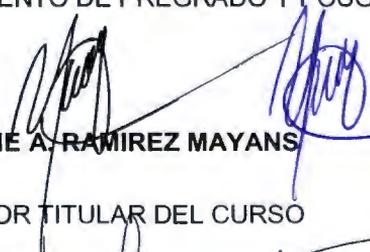
Impacto de la administración de Lactobacillus casei variedad rhamnosus (Liolactil®) como coadyuvante en el tratamiento de la diarrea aguda infantil sobre la duración de la diarrea, la tasa de gasto fecal diarreico, la incidencia de vómito y las necesidades de rehidratación: Revisión Sistemática de la Literatura


DR. JOSE N. REYNÉS MANZUR

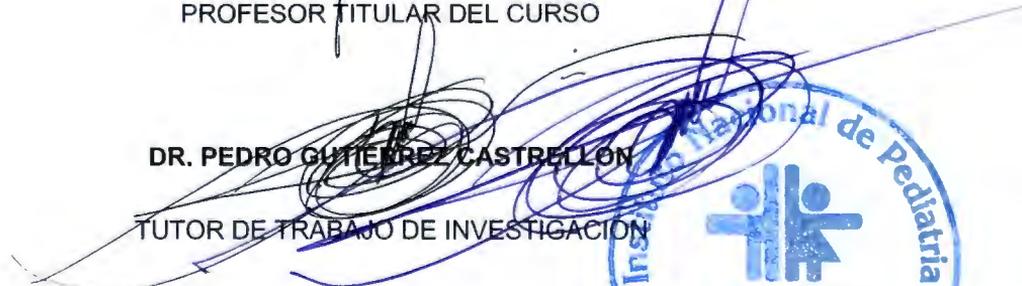
DIRECTOR DE ENSEÑANZA


DRA. MIRELLA VAZQUEZ RIVERA

JEFE DE DEPARTAMENTO DE PREGRADO Y POSGRADO


DR. JAIME A. RAMIREZ MAYANS

PROFESOR TITULAR DEL CURSO


DR. PEDRO GUTIÉRREZ CASTELLÓN

TUTOR DE TRABAJO DE INVESTIGACIÓN



Impacto de la administración de Lactobacillus casei variedad rhamnosus (Liolactil®) como coadyuvante en el tratamiento de la diarrea aguda infantil sobre la duración de la diarrea, la tasa de gasto fecal diarreico, la necesidad de hospitalización por deshidratación, la reducción de los gastos hospitalarios relacionados y los gastos familiares: Revisión Sistemática de la Literatura

RESUMEN

Justificación: La enfermedad diarreica aguda continúa siendo un problema importante de morbi-mortalidad alrededor del mundo, especialmente en países en vías de desarrollo. Si bien la piedra angular del tratamiento de la enfermedad diarreica aguda continúa siendo la terapia de rehidratación oral, su efecto antidiarreico aún es tema de controversia. Evidencias recientes sugieren que la administración de probióticos como coadyuvantes en el tratamiento de la diarrea aguda pueden ser eficaces en la reducción de la duración del cuadro diarreico, de la tasa de gasto fecal y por ende en una mejoría en las condiciones económicas.

Objetivos: El objetivo de esta revisión fue evaluar el beneficio de la administración de probióticos como coadyuvante en el tratamiento de la diarrea aguda infantil sobre la duración de la diarrea, la tasa de gasto fecal diarreico, la necesidad de hospitalización por deshidratación, la reducción de los gastos hospitalarios relacionados y los gastos familiares

Estrategia de búsqueda: Identificación de los ensayos clínicos en MEDLINE, EMBASE, Cochrane, Lilacs, Artemisa, presentaciones en congresos, comunicaciones personales, y búsqueda de la literatura gris

Criterios de selección: Se seleccionaron a través del sistema CONSORT y la clasificación de Jaddad los ensayos clínicos controlados aleatorizados que compararon un agente probiótico específico con placebo o agente no probiótico en gente con diarrea aguda que fuese comprobada o presumiblemente causada por un agente infeccioso. Desde el punto de vista estadístico la información obtenida se sometió a realización de meta-análisis crudo o estratificado, en el caso de que la Chi cuadrada para heterogeneidad o la prueba de Matías Egger demostraran

significancia estadística ($p < 0.05$). En el caso de variables dicotómicas se utilizó el reporte de riesgo relativo (RR), con el modelo inverso de la varianza; En el caso de las variables continuas se utilizó la diferencia estandarizada de los promedios con IC al 95%

Resultados: El uso de probióticos en la diarrea aguda mostró una eficacia clínica estadísticamente significativa al compararse con placebo u otros agentes no probióticos en la duración de la diarrea [SMD -0.37 (95% CI -0.47,-0.26) $p < 0.000$], en la reducción del número de evacuaciones [SMD -0.36 (95% CI -0.53,-0.18) $p < 0.501$], en la reducción de evacuaciones acuosas en el día 2 de tratamiento [RR 0.53 (95% CI 0.43,0.65) $p < 0.023$] en la reducción de días de hospitalización [SMD -0.74 (95% CI -0.91,-0.66) $p < 0.172$] y en la reducción del volumen de las soluciones de rehidratación oral empleadas [SMD -0.35 (95% CI -0.69,-0.02) $p < 0.623$]. No se obtuvieron resultados estadísticamente significativos en la reducción de evacuaciones acuosas en el día 1 de tratamiento [RR 0.93 (95% CI 0.82,1.05) $p < 0.001$] en la reducción de riesgo de vómito [RR 0.91 (95% CI 0.79,1.04) $p < 0.439$] y en la ganancia de peso [SMD -0.06 (95% CI -0.34,-0.22) $p < 0.041$]

Conclusiones: Los resultados de este meta-análisis demuestran la efectividad clínica del uso de los agentes probióticos en la diarrea aguda comparado con placebo u otros agentes no probióticos al reducir en forma estadísticamente significativa la duración y el número de las evacuaciones, los días de hospitalización y las evacuaciones acuosas al segundo día de tratamiento

Palabras claves: Probióticos, diarrea infecciosa aguda, tratamiento.

MARCO TEORICO

La diarrea infecciosa es la causa más frecuente de diarrea alrededor del mundo y es la responsable de mayor número de muertes que el cáncer gastrointestinal, la úlcera péptica o la enfermedad inflamatoria intestinal. A nivel pediátrico es una de las causas más frecuentes de muerte y es la segunda causa de muerte a nivel mundial, produciendo en países en vías de desarrollo casi tres millones de muertes en menores de 5 años. Existe un estimado de 1.8 billones de episodios de diarrea por año y prácticamente todos los episodios agudos se relacionan con agentes infecciosos. Se ha descrito que en algunas partes del mundo, como África, los pre-escolares pueden sufrir hasta siete episodios de diarrea por año, aunque el promedio mundial a nivel infantil es de aproximadamente tres episodios por año.

En los países en vías de desarrollo a pesar de las mejoras en el saneamiento ambiental y el uso de la terapia de rehidratación oral la incidencia de infecciones gastrointestinal permanece muy alta y continua siendo un problema de impacto clínico y epidemiológico produciendo una gran cantidad de muertes y de gastos directos, indirectos y deterioro en la calidad de vida.¹

Etiología de la Diarrea Infecciosa

Existe una gran cantidad de bacterias, virus y parásitos que pueden causar enfermedad diarreica y cada vez se descubren nuevos enteros patógenos (Tabla 1). Desde el punto de vista clínico, estos microorganismos pueden producir diarrea acuosa aguda, la cual se resuelve en 5 a 10 días; disentería o diarrea persistente con o sin datos de mala absorción intestinal y con duración mayor a 14 días. La presentación clínica puede ser útil pero frecuentemente un indicador poco reproducible del patógeno responsable, debido a que cada microorganismo puede producir cualquier tipo de síndrome clínico (Tabla 1).²

Tabla 1. Causas de diarrea infecciosa

Enteropatógeno	Diarrea acuosa aguda	Disenteria	Diarrea persistente
Virus			
Rotavirus	+	-	-
Adenovirus enterico	+	-	-
Calicivirus	+	-	-
Astrovirus	+	-	-
Citomegalovirus	+	+	+
Bacterias			
Vibrio colera	+	-	-
E. coli enterotoxigenica	+	-	-
E. coli enteropatógena	+	-	+
E. coli enteroagregativa	+	-	+
E. coli enteroinvasiva	+	+	-
E. coli enterohemorrágica	+	+	-
Shigella spp	+	+	+
Salmonella spp	+	+	+
Campylobacter spp	+	+	+
Yersinia spp	+	+	+
Clostridium difficile	+	+	+
Mycobacterium tuberculosis	-	+	+
Protozoarios			
Giardia intestinales	+	-	+
Cryptosporidium parvum	+	-	+
Microsporidia	+	-	+
Isopora belli	+	-	+
Cyclospora cayetanensis	+	-	+
Entamoeba histolytica	+	+	+
Balantidium coli	+	+	+
Helminfos			
Strongyloides stercoralis	-	-	+
Schistosoma spp	-	+	+

Extraída de Farthing MJG. Infectious diarrhea. In: Irvine EJ, Hunt RH, eds. Evidence-based gastroenterology. Canada: BC Decker, 2001:323-41

Mecanismos de producción de la enfermedad diarreica

La diarrea infecciosa ocurre como resultado de un incremento en la secreción intestinal de líquidos y electrolitos (principalmente en el intestino delgado) y por una disminución en la absorción de líquidos, electrolitos y algunas veces de nutrientes (pudiendo afectar el intestino delgado o grueso).

Aumento de la secreción intestinal (diarrea secretora)

Los procesos de secreción intestinal pueden ser activados por infecciones con virus o bacterias. Las enterotoxinas secretoras son la principal causa de secreción intestinal aumentada en la diarrea infecciosa. De ellas la toxina del cólera (CT) es el prototipo de enterotoxina y sus mecanismos de acción se han investigado ampliamente. CT produce una hipersecreción con o sin daño micro o macroscópico al enterocito. Otras enterotoxinas secretoras han sido estudiadas y caracterizadas e incluyen la toxina NSP4 del Rotavirus, la toxinas termolábil y termoestable de *E. coli* (LT y ST) (Tabla 2).³ Ahora es evidente que la diarrea secretora puede ser mediada por otros mecanismos de secreción junto con la clásica acción del adenosin monofosfato (AMPc) y de la serotonina (5HT). Así se ha descrito como múltiples factores extracelulares regulan el transporte epitelial de iones, entre los que cabe citar la acción de factores paracrin, inmunológicos, neurales y endocrinológicos. Dado a las múltiples interacciones que existen entre estos sistemas se ha acuñado el termino de sistema super regulador paracrino-inmune-neuroendocrino (PINES). De esta manera se ha concluido que la diarrea secretora puede ser desencadenada por una diversidad de secretagógos entre los que se encuentran las prostaglandinas, la SHT, la sustancia P, y el péptido intestinal vasocactivo (VIP).⁴

Actualmente se sabe que hasta en el 70% de los episodios diarreicos agudos, existe un componente secretor muy importante mediado por la unión de las toxinas a diferentes receptores celulares, lo que trae como consecuencia la activación de las vías de señalización intracelulares dependientes de la adenilato ciclasa de AMPc.⁵⁻¹²

Tabla 2. Enterotoxinas y su mecanismo de producción de diarrea

Enterotoxina	Señal de transducción	Via Accesorias
Toxina colérica	AMPc	ENS, 5-HT
Toxina termolabil de <i>E. coli</i> I (LT-I)	AMPc	ENS
Toxina termolabil de <i>E. coli</i> II (LT-II)	AMPc	¿?
Toxina Salmonella	AMPc	¿?
Toxina Shigella (ShET)	AMPc	¿?
Toxina estable de <i>E. Coli</i> (Sta)	GMPc	ENS
Toxina estable de <i>E. Coli</i> enteroagregativa (EAST-1)	GMPc	¿?
Toxina estable de <i>Yersinia enterocolitica</i> (Y-ST)	GMPc	¿?
Toxina estable de <i>V. cholerae</i> (NAG.ST)	GMPc	¿?
Enterotoxina accesorias de colera	¿?	¿?
Toxina A de <i>Clostridium difficile</i>	Ca ⁺⁺	¿?
Toxina de <i>E. coli</i> enteroinvasiva	¿?	¿?

Extraída de Farthing MJG. Pathophysiology of infective diarrhoea. Eur J Gastroenterol Hepatol 1993;5:796-807.

Disminución de la absorción intestinal

Por lo general este mecanismo se acompaña de daño micro o macroscópico al intestino, pudiendo ser secundario a alteraciones del proceso de transporte epitelial (alteraciones de la absorción de líquidos, electrolitos o nutrientes); presencia de sustancias o nutrientes mal absorbidos en la luz intestinal (diarrea osmótica) o a bloqueo de la reabsorción de agua y sodio por el colon. Este tipo de problemas, asociados a lesión del intestino y colon ocurre en asociación con diversos enteropatógenos y puede ser secundario a daño a las microvellosidades intestinales (infecciones por *E. coli* y *criptosporidium*), respuesta inflamatoria de la mucosa a los patógenos (*Shigella spp*, *Salmonella spp* y *Entamoeba histolytica*) o invasión rápida del epitelio con muerte celular y atrofia de las vellosidades (Rotavirus). Los enteropatógenos invasivos también producen una respuesta inflamatoria aguda dentro de la mucosa, reclutando mediadores proinflamatorios (prostaglandinas y leucotrienos) lo que conduce a un bloqueo en la absorción intestinal y el inicio de un estado prosecretorio.¹³

Abordaje diagnóstico

La mayoría de las infecciones gastrointestinales son de tipo autolimitado en el huésped inmunocompetente, de tal manera que se antojaría que es innecesaria la realización de un diagnóstico específico. Esto es en realidad cierto para la mayoría de las diarreas virales y muchas diarreas bacterianas. El mayor reto para el médico es decidir cuando un episodio de diarrea es infeccioso o secundario a otra causa. Así se ha dicho que cuando existe al menos un factor de riesgo, es necesario efectuar un diagnóstico específico del cuadro diarreico (Tabla 3). De igual manera se ha dicho que todos los pacientes con diarrea persistente o con disentería deben ser sometidos a una evaluación diagnóstica meticulosa.¹⁴

Tabla 3. Factores de riesgo en la diarrea infecciosa

Factor	Grupo de riesgo
Edad	Recién nacidos y menores de 6 meses Adultos en plenitud (> 60 años de edad)
Reducción de las defensas gástricas ácidas	Uso de inhibidores de la secreción ácida gástrica: Adultos en plenitud, Patologías que cursen con hipo o aclorhidria
Inmunodeficiencias	Desnutrición Inmunodeficiencias congénitas Infecciones por VIH Cáncer y uso de quimioterapia Uso de inmunosupresores
Exposición aumentada a enteropatógenos	Diarrea del viajero Vivienda en condiciones de saneamiento ambiental deterioradas
Uso de antibióticos	Uso frecuente de antimicrobianos

Extraída de Farthing MJG. Dehydration and rehydration in children. In: Arnaud MJ, ed. Hydration throughout life. Paris: John Libbey Eurotext, 1998:159–73.

El abordaje diagnóstico recomendado siempre es ir de lo más simple a lo más complejo, de lo menos invasivo a lo más invasivo y de mayor costo-beneficio al menor costo-beneficio.

Dentro de los estudios paraclínicos empleados se encuentran el coproparasitológico y el coprocultivo, los estudios de serodiagnóstico, la imagen abdominal y la endoscopia con toma de biopsia. Se considera que el

coproparasitoscópico y el coprocultivo deben ser la primera línea de estudios paraclínicos, debiéndose examinar tres muestras bajo microscopia de luz en búsqueda de parásitos y posteriormente efectuar cultivos en busca de patógenos bacterianos. En relación con los estudios de serodiagnóstico se considera que son útiles para confirmar o apoyar otras pruebas en un número limitado de infecciones. Así se ha observado la presencia de anticuerpos específicos hasta en el 80 a 90% de los casos de infecciones por amebiasis intestinal, o por *Yersinia enterocolitica*. En relación con los estudios de imagenología se considera que las radiografías simples de abdomen se realizan generalmente en aquellos pacientes gravemente enfermos y que refieren dolor abdominal, con la finalidad de descartar alguna complicación y en cierta medida evaluar la gravedad de la colitis infecciosa. Adicionalmente se ha considerado que el ultrasonido intestinal puede detectar engrosamiento de la pared abdominal, crecimientos ganglionares, neumatosis o complicaciones como el absceso hepático amebiano. Finalmente se acepta que la endoscopia alta con toma de biopsia es útil en pacientes con diarrea persistente o en aquel grupo de pacientes con mala respuesta al tratamiento habitual. En el caso de la endoscopia de colon e íleo se ha considerado que puede ser útil en aquellos pacientes con disentería o diarrea persistente que coexistan con coprocultivos o coproparasitoscópicos negativos.^{15,16}

Abordaje terapeutico basado en la evidencia

Durante los pasados 10 años se han producido una serie de mejoras considerables en el conocimiento de los abordajes terapéuticos para la enfermedad diarreaica infecciosa, los cuales pueden ser divididos en cuatro apartados principales que incluyen terapia de rehidratación, uso de antimicrobianos, uso de probióticos y medicamentos antidiarreicos.

Terapia de rehidratación en la enfermedad diarreica

Un factor que se ha considerado crítico en la reducción en las tasas de mortalidad ocurridas en los últimos años ha sido la adopción diseminada de los programas de rehidratación oral (SRO) como piedra angular del tratamiento y prevención de la deshidratación secundaria a enfermedad diarreica. Por lo tanto la SRO se ha considerado como uno de los avances más importantes del siglo pasado, debido entre otras cosas a su probada efectividad, su facilidad de preparación y utilización y su costo reducido. Las SRO trabajan bajo el principio fisiológico del co-transporte de solutos a través del epitelio gastrointestinal. Los primeros artículos publicados en 1968 y realizados en pacientes con infección por *Vibrio cholerae* demostraron que aunque durante el proceso diarreico se producía una pérdida extraordinaria de agua y electrolitos debido a la hipersecreción a nivel del enterocito, el co-transporte de sodio acoplado a la glucosa permanecía intacto y continuaba estimulando la resorción de agua y electrolitos. Algunos ensayos clínicos posteriores, realizados entre 1970 y 1980 documentaron la eficacia de estas soluciones.

Después de ello y por casi tres décadas, la organización mundial de la salud (OMS) y la Fundación de Naciones Unidas para la Niñez (UNICEF) han recomendado una SRO constituida a base de glucosa y electrolitos para tratar o prevenir la deshidratación secundaria a diarrea de cualquier etiología y en individuos de cualquier edad. La composición de esta solución (Tabla 4), la cual ha probado su eficacia y seguridad alrededor del mundo, se basó en su capacidad para reponer el agua y los electrolitos perdidos en individuos con cólera en quienes las pérdidas de sodio en las evacuaciones rebasaban los 100 a 120 mEq/L. Siete años después de los primeros ensayos clínicos sobre la utilidad de las SRO con 90 mEq/L de sodio, se empezó a reportar una baja aceptación en su utilización por parte de pediatras en países desarrollados, justificándose dicho fenómeno en el temor a que debido a que la mayor parte de los eventos diarreicos en estos países eran secundarios a agentes virales (en su mayoría Rotavirus) o bacterianos no coléricos con pérdidas de sodio en las evacuaciones menores a 80 mEq/L, pudiera existir la posibilidad de casos de hipernatremia.

Tabla 4. Composición de las soluciones de rehidratación oral

Componentes	SRO Estándar (1975)	SROBO (2002)	Glucosa adicionada con Glicina
Glucosa (mmol/L)	111	75	110
Sodio (mEq/L)	90	75	120
Potasio (mEq/L)	20	20	15
Cloro (mEq/L)	80	65	72
Bases (mmol/L)	10	10	15
Glicina (mmol/L)	0	0	110
Osmolaridad (mOsm/L)	311	245	510

Extraída de International Study Group on Reduced-Osmolality ORS Solutions. Multicentre evaluation of reduced-osmolality oral rehydration salts solution. *Lancet* 1995;346:282–5

De hecho estos temores empezaron a ser fundamentados algunos años después por estudios como el de Fayad y colaboradores quienes notaron casos de hipernatremia asociados a la utilización de SRO con 90 mEq/L de sodio en países en vías de desarrollo. En forma paralela a este fenómeno y con la esperanza de identificar SRO con efecto antidiarreico adicional, se inicio la búsqueda a partir de 1975 de SRO capaces de reducir las tasas de gasto fecal, surgiendo soluciones adicionadas con sustratos diferentes a la glucosa para el co-transporte de sodio (SRO con glicina, glutamina, alanina, harina de arroz precocida, almidón), sin que ninguna, a excepción de las SRO basadas en arroz (que demostraron su efectividad en pacientes con cólera), fuera capaz de demostrar diferencias significativas en la reducción del gasto fecal, además de ser de mayor precio y en ocasiones llevar consigo la probabilidad de producir hipernatremia. Retomando el concepto de las concentraciones de sodio a partir de 1989 empezaron a surgir una serie de estudios inicialmente en modelos animales y posteriormente en humanos que empezaron a utilizar SRO con concentraciones reducidas de sodio (Tabla 4), pero que mantenían la relación de sodio y glucosa similar a la SRO tradicionales (Relación 1:1), demostrando inicialmente en estudios básicos de perfusión intestinal una mejor absorción de agua y una absorción neta de sodio similar a la producida por las SRO con 90 mEq/L de sodio. A principios de los 90s empezaron

a publicarse una serie de ensayos clínicos en niños y adultos sobre la utilización de SRO de baja osmolaridad (SROBO) observándose en general menor duración del cuadro diarreico, menor tasa de gasto fecal, menor incidencia de vómitos y menor necesidad de esquemas intravenosos. Los resultados contradictorios del conjunto de investigaciones motivaron la realización en el 2001 de un meta-análisis ensamblado con el objetivo de comparar las SROBO vs. SRO tradicionales con 90 mEq/L de sodio en base a la necesidad de tratamiento intravenoso, tasa de gasto fecal, frecuencia de vomito y episodios de hiponatremia. Se incluyeron en el estudio 15 ensayos clínicos controlados y aleatorizados, realizados en casi 2,400 niños con diarrea aguda. Basados en este meta-análisis y otros datos relevantes la OMS y la UNICEF condujeron a finales del 2001 una reunión para la revisión de todos los estudios publicados sobre la comparación de SROBO vs. SRO tradicionales, estableciéndose al término del mismo que:

1. Las SROBO son más efectivas que las SRO-90 como coadyuvantes en el tratamiento de la diarrea aguda no colérica en niños (menor gasto fecal, menor frecuencia de vómitos y reducción en las necesidades de terapéutica i.v.)
2. Aunque los datos son más limitados parece que las SROBO también seguras y efectivas en niños con cólera.
3. Entre adultos con cólera, los desenlaces clínicos no fueron diferentes entre los grupos, aunque se observo cierto riesgo para la presencia de hiponatremia en los grupos tratados con SROBO.
4. Dadas las ventajas programáticas y logísticas de utilizar una sola SRO con la misma composición, se recomienda que se la SROBO.
5. Es necesario continuar realizando estudios de fase IV (pos-mercadeo) para evaluar cualquiera riesgo de la utilización de SROBO.

A pesar de la información descrita, se han señalado algunas precauciones en la utilización de las SROBO. Así se ha dicho que las SROBO podrían incrementar el

riesgo de hiponatremia, especialmente entre los pacientes con cólera. Adicionalmente se han hipotetizado otras alteraciones electrolíticas asociadas al uso de SROBO, entre las que destaca el déficit crónico de sodio y la hipokalemia.
17-20

Agentes antimicrobianos en la enfermedad diarreica

La terapéutica antimicrobiana para la diarrea infecciosa es controversial. Se considera que aquellos pacientes con etiología viral, con síntomas leves y aquellos en los cuales el tratamiento de sostén genera una mejoría seguramente no requerirán ningún tratamiento antimicrobiano, existen sin embargo algunos tipos de diarrea en los cuales el tratamiento si es recomendado y que incluyen la shigellosis disintérica, el cólera, la enterocolitis pseudomembranosa y la diarrea de tipo parasitaria.²¹⁻²⁷

Existen situaciones en las cuales las indicaciones son menos claras y sin embargo el uso de antimicrobianos pudiera ser recomendado citándose entre ellas las infecciones con vibrios no cólera, las infecciones prolongadas o persistentes por *Yersinia*, las infecciones por *Campylobacter*, *aeromonas* o *plesiomonas* y en el caso de brotes de diarrea por *E. coli* enteropatogénica en cuneros. Igualmente se recomienda iniciar terapéutica antimicrobiana si se trata de pacientes con cáncer, inmunosuprimidos, con anomalías del sistema cardiovascular, prótesis valvulares, cardíacas u ortopédicas, con anemia hemolítica o en niños menores de 6 meses (Tabla 5 y 6).²¹⁻²⁷

Tabla 5. Antimicrobianos para diarrea infecciosa aguda

Organismo	Eficacia	Medicamento de elección
<i>Vibrio cholerae</i>	Probada	Tetraciclina 500mg/dosis or 3 días; Ciprofloxacina 1 gr dosis única
<i>E. coli</i> enterotoxigenica	Probada	Ciprofloxacina 500 mg bd por 3 a 5 días; Norfloxacina 400 mg bd por 3 a 5 días
<i>E. coli</i> enteropatogenica	Posible	Igual que <i>Shigella</i> spp
<i>E. coli</i> enteroinvasiva	Posible	Igual que <i>Shigella</i> spp
<i>E. coli</i> enterohemorrágica	Controversial	
<i>Shigella</i> spp	Probada solo en casos de disenteria	Ciprofloxacina 500 mg bd, por 5 días; Trimetoprim de valor limitado por elevada resistencia
<i>Salmonella</i> spp	Probada en disenteria	Ciprofloxacina 500 mg bd por 10 a 14 días o Cefalosporinas de 3era. Generación por 10 a 14 días
<i>Campylobacter</i> spp	Probada en disenteria o sepsis	Eritromicina 250 a 500 mg bd por 7 días
<i>Yersinia</i> spp	Probada en sepsis	Ciprofloxacina 500 mg bd por 7 a 10 días
<i>Clostridium difficile</i>	Probada	Metronidazole 400 mg tds por 7 a 10 días
<i>Criptosporidium parvum</i>	Probada	Metronidazole 750 mg tds por 5 días
<i>Isopora belli</i>	Probada	Metronidazole 750 mg tds por 5 días
<i>Cyclospora cayetanensis</i>	Probada	Metronidazole 750 mg tds por 5 días
<i>Entamoeba histolytica</i>	Probada	Metronidazole 750 mg tds por 5 días

Elaborada por Gutiérrez Castrellón y cols, (ref. 21-27)

Tabla 6. Antimicrobianos para la diarrea persistente

Organismo	Medicamento de elección
Giardia intestinales	Metronidazole 400 mg tds por 7 a 10 días
Cryptosporidium parvum	Paromomicina 500 mg ds
Cyclospora cayetanensis	Trimetoprim 500 mg bd por 7 días
Isopora belli	Trimetoprim 500 mf bd por 10 días
Microsporidia	Albendazole 400 mg bd 14 a 28 días
Encefalitozon intestinalis	Albendazole 400 mg bd 14 a 28 días
Enterocytozon bieneusi	Metronidazole 400 mg tds por 7 a 10 días
Entamoeba histolytica	Metronidazole 400 mg tds por 7 a 10 días
Balantidium coli	Metronidazole 400 mg tds por 7 a 10 días
Strongyloides stercoralis	Albendazole 400 mg od por 3 días
Schistosoma spp	Praziquantel 40 mg/Kg/día
S mansoni, S japonicum	Praziquantel 40 mg/Kg/día

Elaborada por Gutiérrez Castellón P y cols, (ref. 21-27)

Medicamentos antidiarreicos

Existen dos clases de medicamentos antidiarreicos utilizados para reducir la frecuencia y volumen de las evacuaciones, clasificados como agentes antimotilidad y agentes antisecretores.

En relación con los agentes antimotilidad los más comúnmente empleados son la loperamida y el difenoxilato con atropina. Estos medicamentos actúan aumentando el tiempo total de tránsito intestinal con lo que en teoría mejoran la reabsorción de agua y electrolitos. El análisis reciente de la evidencia ha demostrado que en realidad poseen un efecto muy limitado sobre la reducción de las pérdidas fecales y su contribución a la mejoría clínica real es muy limitado. En el caso de la loperamida, esta ha sido analizada en diversos ensayos clínicos controlados, concluyéndose que no posee un efecto significativo al compararse con placebo. Estos medicamentos no se recomiendan en menores de 18 años

debido al potencial de producir efectos adversos relacionados importantes sobre el sistema nervioso central y posible depresión respiratoria.²⁸⁻³²

En relación con los medicamentos antidiarreicos con propiedades antisecretoras, desde hace varios años se ha buscado el agente antisecretor ideal, es decir un medicamento que inhiba directamente el proceso secretor dentro del enterocito, por lo que durante algún tiempo los esfuerzos se concentraron en los procesos de señalización intracelulares, en los que estaba involucrado el calcio y la calmodulina. Dichas investigaciones llevaron al desarrollo del maleato de Zaldaride, un inhibidor de la calmodulina, el cual se evaluó en ensayos de fase I y II, abandonándose debido a que no demostró beneficios adicionales en comparación con otros antidiarreicos.³³⁻³⁶

Desde hace ya poco más de 10 años se ha puesto una gran atención sobre la acción de la mayor parte de las toxinas virales y bacterianas sobre la activación de las encefalinasas intestinales y la conversión acelerada de ATP hacia AMPc con la consecuente activación del proceso de secreción enterocitaria. Estas investigaciones han llevado al desarrollo de un inhibidor de la encefalinasa intestinal, conocido bajo el nombre de racecadotril, el cual tiene una actividad proabsortiva, al favorecer un bloqueo de los procesos de secreción de líquidos y electrolitos a nivel enterocitario. La diversidad de ensayos clínicos, realizados en niños y adultos lo han situado como un medicamento altamente efectivo para reducir el volumen de las evacuaciones y la frecuencia de las mismas, pudiendo utilizarse en forma segura en niños y adultos y sin que cause constipación intestinal de rebote, problema muy frecuente con la mayor parte de los medicamentos antidiarreicos previamente estudiados.³⁷⁻⁴¹

Uso de Probióticos en la Diarrea Infecciosa

En 1985, Gorbach identificó un lactobacilo como resultado de la búsqueda de bacterias en la leche fermentada capaces de beneficiar la salud del ser humano. Este lactobacilo, resistente al pH ácido y a la bilis, adherente al epitelio intestinal y con características de crecimiento necesarias para el desarrollo comercial fue identificado como *Lactobacillus GG*, uno de los diferentes organismos no patógenos utilizados en la actualidad para mejorar el balance de la microflora intestinal bajo el nombre de probióticos. A partir de su descubrimiento múltiples candidatos se han desarrollado, permaneciendo *Lactobacillus GG* como el más comúnmente utilizado en los diferentes ensayos clínicos, demostrando reducción en la duración del cuadro diarreico y en la duración de los episodios. Los probióticos han sido definidos como preparaciones o componentes de células microbianas que tienen un efecto benéfico en la salud o en el estado de bienestar del huésped. La fermentación de los alimentos para mejorar su sabor y su valor nutricional es una práctica ancestral ampliamente difundida. Es bien conocido que los probióticos son las bacterias ácido lácticas y las levaduras de *Saccharomyces*, la taxonomía de las bacterias ácido lácticas se realiza tradicionalmente en base a sus características fenotípicas, las técnicas moleculares recientes han mostrado que esto no es confiable, y se ha recomendado una nueva taxonomía polifásica utilizando tanto las técnicas fenotípicas como moleculares. Aún las cepas de probióticos estrechamente relacionadas, pueden tener diferentes efectos clínicos y expertos consultados de la Organización Mundial de Agricultura y Alimentación (FAO), y la OMS enfatizan que los efectos observados por una cepa específica no pueden ser atribuidos a otras cepas, esto implica que se necesita una identificación confiable de las cepas de estos organismos para los estudios clínicos. La razón del uso de los probióticos en la diarrea infecciosa es que ellos actúan en contra de patógenos entéricos compitiendo por los nutrientes disponibles y por los sitios de fijación, haciendo ácidos los contenidos intestinales, y produciendo e incrementando una variedad de respuestas químicas e inmunológicas específicas o no específicas. Ningún efecto adverso importante de

los probióticos se ha reportado en gente sana, pero han sido reportadas algunas infecciones en pacientes con alteración de su sistema inmune.⁴²⁻⁴⁵

Hasta el 2002, se habían publicado 2 revisiones sistemáticas sobre la utilidad del uso de probióticos en diarrea aguda infecciosa. En el estudio del 2001 de Sjaszewzka y cols. se incluyeron solo ensayos clínicos controlados con placebo a doble ciego, aleatorizados, con diarrea aguda de 3 días o más de duración y en niños. Se utilizó una valoración para analizar la calidad metodológica, Se analizaron los efectos de todos los probióticos y de cepas individuales. La duración de la diarrea de 3 o más días se redujo en un 40% comparada con el grupo placebo (95% de intervalo de confianza (IC) 0.28 a 0.57 modelo de efecto aleatorizado, estos estudios incluyeron 8, 731 niños) y los probióticos redujeron la duración de la diarrea, en 18.2 hr (95% CI 9.5 a 26.9 hr, modelo de efecto aleatorizado, los estudios incluyeron 8, 773 niños) La heterogenicidad estadística significativa en estos resultados se resolvió cuando se excluyó un estudio que utilizó una mezcla de 3 microorganismos probióticos. Se identificó que el *Lactobacillus GG* fué particularmente efectivo en la diarrea por rotavirus.⁴⁶

En el 2002 Van Niet publica el segundo meta-análisis el cual fue restringido a estudios aleatorizados y ciegos de varias cepas de lactobacilos en niños, los niños que habían recibido antibióticos recientemente fueron excluidos Los probióticos redujeron la duración de la diarrea en 0.7 días (95% de IC 0.3 a 1.2 días, 7 estudios incluidos, 675 niños) y la frecuencia de diarrea en el día 2 en 1.6 (95% IC 0.7 –2.6 3 estudios incluidos 122 niños) la heterogenicidad entre los estudios evitó el análisis de los efectos en cepas individuales de lactobacilos.⁴⁷

Finalmente en febrero del 2004, Allen, SJ actualizaron un meta-análisis en la librería Cochrane sobre la eficacia de los probióticos para el tratamiento de la diarrea. Se revisaron los estudios registrados por el grupo de enfermedades infecciosas de Cochrane (Diciembre del 2002), los registros de estudios controlados de Cochrane (Volumen 4, 2002 de la librería de Cochrane) el MEDLINE (1966-2002) EMBASE (1988-2002) y la lista de referencias de los estudios y revisiones sobre el tema. También se contacto organizaciones y

trabajos individuales sobre el tema y compañías farmacéuticas que manufacturan agentes probióticos. Se seleccionaron estudios controlados aleatorizados que compararon un agente probiótico específico con placebo o agente no probiótico en gente con diarrea aguda que sea comprobada o presumiblemente causada por un agente infeccioso. Se identificaron 23 estudios que llenaron los criterios de inclusión con un total de 1917 participantes, demostrándose que los probióticos redujeron el riesgo de diarrea a 3 días (riesgo relativo 0.66, 95% de intervalo de confianza, 0.55-0.77, modelo de efectos aleatorizados, 15 estudios) y el promedio de duración de la misma en 30.48 hr (95% de intervalo de confianza 18.51- a 42.46 hr, modelo de efectos aleatorizados, 12 estudios), concluyéndose que los probióticos parecen ser útiles como terapia adjunta a la rehidratación en el tratamiento de la diarrea infecciosa aguda en niños y adultos, puntualizándose sin embargo que se necesitan más estudios de investigación sobre el uso de regímenes probióticos particulares, en grupos de pacientes específicos.⁴⁸

OBJETIVOS

1.-Evaluar la evidencia científica disponible en forma sistematizada para conocer si la administración de probióticos como terapia coadyudante en la diarrea aguda infecciosa tiene un efecto benéfico en la reducción de la duración de la diarrea , la tasa de gasto fecal diarreico, la necesidad de hospitalización por deshidratación y los gastos hospitalarios relacionados y los gastos familiares

2.- Estructurar un meta-análisis con la evidencia obtenida y realizar análisis estratificado en caso de identificar potenciales fuentes de heterogeneidad

CRITERIOS PARA INCLUIR LOS ESTUDIOS EN LA REVISIÓN

Tipo de estudios

Se incluyeron en la revisión todos los ensayos clínicos controlados, aleatorizados o casi aleatorizados, que compararon el uso de algún probiótico o grupos de probióticos contra placebo o algún agente no probiótico.

Tipo de pacientes:

Se incluyeron todos los estudios realizados en niños o adultos con diarrea aguda de tipo infecciosa

Tipo de intervenciones

Se incluyeron todos los probiótico o preparaciones con probióticos que fueron comparados contra placebo o algún agente no probiótico en el tratamiento de la diarrea aguda.

Tipos de desenlaces considerados

Se incluyeron en el estudio todos los ensayos que reportaron cuando menos uno de los siguientes indicadores clínicos:

Duración de la diarrea

Gasto fecal

Hospitalización por deshidratación

Gastos hospitalarios relacionados

Gastos familiares

Estrategia de búsqueda para la identificación de los estudios

Se efectuó una búsqueda exhaustiva de la literatura en MEDLINE, PubMed, EMBASE, DARE, Bandolier, Ovid, Science Direct, Ebsco, Lilacs y Artemisa. Se utilizó la estrategia de búsqueda altamente sensible para la identificación de ensayos clínicos controlados descrita por Karen S Robinson y Kay Dickersin en 2002

Adicionalmente se estableció comunicación telefónica o electrónica con los principales autores de esta línea de investigación con la finalidad de identificar fuentes de literatura gris relacionadas con el tema, incluyendo presentaciones en congresos, tesis, investigaciones en curso o productos de las investigaciones que no hayan sido publicados por conflictos de intereses con las casas editoriales

Cuadro 1.-Estrategia sensible de búsqueda para ensayos clínicos

Randomized controlled trial (pt) OR controlled clinical trial (pt)OR Clinical trial (pt) or Random(ti) OR placebo (ti) OR Blind (ti) OR Blinding(ti) OR trial (ti) OR outcome(ti) OR randomized controlled trials (mh) OR random allocation (mh) OR double blind method (mh) OR placebos (mh) OR outcome assessment (mh) OR follow up studies (mh) or comparative studies (mh) OR Prospective studies (mh)

Métodos de la revisión

Los formatos de recolección de datos se estructuraron y se completaron por los revisores principales (Dr Pedro Gutiérrez Castellón, Dra Ericka Montijo Barrios y Dr Manuel E. Galaz Pantoja). En caso de dudas o inconsistencias la decisión del último revisor fué inapelable.

Clasificación metodológica de los estudios incluidos

La calidad de los ensayos se clasifico en base al sesgo de atrición (incapacidad para continuar el seguimiento) de detección (cegado de las medidas de desenlace) y de desempeño (cegamiento de intervención).

Se efectuó evaluación de la calidad de las publicaciones a través del sistema de puntuación descrito por Jadad de acuerdo a lo adecuado de la asignación de la maniobra así como utilizando los estatutos de CONSORT

Análisis estadístico de la información

La información obtenida se extrajo a través de un formato de recolección de datos estructurado para los fines del proyecto y captada para su análisis en STATA 9.0 para Windows. Desde el punto de vista estadístico la información obtenida y clasificada según la calidad de los artículos se sometio a realización de meta-análisis cruda y estratificada de acuerdo a la heterogeneidad medida por Chi

cuadrada para heterogeneidad. En caso de variables dicotómicas se utilizó reporte de RR con el modelo de inverso de la varianza para ajuste por heterogeneidad. Para el caso de variables continuas se utilizaron las diferencias de promedios con IC 95%. Al término del meta-análisis crudo se efectuó meta regresión y análisis de heterogeneidad con gráfico de túnel (tunnel-plot) para identificar posibles fuentes de heterogeneidad y posibles sesgos de publicación. En caso de que los valores de p fueran significativos (<0.05) se realizó meta-análisis estratificado

Potenciales conflictos de interés

Los autores de la presente revisión manifiestan que no recibieron apoyo económico ni de otro tipo por parte de las compañías productoras de medicamentos para la realización de este trabajo

RESULTADOS

El uso de probióticos en la diarrea aguda mostró una eficacia clínica estadísticamente significativa al compararse con placebo u otros agentes no probióticos en la duración de la diarrea [SMD -0.37 (95% CI -0.47,-0.26) p 0.000], en la reducción del número de evacuaciones [SMD -0.36 (95% CI -0.53,-0.18) p 0.501], en la reducción de evacuaciones acuosas en el día 2 de tratamiento [RR 0.53 (95% CI 0.43,0.65) p 0.023] en la reducción de días de hospitalización [SMD -0.74 (95% CI -0.91,-0.66) p 0.172] y en la reducción del volumen de las soluciones de rehidratación oral empleadas [SMD -0.35 (95% CI -0.69,-0.02) p 0.623]. (figuras 1,2,4,5,7). No se obtuvieron resultados estadísticamente significativos en la reducción de evacuaciones acuosas en el día 1 de tratamiento [RR 0.93 (95% CI 0.82,1.05) p 0.001] en la reducción de riesgo de vómito [RR 0.91 (95% CI 0.79,1.04) p 0.439] y en la ganancia de peso [SMD -0.06 (95% CI -0.34,-0.22) p 0.041] (figuras 3,6,8)

Tabla 7.-Estudios incluidos en el meta-análisis

Autor	País	Año	Pacientes		Edad	
			Lactobacilos (No)	Control (No)	Lactobacilos (Meses)	Control (Meses)
Isolauri	Finlandia	1991	47	24	14.13 ± 7.25	16.9 ± 1.3
Pierce	Canada	1972	53	41	7.4 ± 5.1	7 ± 4.5
Raza	Paquistán	1995	19	17	11.5 ± 6.8	14.4 ± 7
Thomas	USA	2001	133	134	686.4 ± 261	652.8 ± 208.8
Oberhelman	Perú	1999	99	105	14.76	13.9
Guandalini	USA	2000	147	140	12.5 ± 8	12.1 ± 8.6
Shornikova	Finlandia	1997	41	25	16.4 ± 7.6	16.4 ± 7.6
Agarwal	India	2001	52	0		
Agarwal	India	2001	58	0		
Szajewska	Polonia	2001	45	36	11.6 ± 8.7	9.9 ± 8.1
Rosenfeldt	Dinamarca	2002	30	39	18.5 ± 4.4	16.7 ± 13
Rosenfeldt	Dinamarca	2002	24	19	22.5 ± 6.7	21.1 ± 8.3
Guarino	Italia	1997	52	48	19.2 ± 33.8	18.5 ± 33.8
Isolauri	Finlandia	1994	21	21	13.6 ± 4.4	14.4 ± 5.1
Vanderhoof	USA	1999	93	95	47	48
Simakarchorn	Tailandia	2000	37	36	11.0 ± 0.9	10.1 ± 4.4
Shornikova	Finlandia	1997	19	21	16.8 ± 8.1	16.3 ± 9.5
Majamaa	Finlandia	1995	49	0	19.1 ± 9.1	
Mastretta	Italia	2002	114	106	10	10
Agarwal	India	2003	24	15		
Agarwal	India	2003	23	09		
Kalliomaki	Finlandia	2001	64	68		
Pirkka	Finlandia	2003	27	08	5.5	5.5
Rosenfeldt	Dinamarca	2004	41	41		

Tabla 8.- Estudios incluidos para evaluar el efecto de lactobacilos en el número y frecuencia de las evacuaciones

Autor	País	Año	Tipo de lactobacilo	Número de evacuaciones (X±ds)		Frecuencia de vómito (X±ds)	
				Lactobacilos	Control	Lactobacilos	Control
Isolauri	Finlandia	1991	LGG				
Pierce	Canada	1972	LGG				
Raza	Paquistán	1995	LGG				
Thomas	USA	2001	LGG	0.9 ± 0.2	1.0 ± 0.3		
Oberhelman	Perú	1999	LGG				
Guandalini	USA	2000	LGG			166	87
Shornikova	Finlandia	1997	L. Reuteri			44	30
Agarwal	India	2001	L. Casei				
Agarwal	India	2001	L. Casei				
Szajewska	Polonia	2001	LGG				
Rosenfeldt	Dinamarca	2002	LGG				
Rosenfeldt	Dinamarca	2002	LGG	3.0 ± 0.9	3.5 ± 2.5		
Guarino	Italia	1997	LGG				
Isolauri	Finlandia	1994	LGG				
Vanderhoof	USA	1999	LGG				
Simakarchorn	Tailandia	2000	LGG	8.5 ± 3.2	9.0 ± 3.5		
Shornikova	Finlandia	1997	L. Reuteri				
Majamaa	Finlandia	1995	LGG				
Mastretta	Italia	2002	LGG				
Agarwal	India	2003	LGG				
Agarwal	India	2003	LGG				
Kalliomaki	Finlandia	2001	LGG				
Pirkka	Finlandia	2003	LGG				
Rosenfeldt	Dinamarca	2004	L. Reuteri				

Tabla 9.- Estudios incluidos para evaluar la duración de la diarrea y los días de hospitalización

Autor	País	Año	Tipo de lactobacilo	Duración de la diarrea (X±ds)		Días de hospitalización (X±ds)	
				Lactobacilo s	Control	Lactobacilo s	Control
Isolauri	Finlandia	1991	LGG	1.4 ± 0.8	2.4 ± 1.1	3.2 ± 1.2	-3.6 ± 1.4
Pierce	Canada	1972	LGG	8.0 ± 7.4	6.2 ± 4.9		
Raza	Paquistán	1995	LGG				
Thomas	USA	2001	LGG				
Oberhelman	Perú	1999	LGG	2.8 ± 1.92	2.11 ± 2.13		
Guandalini	USA	2000	LGG	2.43 ± 1.11	2.99 ± 1.49	3.28 ± 0.92	4.2 ± 0.89
Shornikova	Finlandia	1997	L. Reuteri	1.5 ± 1.1	2.5 ± 1.5		
Agarwal	India	2001	L. Casei				
Agarwal	India	2001	L. Casei	2.5 ± 1.5			
Szajewska	Polonia	2001	LGG	6.3 ± 1.3	6.5 ± 2.6		
Rosenfeldt	Dinamarca	2002	LGG	3.39 ± 1.55	4.21 ± 1.98	1.6 ± 1.0	2.7 ± 2.0
Rosenfeldt	Dinamarca	2002	LGG	3.16 ± 1.65	4.82 ± 3.54		
Guarino	Italia	1997	LGG	3	6		
Isolauri	Finlandia	1994	LGG	1.5 ± 0.7	2.3 ± 0.8		
Vanderhoof	USA	1999	LGG	4.7	5.88		
Simakarchorn	Tailandia	2000	LGG	1.80 ± 1.07	2.37 ± 1.51		
Shornikova	Finlandia	1997	L. Reuteri	1.7 ± 1.6	2.9 ± 2.3		
Majamaa	Finlandia	1995	LGG	1.8 ±	0.8		
Mastretta	Italia	2002	LGG			5.33	\$.10 ¹
Agarwal	India	2003	LGG				
Agarwal	India	2003	LGG				
Kalliomaki	Finlandia	2001	LGG				
Pirkka	Finlandia	2003	LGG				
Rosenfeldt	Dinamarca	2004	L. Reuteri				

Tabla 10.- Estudios incluidos para evaluar la continuidad de diarrea acuosa en los días 1 y 2 de tratamiento

Autor	País	Año	Tipo de lactobacilo	Diarrea acuosa Día 1 (No)		Diarrea acuosa Día 2 (No)	
				Lactobacilos	Control	Lactobacilos	Control
Isolauri	Finlandia	1991	LGG	58	23	30	19
Pierce	Canada	1972	LGG				
Raza	Paquistán	1995	LGG				
Thomas	USA	2001	LGG				
Oberhelman	Perú	1999	LGG				
Guandalini	USA	2000	LGG				
Shornikova	Finlandia	1997	L. Reuteri				
Agarwal	India	2001	L. Casei				
Agarwal	India	2001	L. Casei				
Szajewska	Polonia	2001	LGG				
Rosenfeldt	Dinamarca	2002	LGG				
Rosenfeldt	Dinamarca	2002	LGG				
Guarino	Italia	1997	LGG				
Isolauri	Finlandia	1994	LGG	42	21	26	18
Vanderhoof	USA	1999	LGG				
Simakarchorn	Tailandia	2000	LGG	12			
Shornikova	Finlandia	1997	L. Reuteri	33	12	10	17
Majamaa	Finlandia	1995	LGG	34	40	9	
Mastretta	Italia	2002	LGG				
Agarwal	India	2003	LGG				
Agarwal	India	2003	LGG				
Kalliomaki	Finlandia	2001	LGG				
Pirkka	Finlandia	2003	LGG				
Rosenfeldt	Dinamarca	2004	L. Reuteri				

Fig. 1 Uso de probiótico y Duración de la Diarrea

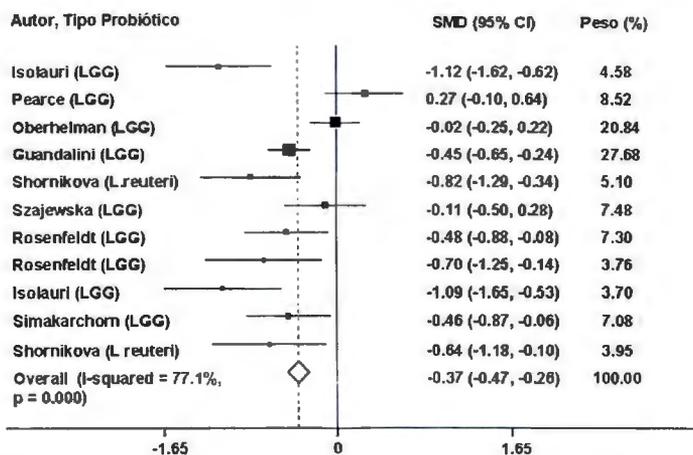


Fig. 2 Uso de probiótico y Reducción del Número de Evacuaciones

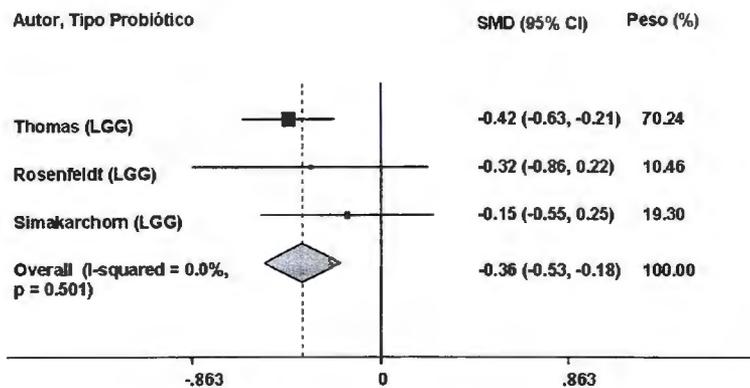


Fig. 3 Uso de probiótico y Reducción de Evacuaciones Acuosas (día 1)

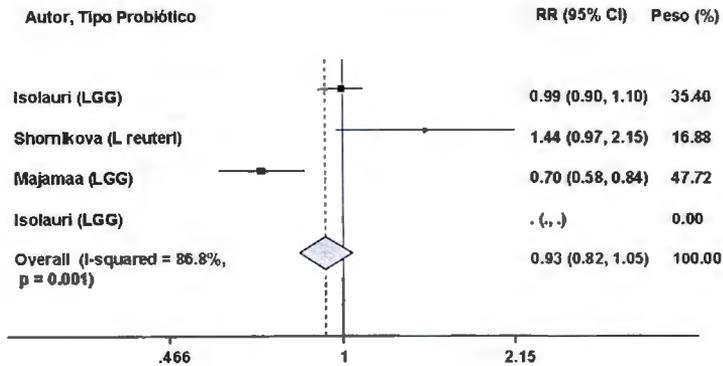


Fig. 4 Uso de probiótico y Reducción de Evacuaciones Acuosas (día 2)

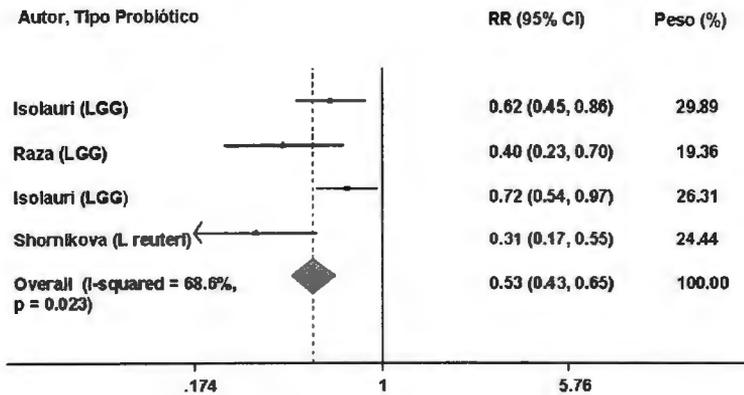


Fig. 5 Uso de probiotico y Hospitalización (días)

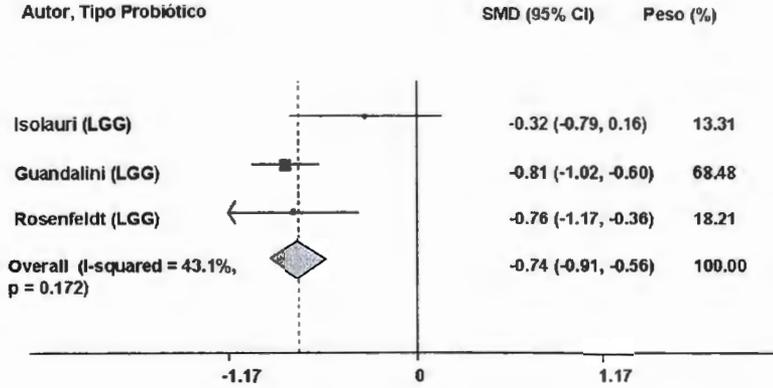


Fig. 6 Uso de probiotico y Reducción del Riesgo de Vómito

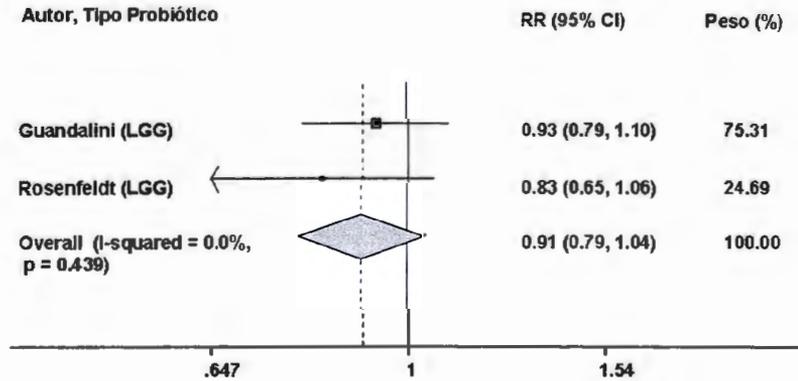


Fig. 7 Uso de probiótico y Reducción del volumen de Soluciones de Rehidratación Oral Empleadas

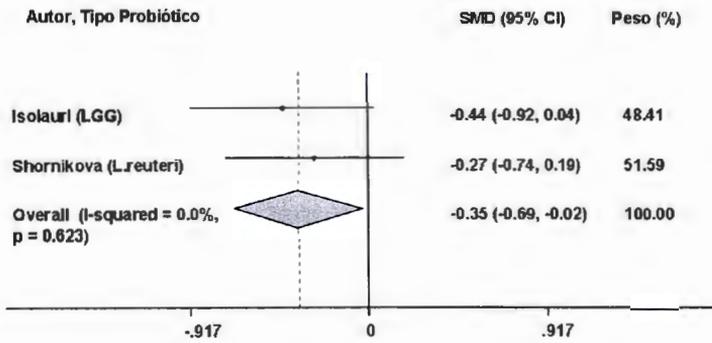
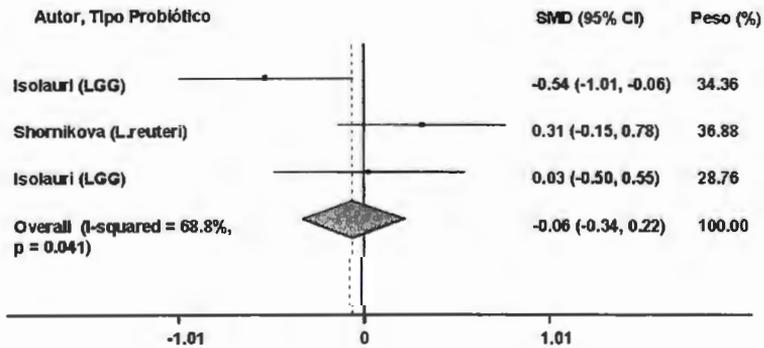


Fig. 8 Uso de probiótico y Ganancia de Peso (Kg)



DISCUSION Y CONCLUSIONES

Recomendaciones basadas en la evidencia

Los resultados de este meta-análisis demuestran la efectividad clínica del uso de los agentes probióticos en la diarrea aguda comparado con placebo u otros agentes no probióticos al reducir en forma estadísticamente significativa la duración y el número de las evacuaciones , los días de hospitalización y las evacuaciones acuosas al segundo día de tratamiento lo cual coincide con los meta-análisis previamente publicados por Sjasewzka 2001, Van Niet 2002 y Allen 2004. También tiene un efecto clínico estadísticamente significativo en la reducción del volumen de soluciones de rehidratación oral empleado.

Se observa una tendencia a disminuir el riesgo de vómito, aunque en el análisis estadístico no obtuvimos una diferencia con el placebo, requiriendo de nuevos estudios para mejor análisis de esta variable de desenlace.

Una dificultad en el momento del análisis de los datos es la heterogeneidad de las variables de desenlace que hace necesario la realización de nuevos estudios donde se homogenicen dichas variables y se permita evaluar cepas individuales de probióticos

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Wheeler JG, Sethi D, Cowden JM, et al. Study of infectious intestinal disease in England: rates in the community, presenting to general practice, and reported to national surveillance. *BMJ* 1999;318:1046–305.
2. Farthing MJG. Infectious diarrhea. In: Irvine EJ, Hunt RH, eds. Evidence-based gastroenterology. Canada: BC Decker, 2001:323–41.
3. Farthing MJG. Pathophysiology of infective diarrhoea. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1993;5:796–807.
4. Cassuto J, Jodal M, Tuttle R, et al. 5-Hydroxytryptamine and cholera secretion. Physiological and pharmacological studies in cats and rats. *Scand J Gastroenterol* 1982;17:695–703
5. Cassuto J, Fahrenburg J, Jodal M, et al. Release of vasoactive intestinal polypeptide from the cat of the small intestine exposed to cholera toxin. *Gut* 1981;22:958–63.
6. Beubler E, Horina G. 5-HT₂ and 5-HT₃ receptor subtypes mediate cholera toxin-induced intestinal fluid secretion in the rat. *Gastroenterology* 1990;99:83–9.
7. Turvill JL, Farthing MJG. Effect of granisetron on cholera toxin-induced enteric secretion. *Lancet* 1997;349:1293
8. Turvill JL, Connor P, Farthing MJG. Neurokinin 1 and 2 receptors mediate cholera toxin secretion in rat jejunum. *Gastroenterology* 2000;119:1037–44.
9. Banks MR, Casburn-Jones AC, Farthing MJG. Cholera toxin (CT) Escherichia coli heat labile toxin (LT) and heat stable toxin (STa) have an indirect effect on distal intestinal fluid transport in the rat small intestine. *Gut* 2002;50(suppl II):A69.
10. Nocerino A, Iafusco M, Guandalini S. Cholera toxin-induced small intestinal secretion has a secretory effect on the colon of the rat. *Gastroenterology* 1995;108:34.
11. Turvill JL, Mourad FH, Farthing MJG. Crucial role for 5-HT in cholera toxin but not Escherichia coli heat-labile enterotoxin-intestinal secretion in rats. *Gastroenterology* 1998;115:883–90.

12. Lundgren O, Pergrin AT, Person K, et al. Role of the enteric nervous system in the fluid and electrolyte secretion of rotavirus diarrhea. *Science* 200, 287:491–5
13. Farthing MJG. Acute diarrhoea: pathophysiology. In: Gracey M, Walker-Smith JA, eds. *Diarrhoeal disease*. Philadelphia, PA: Vevey/Lippincott-Raven Publishers, 1997;38:55–71
14. Farthing MJG. Dehydration and rehydration in children. In: Arnaud MJ, ed. *Hydration throughout life*. Paris: John Libbey Eurotext, 1998:159–73.
15. Nostrant TT, Kumar NB, Appelman HD. Histopathology differentiates acute self-limited colitis from ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1987;92:318–28.
16. Allison MC, Hamilton-Dutoit SJ, Dhillon AP, et al. The value of rectal biopsy in distinguishing self-limiting colitis from early inflammatory bowel disease. *QJM* 1987;65:985–95
17. International Study Group on Reduced-Osmolality ORS Solutions. Multicentre evaluation of reduced-osmolality oral rehydration salts solution. *Lancet* 1995;346:282–5
18. Thillainayagam AV, Hunt JB, Farthing MJG. Enhancing clinical efficacy of oral rehydration therapy: is low osmolality the key? *Gastroenterology* 1998;114:197–210.
19. Gore SM, Fontaine O, Pierce NF. Impact of rice-based oral rehydration solution on stool output and duration of diarrhoea: meta-analysis of 13 clinical trials. *BMJ* 1992;304:287–91
20. Ramakrishna BS, Venkataraman S, Srinivasan P, et al. Amylase resistant starch plus oral rehydration solution for cholera. *N Engl J Med* 2000;342:308–13.
21. Ericsson CD, Johnson PC, DuPont HL, et al. Ciprofloxacin or trimethoprim-sulfamethoxazole as initial therapy for traveler's diarrhea. A placebo-controlled randomized trial. *Ann Intern Med* 1987;106:216–20.
22. Mattila L, Peltola H, Siitonen A, et al. Short-term treatment of traveler's diarrhea with norfloxacin: a double-blind, placebo-controlled study during two sessions. *Clin Infect Dis* 1993;17:779–82

23. Salam I, Katelaris P, Leigh-Smith S, et al. A randomised placebo-controlled trial of single dose ciprofloxacin in treatment of travellers' diarrhoea. *Lancet* 1994;344:1537–9
24. DuPont HL, Jiang Z-D, Ericsson CD, et al. Rifaximin versus ciprofloxacin for the treatment of traveler's diarrhea: A randomised, double-blind clinical trial. *Clin Infect Dis* 2001;33:1807–15
25. Dutta D, Bhattacharya SK, Bhattacharya MK, et al. Efficacy of norfloxacin and doxycycline for treatment of *Vibrio cholerae* 0139 infection. *J Antimicrob Chemother* 1996;37:575–81
26. Khan WA, Bennish ML, Seas C, et al. Randomised controlled comparison of single-dose ciprofloxacin and doxycycline for cholera caused by *Vibrio cholerae* 01 or 0139. *Lancet* 1996;348:296–300
27. Usubutun S, Agalar C, Diri C, et al. Single dose ciprofloxacin in cholera. *Rue J Emerg Med* 1997;4:145–9
28. Bowie MD, Hill ID, Mann MD. Loperamide for treatment of acute diarrhoea in infants and young children. A double-blind placebo-controlled trial. *S Afr med J* 1995;85:885–7
29. Kaplan MA, Prior MJ, McKonly KI, et al. A multicentre randomised controlled trial of a liquid loperamide product versus placebo in the treatment of acute diarrhoea in children. *Clin Pediatr* 1999;38:579–91
30. Ericsson CD, Nicholls-Vasquez I, DuPont HL, et al. Optimal dosing of trimethoprim-sulfamethoxazole when used with loperamide to treat traveler's diarrhoea. *Antimicrob Agents Chemother* 1992;36:2821–4
31. Murphy GS, Bodhidatta L, Echeverria P, et al. Ciprofloxacin and loperamide in the treatment of bacillary dysentery. *Ann Intern Med* 1993;118:582–6.
32. Taylor DN, Sanchez JL, Candler W, et al. Treatment of traveler's diarrhoea: ciprofloxacin plus loperamide compared with ciprofloxacin alone. A placebo randomized control trial. *Ann Intern Med* 1991;114:731–9
33. Powell DW, Field M. Pharmacological approaches to treatment of secretory diarrhoea. In: Field M, Fordtran JS, Schultz SG, eds. *Secretory diarrhoea*. Bethesda, MD: American Physiological Society, 1980:187–209.

34. Farthing MJG, Casburn-Jones A, Banks MR. Getting control of intestinal secretion: thoughts for 2003. *Dig Liv Dis* 2003;35:378–85.
35. Silberschmidt G, Schick MT, Steffen R, et al. Treatment of travellers' diarrhoea: zaldaride compared with loperamide and placebo. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995;7:871–5
36. Okhuysen PC, DuPont HL, Ericsson CD, et al. Zaldaride maleate (a new calmodulin antagonist) versus loperamide in the treatment of traveler's diarrhoea: a randomised, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis* 1995;21:341–4
37. Farthing MJG. Novel targets for the control of secretory diarrhoea. *Gut* 2002;50(suppl III):15–18
38. Turvill JL, Farthing MJG. Enkephalins and enkephalinase inhibitors in intestinal fluid and electrolyte transport. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997;9:877–80
39. Farthing MJG. Enkephalinase inhibition: a rationale approach to antisecretory therapy for acute diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13(suppl 6):1–2
40. Salazar-Lindo E, Santisteban-Ponce J, Chea-Woo E, et al. Racecadotril in the treatment of acute watery diarrhea in children. *N Engl J Med* 2000;343:463–7
41. Cezard JP, Duhamel JF, Meyer M, et al. Efficacy and tolerability of racecadotril in acute diarrhea in children. *Gastroenterology*
42. Gorbach SL. The discovery of *Lactobacillus GG*. *Nutr Today* 1996;31:2S–4.
43. Guandalini S, Kirjavainen PV, Zikri MA, et al. *Lactobacillus GG* administered in oral rehydration solution to children with acute diarrhoea: a multicenter European trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;30:54–60
44. Huang JS, Bousvaros A, Lee JW, et al. Efficacy of probiotic use in acute diarrhea in children: A meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2002;47:2625–34
45. D'Souza AL, Rajkumar C, Cooke J, et al. Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhoea: Meta-analysis. *BMJ* 2002;324:1361–4
46. Szajewska H, Mrukowicz JZ. Probiotics in the treatment and prevention of acute infectious diarrhoea in infants and children; a systematic review of published randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2001;33 Suppl 2:17-25

47. Van Niel CW, Feudtner C, Garrison MM, Christakis DA. Lactobacillus therapy for acute infectious diarrhoea in children: a meta-analysis. *Pediatrics* 2002;109(4):678-84
48. Allen SJ, Okoko B, Martinez E, Gregorio G, Dans LF. Probióticos para el tratamiento de la diarrea infecciosa. En: *La Cochrane Library plus en español* 2004

