

TERAPIAS COMPLEMENTARIAS EN DIARREA AGUDA.

Dianora Navarro (1), Nolis Camacho Camargo (2), Joselit Torres B (3), Libia Alonzo (4).

RESUMEN

La terapia complementaria puede reducir la duración y severidad de la diarrea. La diosmectita y racecadotril pueden emplearse como coadyuvante a la rehidratación, pero sin efecto sobre hospitalización o hidratación endovenosa. El ondasetrón es efectivo, facilita la rehidratación y disminuye la tasa de hospitalización. La efectividad de los probióticos es cepa-específica, el *Lactobacillus GG* y *Saccharomyces boulardii*, los más empleados y recomendados para reducir la duración e intensidad de la diarrea. Estudios recientes han cuestionado su efectividad y no recomiendan el uso de probiótico de rutina en diarrea. Ha surgido la suplementación con postbióticos, para la reducción del pH intestinal e inhibición de patógenos, y farmabióticos como el *L. acidophilus* LB, ambos con evidencia limitada. Los prebióticos no están recomendados, pero influyen en la producción de ácidos grasos de cadena corta, reducción del pH intestinal y mantenimiento de la retención osmótica de agua en el intestino. Los simbióticos con pocos ensayos clínicos han mostrado resultados prometedores en diarrea aguda, pero sin recomendación específica. El zinc está recomendado solo o en combinación con otras terapias. La vitamina A indicada en deficiencia y la vitamina D pudiera disminuir de la mortalidad por diarrea en niños.

Palabras clave: ondasetrón; racecadotril; zinc; probióticos; prebióticos; esmectita.

COMPLEMENTARY THERAPIES IN ACUTE DIARRHEA.

SUMMARY

Supportive therapy can reduce the duration and severity of diarrhea. Smectite and racecadotril can be used as an adjunct to rehydration, but without effect on hospitalization or intravenous hydration. Ondasetron is effective, facilitates rehydration, and lowers the rate of hospitalization. The effectiveness of probiotics is strain-specific, *Lactobacillus GG* and *Saccharomyces boulardii*, the most used and recommended to reduce the duration and intensity of diarrhea. Recent studies have questioned its effectiveness and do not recommend routine probiotic use in diarrhea. Postbiotic supplementation has emerged, for intestinal pH reduction and pathogen inhibition, and pharmabiotics such as *L. acidophilus* LB, both with limited evidence. Prebiotics are not recommended, but they influence the production of short-chain fatty acids, reduction of intestinal pH and maintenance of osmotic water retention in the intestine. Symbiotics with few clinical trials have shown promising results in acute diarrhea, but without specific recommendation. Zinc is recommended alone or in combination with other therapies. Vitamin A is indicated in deficiency and vitamin D could decrease mortality from diarrhea in children.

Key words: ondasetron; racecadotril; zinc; probiotics; prebiotics; smectite.

INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda la rehidratación oral y el uso de zinc, junto con la lactancia materna y una alimentación regular como principal tratamiento en la diarrea aguda (1). El uso de suero de rehidratación oral (SRO) ha reducido la incidencia de mortalidad y

morbilidad causada por la diarrea, pero no acorta la duración de la misma, no cambia la consistencia de las heces ni normaliza la microbiota gastrointestinal (2). Se plantea el uso de terapias complementarias en enfermedad diarrea aguda (EDA) en busca de una mejoría sustancial del cuadro clínico tanto de manera ambulatoria como en niños hospitalizados con respecto al tiempo de duración de la diarrea, consistencia de las heces y recuperación fácil.

TERAPIA FARMACOLÓGICA

A. Antidiarreicos

Absorbentes: la esmectita actúa como barrera, aumenta la absorción de agua y electrolitos y reduce la penetración de toxinas microbianas, ácidos biliares y virus. En gastroenteritis aguda (GEA) en niños, tiene un nivel de evidencia B, por disminución de la duración total y gasto fecal, especialmente en diarrea acuosa por rotavirus (5). En China, la recomiendan como montmorillonita (denominación genérica, esmectita), administrada a dosis de 3 gramos/día en menores de un año, cada doce horas y en mayores de 1 año de edad: 3 gramos/día, tres veces al día, mejora la tasa de curación, pero no especifican nivel de evidencia (6).

Estudios comparativos entre esmectita y placebo, encontraron reducción de la duración de la diarrea en un día y en la

- (1) Pediatra Puericultor. Gastroenterólogo Pediatra. Especialista en Gerencia de Servicios Asistenciales de Salud. Adjunta Unidad de Gastroenterología Pediátrica, Coordinadora Docente Postgrado de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño, Caracas.
dianora.navarro@gmail.com. ORCID: 0000-0001-8999-7182
- (2) Pediatra Puericultor. Especialista en Nutrición y Crecimiento. Universidad de Los Andes, Mérida. Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Mérida, Venezuela.
nolispediatra@hotmail.com. ORCID: 0000-0002-2230-2531
- (3) Pediatra Puericultor/Inmunología y Alergias. Presidente de la Sociedad. Venezolana de Alergia, Asma e Inmunología, Hospital Vargas de Caracas. Instituto Docente de Inmunodiagnóstico - Policlínica Las Mercedes, Caracas.
joselitortresb@gmail.com. ORCID: 0000-0002-3100-5141
- (4) Pediatra Puericultor. Gastroenterólogo Pediatra, Adjunta Unidad de Gastroenterología Pediátrica, Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño, Caracas.
libi_latina@hotmail.com. ORCID: 0000-0002-9894-9307.

Autor corresponsal:

Dra. Dianora Navarro: Telf: 0414-3308946 / dianora.navarro@gmail.com.

producción de heces con más probabilidades de tener resolución de la diarrea el tercer día, a 1,5 gr/dosis en niños menores de un año y 3 gr/dosis en niños mayores de esta edad, desde una vez al día hasta cada seis horas. Sin efectos adversos severos o muertes, pero puede ser utilizada como adyuvante con rehidratación en niños con diarrea infecciosa aguda, sin efecto sobre la tasa de hospitalización o necesidad de terapia intravenosa (7).

El uso combinado de esmectita y zinc, parece ser una buena intervención y mejor que la terapia estándar para diarrea, con una evidencia moderada a alta (8). *Lactobacillus rhamnosus* (LGG) y esmectita mostró que la duración de la diarrea fue similar con LGG solo o placebo. La recomendación de esmectita es débil, con evidencia moderada, por la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN) (9). En Venezuela, este fármaco ya se encuentra disponible.

No se recomiendan otros absorbentes en el tratamiento de la diarrea aguda como la caolín-pectina y carbón activado con atapulgita, estos tienen una evidencia muy baja, con recomendación débil (8,9). La atapulgita, no tienen evidencia suficiente para su recomendación en diarrea aguda en menores de dos años de edad (3).

Antisecretores: el racecadotril, inhibidor potente y selectivo de las encefalinas y previene su degradación para reducir la hipersecreción de agua y electrolitos intestinal sin prolongar el tránsito intestinal ni estimular el crecimiento bacteriano en el intestino delgado (10,11). Se debe administrar con suero de rehidratación oral (SRO) en niños mayores de 3 meses, después de tres episodios de diarrea líquida en un período de 24 h, hasta obtener dos deposiciones normales, durante un máximo de 7 días (11).

El análisis de siete ensayos clínicos aleatorios, con 1.140 niños de tres meses a cinco años de edad, en centros ambulatorios y hospitalarios, se comparó racecadotril con placebo o ningún tratamiento. Los resultados acumulados mostraron que pudo reducir el riesgo relativo de fracaso de la rehidratación (RR=0,41), con evidencia de certeza baja. Con datos insuficientes sobre la duración de la diarrea y el número de deposiciones en las primeras 48 horas. Tampoco hallaron incidencia sobre la estancia hospitalaria o producción de heces en los ensayos que midieron esas variables. Los eventos adversos fueron leves o moderados, se señala que el racecadotril parece ser un fármaco seguro, pero tiene pocos beneficios para mejorar la diarrea aguda en niños menores de cinco años de edad y la evidencia actual no apoya el uso rutinario en el tratamiento de la diarrea aguda en este grupo etario, fuera del contexto de placebo (10).

Las guías chinas recomiendan racecadotril en niños mayores de 2 meses, a 1,5 mg/kg, tres veces al día, durante cinco días o hasta la recuperación de la diarrea, como tratamiento adyuvante a la rehidratación oral, debiendo tomarse antes de las comidas (6). A pesar de esas recomendaciones, otros ensayos con racecadotril versus placebo en pacientes ambula-

torios y hospitalizados, con o sin diarrea por rotavirus a 1,5 mg/kg/dosis/3 veces/día, la duración media de la diarrea fue de 25 horas en ambos grupos, sin diferencias en el peso de las heces o ingesta de líquidos. Siendo similar la duración media de la diarrea entre los niños con rotavirus positivos hospitalizados o en la comunidad (12). Otro estudio, que incluyó niños desnutridos y GEA grave, medido por escala de Vesikari. No observaron diferencias entre racecadotril y placebo para la reducción de la diarrea, sin diferencias entre desnutridos y nutridos, tampoco en la estancia hospitalaria, por lo que el racecadotril en niños con GEA grave, tratados además con SRO y zinc, no fue efectivo en la modificación de las variables estudiadas (13).

En tratamientos combinados, se reporta la superioridad del racecadotril, seguido por esmectita, y posteriormente la equivalencia terapéutica de otros coadyuvantes entre sí, como la administración de *Saccharomyces boulardii* (*S. boulardii*), *Lactobacillus reuteri* (*L. reuteri*) a dosis altas (>1010 UFC), *L. reuteri* o zinc, en niños mayores de seis meses de edad con diarrea (14). En definitiva, la Federación Internacional de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (FIS-PGHAN), basadas en criterios estrictos, el racecadotril no alcanzó suficiente acuerdo entre expertos, estando en 67,6%, a pesar de las recomendaciones en las guías elaboradas en Europa, América del Sur, Malasia y China (15).

Otros antidiarreicos: la loperamida y otros fármacos antimotilidad no están indicados en el tratamiento de GEA (15). Tampoco el salicilato de bismuto, aunque puede acortar la duración de la diarrea, existe el potencial riesgo del Síndrome de Reye y las dificultades en la adherencia al tratamiento (16). Según revisiones sistemáticas, tiene baja calidad de evidencia y la recomendación es fuerte para no usarlo en diarrea aguda (6).

Fármacos antidiarreicos emergentes: la secreción de líquido intestinal en diarrea secretora implica transportadores de iones y solutos múltiples, activación de vías de señalización de nucleótidos cíclicos y calcio (Ca²⁺). La activación de los canales de cloro (Cl⁻) en la membrana apical del enterocito, incluido el regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR) y los canales de Cl⁻ activados por Ca²⁺, aumenta la secreción de líquido en diarrea secretora, mientras inhibición de sodio (Na⁺) reduce la absorción de líquidos (17). Han surgido nuevas terapias antidiarreicas: a) Factor antisecretor, contra la toxina del cólera, toxina A de *Clostridium difficile*, toxina del *Campylobacter* y prostaglandinas. En Suecia, un estudio controlado con placebo con un producto de yema de huevo modificada enriquecida con factor antisecretor, redujo la duración de la diarrea aguda menor o mayor de 7 días en niños de 7-60 meses: b) El CaCC inh-A01, inhibidor absorbible del canal de cloruro activado por calcio (CaCC), proporciona una segunda ruta para la secreción de Cl⁻ del enterocito y podrían estar involucrados la secreción mediada por enterotoxinas; c) Se encuentra en estudio el iOWH032, inhibidor del regulador de conductancia trans-

membrana de fibrosis quística (CFTR) y el CFTR inh -172. Ambos, actuarían en la activación de los canales de CFTR Cl- en el intestino delgado y colon, en diarrea secretora por enterotoxinas (cólera y diarrea del viajero). Otras terapias emergentes, el clotrimazol como inhibidor del canal de K⁺, y como suplemento nutricional, los Gallotaninos (inhibidores de CaCC) y el ácido lisofosfatídico (antagonista del receptor 2 del ácido lisofosfatídico) (17).

B. Antieméticos

Su uso se ha limitado por los efectos secundarios asociados con los agentes de primera generación, siendo una controversia su administración de rutina en los niños con emesis durante la EDA. La indicación clave de antieméticos son los vómitos persistentes y la dificultad de hidratación en casa, ya que aumenta la posibilidad de hospitalización. En revisiones sistemáticas, el ondansetrón fue la única intervención eficaz para el cese de los vómitos, reducción de la hospitalización y la necesidad de rehidratación intravenosa, con el inconveniente de aumentar los episodios diarreicos (18).

Se reporta que una dosis oral de ondansetrón, administrada antes del inicio de hidratación oral, en menores de 5 años, mejora la efectividad de la hidratación y hay menor número de episodios de vómitos dado su efecto antiserotoninérgico, que aumenta la motilidad intestinal y estimula la vía vagal el centro del vómito (19). Cuando hay fracaso de la rehidratación oral, un estudio con dosis oral única de ondansetrón (0,15 mg/kg) frente a domperidona (0,5 mg/kg) o placebo en niños con gastroenteritis mostró la reducción de rehidratación intravenosa y el porcentaje de niños que continuaban vomitando, lo que facilitaba el éxito de la rehidratación oral, con efectos adversos similares entre los grupos (20). La tasa de ingreso hospitalario en relación al placebo se reduce con dosis endovenosa, a la hora después su administración, sin efectos significativos a las 4, 24 y 48 horas (21).

Un metaanálisis, con 24 estudios y 3.482 niños con GEA y vómitos, encontró que el ondansetrón fue el único que redujo la necesidad de rehidratación intravenosa y el número de episodios de vómitos, cuando se compara con otros antieméticos (metoclopramida, domperidona, dexametasona, dimenhidrinato, granisetron) o placebo (22). Según la ESPGHAN y la Sociedad Europea de Enfermedades Infecciosas (ESPID), no hay evidencia que apoye el uso de otros antieméticos con una recomendación fuerte, pero la evidencia es de baja calidad. Los análisis realizados por estas sociedades indican que no hay evidencia que apoye el uso de dexametasona o metoclopramida y solo hay evidencia limitada de que el granisetron o el dimenhidrinato detienen los vómitos (9).

El grupo de trabajo de EDA de la Federación Internacional de Sociedades de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (FISPGHAN), señala que la metoclopramida, aunque eficaz, tiene importantes efectos secundarios y no se recomienda para niños con vómitos debido EDA. El ondansetrón administrado por vía oral o intrave-

nosa es eficaz para reducir los vómitos y puede evitar el hospital admisión; sin embargo, el uso de ondansetrón se ha asociado con prolongación del intervalo QT y problemas cardíacos graves arritmias y el fármaco lleva una etiqueta de advertencia emitida por la Administración de drogas y alimentos (FDA) y la Agencia Europea de Medicamentos (15).

PROBIÓTICOS

Los probióticos son microorganismos vivos que, administrados en cantidad adecuada, confieren beneficios de salud al huésped (23), su indicación en EDA, está dirigida a mejorar la alteración de la permeabilidad intestinal, evitar la invasión de microorganismos virales o bacterianos, disminuir la disbiosis, neutralizar toxinas, producción de bacteriocinas y ácidos orgánicos, estimular la respuesta inmune innata y adquirida. El tratamiento con probiótico depende de la cepa específica, respaldada por estudios clínicos y administrado en dosis adecuada (24-28). Los probióticos incluyen el género bacteriano: *Bifidobacterium* (*adolescentis*, *animalis*, *bifidum*, *breve* y *longum*) y *Lactobacillus* (*acidophilus*, *casei*, *fermentum*, *gasseri*, *johnsonii*, *paracasei*, *plantarum*, *rhamnosus* y *salivarius*), y género levadura: *S. boulardii*. Las cepas más empleadas son LGG, *S. boulardii*, *L. reuteri*, *Lactobacillus casei* Shirota y *Bifidobacterium lactis* (Bb12), estos han demostrado que pueden acortar la duración de la diarrea aguda por rotavirus (27-29), pero existen otros grupos como *Streptococcus*, *Enterococcus* y *Bacillus*. No está claro el uso de probióticos multicepas, su eficacia no debe considerarse como efecto acumulativo de las cepas, se requieren más investigaciones (28). Se debe conocer la equivalencia taxonómica del probiótico, porque pueden estar disponibles como complemento alimenticio o fármaco registrado según el fabricante o país (30).

Se ha demostrado la duración media de la diarrea por rotavirus en 40 horas y el tiempo de hidratación endovenosa acortado a 18 horas con la administración de LGG (31), efecto no observado en diarrea bacteriana invasiva (29, 31,32). No obstante, el co-tratamiento LGG con trimetropin sulfametoxol, mostró una resolución temprana de disentería por *Shigella* y mejoría de la consistencia de las heces con cultivos de *E. coli*, así como la administración de *S. boulardii*, redujo la duración de la diarrea parasitaria por giardia o en disentería amebiana, con menor tasa de excreción de quistes (33).

La ESPGHAN considerando cepa específica, señala LGG (evidencia de baja calidad, recomendación fuerte), *S. boulardii* (evidencia de baja calidad, recomendación fuerte), *L. reuteri* DSM 17938 (evidencia de muy baja calidad, recomendación débil), *L. acidophilus* LB inactivado por calor (evidencia de muy baja calidad, recomendación débil) y *Bacillus clausii* (calidad de la evidencia baja). No considerar el *Enterococcus faecium* SF68 en GEA porque es un posible receptor de genes de resistencia a la vancomicina (30). La recomendación de FISPGHAN para niños eutróficos con diarrea, incluye el uso de LGG, *S. boulardii*, y *L. reuteri* DSM 17938, como comple-

mento sin reemplazar la terapia de rehidratación oral y administración temprana en el curso de la enfermedad (15).

En China se reporta un efecto moderado en diarrea infecciosa aguda viral en niños con probióticos, a dosis superiores a 1010-1011 unidades formadoras de colonia (UFC), en la fase temprana de la enfermedad y no recomendado en la diarrea inflamatoria causada por bacterias invasoras. Entre ellos: *S. boulardii*, LGG y *L. bulgaricus*, *L. reuteri* y *L. acidophilus* y el *Bacillus bifidus* combinado con *Lactobacillus o Streptococcus thermophilus*. Se puede elegir *Clostridium butyricum* para tratar la diarrea acuosa aguda (6). En Malasia, con eficacia probada para niños y adultos, se recomienda LGG y *S. boulardii* CNCM I-745 en EDA, incluyendo rotavirus. Con eficacia probable, *Lactobacillus paracasei* B21060 y *L. reuteri* DSM17938 y en prevención con resultados prometedores en la diarrea infecciosa aguda en niños, *Bacillus clausii*, LGG y *S. boulardii* CNCM I-745 (28).

La Organización Mundial de Gastroenterología, indica la administración de LGG, a 1010-1011/UFC/día y el *S. boulardii*, cepa de *S. cerevisiae* CNCM I-745, a dosis equivalente a 3,5x1010 UFC y *L. reuteri* DSM 17938 a 4x108 UFC/día, todos dos veces por día y durante 5-7 días. Con el mismo grado de evidencia, formulaciones multicepa con combinaciones de *Lactobacillus acidophilus-rhamnosus* 573L/1, 573L/2, 573L/3 a dosis de 1,2x1010 UFC dos veces al día, durante 5 días, con efecto solo en diarrea rotavirus, o bien *Lactobacillus helveticus* R0052 y *L. rhamnosus* R0011; o con un mayor número de probióticos asociados, *Lactobacillus delbrueckii var. bulgaricus*, *L. acidophilus*, *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium bifidum* (cepas LMG-P17550, LMG-P 17549, LMG-P 17503 y LMG-P 17500) a dosis de 109 UFC, 109 UFC, 109 UFC y 5x108 UFC, respectivamente (34).

El *Lactobacillus casei* variedad *rhamnosus* (Lcr35), administrado dos veces/día/7 días en contra de placebo, en niños hospitalizados con diarrea fue capaz de mejorar el apetito, dolor y distensión abdominal, así como mejorar la respuesta inmunoinflamatoria, al obtener elevación de IgA y disminución de los marcadores inflamatorios (lactoferrina fecal y calprotectina fecal) en los niños que recibieron probióticos. Además, los recuentos bacterianos de *Lactobacillus* y *Bifidobacterias* en las heces fueron superiores con Lcr35, esto sugiere que puede restaurar la principal población de probióticos en el tracto intestinal durante la diarrea aguda (35). Un metanálisis reportó la reducción de la duración de la diarrea con el *S. boulardii* combinado con zinc, teniendo una evidencia alta o moderada como tratamiento en diarrea aguda (8).

La última revisión de Cochrane, señala que la evidencia es insuficiente para mostrar que un régimen probiótico específico fuera más efectivo que otro en diarrea (36). Estudios recientes, han cuestionado el efecto beneficioso del probiótico. Un ensayo clínico controlado con placebo, en niños entre 3-48 meses, tratados con *L. helveticus* combinado con *L. rhamnosus* R0011, a 4.0x109 UFC/dos veces día/5 días o placebo,

no previno el desarrollo de gastroenteritis de moderada a grave y tampoco hubo diferencias en la duración media de la diarrea entre el grupo de probióticos y placebo (37). Este ensayo, fue continuado para identificar patógenos y carga viral, en muestras de heces recolectadas previamente, y encontraron que la combinación de esos dos probióticos no redujo la carga viral del adenovirus, norovirus o rotavirus, al día 5 y 28, cuando se administró probiótico o placebo y no disminuyó la severidad de la diarrea ni se aceleró la eliminación del virus en las heces. Estos datos no respaldan la administración rutinaria de probióticos a niños con GEA (38). En forma similar, otro ensayo prospectivo, aleatorizado y doble ciego en niños con GEA, el LGG a 1x10 10 UFC dos veces al día/5 días o placebo, no registraron menor proporción de niños con GEA moderada a grave, no mostró beneficios en la duración o frecuencia de los vómitos o diarrea, la tasa de transmisión domiciliar o ausentismo escolar (39). Así mismo, la Asociación Americana de Gastroenterología sugiere evitar el uso de probióticos en niños con gastroenteritis infecciosa aguda considerando los estudios recientes elaborados en Estados Unidos y Canadá que no ofrecen beneficio, no se puede extrapolar datos de trabajos realizados en otras regiones (40).

POSTBIÓTICOS

La suplementación con postbióticos ha surgido como alternativa para reducir la incidencia de enfermedades infecciosas en niños, son sustancias simples o complejas, generadas del metabolismo de los probióticos, con efectos similares y sin los riesgos para pacientes inmunocomprometidos (41). Se ha sugerido que LGG viable y no viable (inactivado por calor) puede tener efectos equivalentes sobre la duración de la diarrea en pacientes con diarrea aguda por rotavirus (42). Entre los metabolitos bacterianos bioactivos de los postbióticos se encuentran ácidos orgánicos (acetato, acetyl acético, butirato y propionato), entre otros como triptófano, espermina, bacteriocinas, fracciones microbianas y fragmentos celulares (43,44). Los mecanismos de acción no están bien caracterizados, pero en animales pueden reducir el pH intestinal e inhibir la proliferación de patógenos oportunistas en la alimentación y en el intestino. Los postbióticos obtenidos de *Lactobacillus plantarum* exhiben acción inhibitoria sobre *Salmonella Typhimurium*, *Escherichia coli* y *Enterococos* resistentes a la vancomicina (45). Se ha demostrado que *L. acidophilus* LB inactivado por calor, no viable produjo una reducción significativa en la duración de los episodios de diarrea en comparación con el placebo (42); sin embargo, la evidencia para la recomendación del uso de postbióticos en diarrea aguda es limitada.

FARMABIÓTICOS

Existen pocos reportes sobre el uso de farmabióticos para equilibrar el medio ambiente intestinal y los trastornos de la

microbiota o disbiosis en diarrea. El famabiótico, abarca cualquier entidad biológica que se extraiga de la microbiota y pueda ejercer influencia en ella para producir un beneficio terapéutico, y comprende organismos vivos, muertos, sus componentes y bioproductos. En diarrea, la cepa *Lactobacillus boucardii* (*L. acidophilus* LB) tratada térmicamente se ha usado como farmabiótico, tiene actividad bactericida similar a los antibióticos, contra bacterias enterovirulentas (*Salmonella typhimurium*, *Shigella flexneri*, *Yersinia enterocolitica*, *E. coli enteropatogena*), y actividades adhesivas y citoprotectoras, con la creación de una biopelícula que protege a los enterocitos contra *E. coli* agregativa y entrovirulenta, y *S. typhimurium* (46). También el *L. acidophilus* LB, en comparación con placebo, tiene posible disminución del número de deposiciones diarias en diarrea virales y bacteriana, así como en pacientes hospitalizados, pero no en ambulatorios (47-50). No obstante, existe evidencia limitada para recomendar *L. acidophilus* LB para el tratamiento de la diarrea pediátrica (50).

PREBIÓTICOS

El prebiótico es un sustrato no viable que sirve como nutriente de la microbiota gastrointestinal y fermentado selectivamente por ella, esto produce cambios en su composición y/o actividad, resultando beneficioso para la salud (51). En diarrea, se emplean por su capacidad para inhibir patógenos, porque su fermentación produce ácido láctico y ácidos grasos de cadena corta (AGCC), que provocan una reducción del pH intestinal y mantienen la retención osmótica de agua en el intestino (52,53).

La leche humana aporta los oligosacáridos como prebióticos al lactante con diarrea. Estos inhiben la colonización y crecimiento de patógenos, favoreciendo el desarrollo de *bifidobacterias* y *lactobacilos*. Esta microbiota genera AGCC (ácido acético, ácido propanoico y ácido butírico), que crean un medio ácido desfavorable para *E. coli*, *Shigella sp*, *Streptococcus fecalis* y *Clostridium sp*. que se convierten en predominantes en diarrea o en la convalecencia. También actúan como receptores análogos al unirse a bacterias gramnegativas y tienen un efecto vasodilatador local, lo que incrementa la reabsorción de agua y sales en el intestino grueso, protegiendo frente a la diarrea (52). Otro componente de la leche humana, el ácido siálico, in vitro se ha asociado con la reducción de la infectividad y la replicación del rotavirus (54).

La ESPGHAN/ESPID, tienen una recomendación débil, y evidencia de baja calidad para el uso de prebióticos en el manejo de niños con GEA (9). Los estudios son escasos y se limitan casi exclusivamente a inulina, galacto-oligosacáridos (GOS) y fructo-oligosacáridos (FOS). Los FOS se encuentran en espárragos, ajoporro, ajo, alcachofa, achicoria y cebolla. La inulina, en el trigo, cebolla, ajo, puerro y plátano. Añadidos en la alimentación proporcionarían una barrera frente a microorganismos patógenos con lo que protegerían

frente a la diarrea infecciosa y la asociada a antibióticos (55). Un estudio mostró que la inulina sola no tiene ningún efecto sobre la duración de la diarrea en niños con diarrea infecciosa aguda (56). Los prebióticos derivados de la lactosa, como el GOS en interacción con los probióticos reducen el riesgo de diarrea (diarrea del viajero, osmótica y la asociada a antibióticos) (57).

El ácido butírico, AGCC producido con la fermentación del almidón resistente a la digestión del intestino superior, por *firmicutes* y *bifidobacterias*, tiene importancia en diarrea al aumentar la síntesis de mucina, mejorar la integridad de la unión estrecha, reducir la permeabilidad intestinal y la translocación bacteriana (57). Los alimentos que contienen almidón resistente están en el cambur, plátano, papa, arroz de grano largo y lentejas. El mecanismo exacto del cambur o plátano en diarrea acuosa aguda no se precisa, pero se ha reconocido que su efecto se debe al almidón resistente, que constituye el 83,7% del plátano verde y a nivel colónico es fermentado con la producción de AGCC, con propiedades citoprotectoras en la unión estrecha intestinal, aumento de la expresión de claudina, regeneración de epitelio infectado por estimulación de la actividad transglutaminasa y yeyunotrófica positiva. Estos mecanismos ayudan en la absorción de sodio y agua (60). Hay evidencias con el cambur verde cocido o harina de plátano, incluido en la dieta sirve como complemento para el tratamiento de shigellosis (61).

Un prebiótico industrial a partir del polisacárido pectina, el oligosacárido péctico, derivado de la naranja o manzana, añadido a fórmulas infantiles ejerce un efecto bifidogénico (57,58). La mezcla de galacto-oligosacáridos de cadena corta o fructo-oligosacáridos de cadena larga, derivados de la pectina y probióticos tratados con calor en componentes de leche fermentada en la diarrea inducida por rotavirus en ratas lactantes se asoció con una disminución de la diseminación viral y una reducción de los signos clínicos (54). Aunque la fibra soluble no es un prebiótico, la goma guar parcialmente hidrolizada (PHGG), añadida a las SRO o a la dieta ha demostrado reducir la duración de la diarrea y la producción de heces en niños con diarrea aguda y persistente, respectivamente. No es digerida en intestino delgado y es fermentada por bacterias colónicas que producen AGCC estimularán la absorción de sodio y agua en el colon (62).

SIMBIÓTICOS

Un simbiótico como definición actual, es una mezcla que comprende microorganismos vivos y sustrato utilizados selectivamente por los microorganismos del huésped que confiere un beneficio para la salud del huésped. Se reconocen dos categorías: a) simbiótico complementario, compuesto por un probiótico y un prebiótico que juntos confieren uno o más beneficios para la salud, pero no requieren función codependiente, los componentes deben usarse en dosis que se haya demostrado que son eficaces para los componentes solos; b)

simbiótico sinérgico que contiene un sustrato que es utilizado selectivamente por los microorganismos vivos coadministrados (63). Los simbióticos en diarrea contribuyen con el aumento del recuento de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, mantenimiento del equilibrio de la microbiota, aumento de la capacidad inmunomoduladora y prevención de la translocación bacteriana. Las combinaciones utilizadas en nutrición son *Lactobacillus* e inulina; *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* con inulina; *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* con oligofructosa; *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* y *Enterococcus* con FOS y *Lactobacillus*, *Streptococcus* y *Bifidobacterium* y FOS (46).

Un ensayo con niños de 3-36 meses de edad con diarrea aguda, se les administró una formulación simbiótica (*Lactobacillus paracasei* B21060, arabinogalactano y xilooligosacáridos) siendo la tasa de resolución de la diarrea a las 72 horas, significativamente mayor en el grupo simbiótico en comparación con el grupo placebo, $p=0,005$. También disminución diaria de la producción de heces y mejoría de la consistencia en el grupo simbiótico $p=0,005$ y $p=0,002$ en comparación con grupo placebo, respectivamente (64). Otra investigación similar fue la administración de 5×10^{10} UFC de *Bifidobacterium lactis* B94 con 900 mg de inulina o placebo, en niños con diarrea aguda, de 2-60 meses de edad, una dosis diaria por cinco días, demostró una reducción significativa del tiempo de la duración de la diarrea y menor número de deposiciones al tercer día en el grupo simbiótico frente al placebo. Se añade que el grupo simbiótico con infección por rotavirus la duración de la diarrea fue más corta (65).

Una investigación encontró que los simbióticos eran eficaces y seguros con alta certeza en la evidencia, en los países de ingresos altos en comparación con los de bajo ingreso, donde el zinc demostraba también ser muy eficaz. Los efectos reportados aplican a las siguientes mezclas: a) *L. acidophilus*, *L. rhamnosus*, *B. bifidum*, *B. longum*, *E. faecium* con FOS; b) *L. paracasei* B21060 con arabinogalactósidos (ABC) y xilooligosacáridos (XOS); c) *S. thermophilus*, *L. rhamnosus*, *L. acidophilus*, *B. infantis*, *B. lactis* con FOS; d) *L. casei*, *L. rhamnosus*, *L. plantarum*, *B. lactis* con FOS, GOS, polydextrosa y tiamina. e) *B. lactis* B94 e inulina (18). Otra preparación simbiótica, en sobres con *L. casei*, *L. rhamnosus*, *L. plantarum*, *B. lactis* ($4,5 \times 10^9$ UFC) con fructosa, galactooligosacáridos y polidextrosa (1.996,57 mg), además de vitamina C, vitamina E, riboflavina, piridoxina y tiamina, fue comparada con un grupo que recibió solución de zinc (15 mg/día), ambos grupos recibieron el tratamiento por 5 días junto a SRO o endovenosa y estos dos grupos fueron comparados con un grupo control que recibió solo hidratación. El efecto de la preparación simbiótica comenzó a observarse a las 48 horas; y el porcentaje de niños sin diarrea fue del 73% con simbiótico contra 45% en grupo control a las 96 horas (66). No está claro si la mayor eficacia multicepas en comparación con una sola cepa se deba a interacciones sinérgicas entre cepas o una consecuencia de la mayor dosis utilizada de probióticos. Además, se cree que la sinergia entre *L. rhamnosus* y *B. lactis* produce

una mejor adhesión que conduce a más secreción de IgA (25). Estos trabajos mostraron resultados prometedores relacionados a los efectos de los simbióticos en la diarrea infecciosa aguda. Sin embargo, las pautas actuales de ESPID/ESPGHAN no recomiendan ninguno de los simbióticos estudiados (cada combinación con un solo estudio clínico) hasta que estén disponibles más estudios confirmatorios (9).

MICRONUTRIENTES

Zinc: es un oligoelemento estudiado por sus efectos beneficiosos en la diarrea aguda desde el año 2000 (67) y recomendado por la OMS (68), reduce la probabilidad de continuar con diarrea en cualquier día de la enfermedad en un 15%, la probabilidad de prolongarse la diarrea por más de 7 días se reduce en 27% (67) y previene futuros episodios en los 2-3 meses luego de la suplementación (69,70). El zinc es un componente de varias metaloenzimas y factores de transcripción, e intervienen en la respuesta antiinflamatoria de mucosas y en la resistencia a las infecciones (71).

La OMS/UNICEF lo recomiendan de 10-20 mg/día por 10 a 14 días (68), en mayores de 6 meses de edad (72). Consideraciones para la prescripción del zinc: a) indicado principalmente en niños con déficit nutricional por lo cual los valores previos determinan su efectividad (72,73), en pacientes bien nutridos no tiene beneficio (74); b) en niños menores de 6 meses faltan evidencias que justifiquen su uso y por posible inducción de vómitos actualmente no se recomienda (72-74); c) el gluconato de zinc ha demostrado ser beneficioso de manera consistente, mientras que otras sales han tenido resultados variables (73,75); d) no se recomienda uso profiláctico, no tiene evidencia hasta la fecha (72,76).

Vitamina A: participa en la inmunidad innata al contribuir con la integridad física de barreras epiteliales y mucosas (77). Existe una relación inversa entre su déficit y las infecciones en población de riesgo (78). Consideraciones en diarrea aguda: a) en niños mayores de 6 meses disminuye la mortalidad asociada a diarrea en un 30%, pero en cuanto a la incidencia los reportes son controversiales (79-81); b) en niños menores de 6 meses parece no tener impacto en la morbilidad ni en la mortalidad (77,78); c) algunos estudios sugieren que el mayor efecto puede ser en la duración más que en la aparición de los episodios de diarrea (79).

Consensos internacionales recientes desestiman su uso en el tratamiento agudo de las diarreas (76), otros estudios sugieren que puede ser beneficioso en forma profiláctica (82) sobre todo en cuadros inflamatorios (72,74). La OMS recomienda su suplementación en áreas de déficit, en países de ingresos bajos o medios como estrategia para reducir la morbilidad y la mortalidad en niños entre los 6 meses y los 5 años de edad, un porcentaje del beneficio se atribuye a la reducción de la mortalidad debido a diarrea infantil (83).

Vitamina D: permite mantener el equilibrio homeostático de la respuesta inmune y posee múltiples mecanismos para

reducir el riesgo de infecciones microbianas y muerte (84-86). Ayuda a mantener uniones estrechas y uniones gap a través de la E-caderina (87), así como mejorar la inmunidad innata por inducción de péptidos antimicrobianos (catelicidina, defensinas) (8,89). Estudios reportan la reducción de la replicación del rotavirus por un microARN-155-5p que media la regulación de las vías de señalización de TBK1/IRF3 (90) y otros investigadores muestran que la vitamina D es responsable de la homeostasis intestinal por acción de las catelicidinas, que regulan la composición de la flora bacteriana (91). No se han establecido dosis de vitamina D en patologías intestinales. La evidencia señala que su suplementación puede ser fundamental en la prevención de la morbilidad y mortalidad por diarrea aguda.

Ácido fólico: no se recomienda su uso para el tratamiento de niños con AGE (II, B) (recomendación débil, evidencia de muy baja calidad (9)).

Glutamina: es fuente de energía para las células de división rápidamente, como los enterocitos, y su suplementación en estados catabólicos preserva la estructura y función de la mucosa intestinal, disminuye la translocación bacteriana y apoya las respuestas inmunológicas normales. Un ensayo en niños de 6-24 meses con diarrea mostro que la glutamina a 0,3 gr/ kg/día durante 7 días, la duración media de la diarrea en el grupo tratado fue significativamente más corta que en el grupo placebo, el impacto beneficioso de la glutamina pareció deberse a los efectos sobre la mucosa gastrointestinal más que a la respuesta inmunitaria del huésped (92). Aunque la glutamina, conduce a una disminución de la permeabilidad intestinal, posiblemente al afectar la regulación de las proteínas en las uniones estrechas del intestino, no existe una recomendación oficial para el uso de glutamina como una opción de tratamiento de apoyo para la hiperpermeabilidad (93). A pesar de los beneficios de la glutamina y la existencia de suplementos solos en combinación con probióticos como L. reuteri, ninguna guía consultada recomienda el uso de glutamina.

REFERENCIAS

1. Organización Mundial de la Salud. Atención hospitalaria para niños. Directrices para el manejo de enfermedades infantiles comunes. Segunda edición 2013: 125-143. [consultado 2020 diciembre 07]: Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/81170/1/9789241548373_eng.pdf.
2. Sazawal S, Hiremath G, Dhingra U, Malik P, Deb S, Black RE. Efficacy of probiotics in prevention of acute diarrhoea: a meta-analysis of masked, randomized, placebo-controlled trials. *Lancet Infect Dis* 2006; 6: 374-382. Disponible en: <https://doi.org/10.1016%2FS1473-3099%2806%2970495-9>.
3. Santiago R, Navarro D, Artís M, Duque L, Arredondo C, Rondón L. Terapia complementaria en diarrea aguda. *Arch Venez Puer Ped*. 2014; 77 (2): 93-102.
4. Thiagarajah J, Donowitz M, Verkman A. Secretory diarrhoea: mechanisms and emerging therapies. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. [Internet] 2015; 12(8): 446-57. doi: 10.1038 / nrgastro.2015.111.
5. Iramain R, Jara A, Martínez Tovilla Y, Cardozo L, Morinigo R, Rojas P, et al. Consenso Internacional de Gastroenteritis Aguda en Urgencias. Comité de Emergencias SLACIP (Sociedad Latino Americana de Cuidados Intensivos Pediátricos). *Pediatr (Asunción)* 2018 [consultado 2020 diciembre 16]; 44 (3): 249-258. Disponible en: <https://www.revistaspp.org/index.php/pediatrica/article/view/432>.
6. Chen J, Wan CM, Gong ST, Fang F, Sun M, Qian Y, et al. Chinese clinical practice guidelines for acute infectious diarrhea in children. *World J Pediatr*. 2018; 14 (5):429-436. doi: 10.1007/s12519-018-0190-2.
7. Pérez-Gaxiola G, Cuello-García CA, Florez ID, Pérez-Pico VM. Smectite for acute infectious diarrhoea in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; (4): CD011526. doi: 10.1002/14651858.CD011526.
8. Florez I, Veroniki AA, Al Khalifah R, Yepes-Nuñez JJ, Sierra JM, Vernooij RWM, et al. Comparative effectiveness and safety of interventions for acute diarrhea and gastroenteritis in children: A systematic review and network meta-analysis. *PLoS One*. 2018; 13(12): e0207701. doi:10.1371/ journal.pone.0207701.
9. Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D, Lo Vecchio A, Shamir R, Szajewska H. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: update 2014. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014; 59 (1):132-152. doi: 10.1097/MPG.0000000000000375.
10. Liang Y, Zhang L, Zeng L, Gordon M, Wen J. Racecadotril for acute diarrhoea in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019; 12:CD009359. doi: 10.1002/14651858.CD009359. pub 2.
11. Gordon M, Akobeng A. Racecadotril for acute diarrhoea in children: systematic review and meta-analyses. *Arch Dis Child*. 2016; 101(3): 234-240. doi: 10.1136/archdischild-2015-309676.
12. Kang G, I, Thuppal SV, Srinivasan R, Sarkar R, Subashini B, Venugopal S, et al. Racecadotril in the Management of Rotavirus and Non-rotavirus Diarrhea in Under-five Children: Two Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trials. *Indian Pediatr*. 2016; 53 (7):595-600. doi: 10.1007/s13312-016-0894-0.
13. Ghariel J, Laving A, Were F. Racecadotril for the treatment of severe acute watery diarrhoea in children admitted to a tertiary hospital in Kenya. *BMJ Open Gastroenterol*. 2017; 4 (1): e000124. doi: 10.1136/bmjgast-2016-000124.
14. Gutiérrez-Castrellón P, Ortíz-Hernández AA, Llamas-Gallardo B Eficacia del racecadotril versus smectita, probióticos o zinc como parte integral del tratamiento de la diarrea aguda en menores de cinco años: meta-análisis de tratamientos múltiples. *Gac Med Mex*. 2015 [consultado 2020 enero 31]; 151 (3):329-337. Disponible en: <https://www.anmm.org.mx>.
15. Guarino A, Lo Vecchio A, Amil Dias J, Berkley JA, Boey C, Bruzzese D, et al. Universal Recommendations for the Management of Acute Diarrhea in Nonmalnourished Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018; 67: 586-593. doi: 10.1097/MPG.0000000000002053.
16. Goldman R. Bismuth salicylate for diarrhea in children. *Can Fam Physician*. 2013; 59 (8): 843-844. [consultado 2020 enero 10]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3743694/>.
17. Thiagarajah J, Donowitz M, Verkman A Secretory diarrhoea: mechanisms and emerging therapies. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 12 (8): 446-457. doi: 10.1038 / nrgastro.2015.111.

18. Florez I, Niño-Serna L, Beltrán-Arroyave C. Acute Infectious Diarrhea and Gastroenteritis in Children. *Current Infectious Disease Reports*. 2020; 22 (4):1-12. doi.org/10.1007/s11908-020-0713-6.
19. Danewa AS, Shah D, Batra P. Oral ondansetron in management of dehydrating diarrhea with vomiting in children aged 3 months to 5 years: a randomized controlled trial. *J Pediatr*. 2016; 169: 105-109. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.10.006.
20. Marchetti F, Bonati M, Maestro A, Zanon D, Rovere F, Arrighini A, et al. Oral Ondansetron versus Domperidone for Acute Gastroenteritis in Pediatric Emergency Departments: Multicenter Double Blind Randomized Controlled Trial. *PLoS One*. 201; 11 (11): e0165441. doi: 10.1371/journal.pone.0165441.
21. Freedman S, Ali S, Oleszczuk M, Gouin S, Hartling L. Treatment of acute gastroenteritis in children: an overview of systematic reviews of interventions commonly used in developed countries. *Evid Based Child Health*. 2013; 8(4):1123-1137. doi: 10.1002/ebch.1932.
22. Niño-Serna L, Acosta-Reyes J, Veroniki AA, Florez I. Antiemetics in children with Acute Gastroenteritis: A Meta-analysis *Pediatrics*. 2020; 145(4):e20193260. doi: 10.1542/peds.2019-3260.
23. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson G, Merenstein D, Pot B, et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014; 11 (8):506-514. doi: 10.1038/nrgastro.2014.66.
24. Halloran K, Underwood MA. Probiotic mechanisms of action. *Early Hum Dev*. 2019; 135: 58-65. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2019.05.010.
25. Kluijfhout S, Trieu TV, Vandenplas Y. Efficacy of the Probiotic Probiotal confirmed in Acute Gastroenteritis. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2020; 23(5):464-471. Disponible en: <https://doi.org/10.5223/pghn.2020.23.5.464>.
26. Ahmadi E, Alizadeh-Navaei R, Rezaei SM. Efficacy of probiotic use in acute rotavirus diarrhea in children: A systematic review and meta-analysis. *Caspian J Intern Med*. 2015 Autumn; 6(4): 187-195. [consultado 2020 diciembre 16]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4649266/>.
27. Isolauri E. Probiotics for infectious diarrhoea. *Gut*. 2003; 52 (3): 436-437. doi: 10.1136/gut.52.3.436
28. Lee YY, Leow A, Chai PF, Raja Ali R, Lee WS, Goh KL. Use of probiotics in clinical practice with special reference to diarrheal diseases: A position statement of the Malaysian Society of Gastroenterology and Hepatology. *JGH Open*. 2021; 5(1): 11-19. doi: 10.1002/jgh3.12469.
29. Szajewska H, Kotowska M, Mrukowicz JZ, Armańska M, Mikołajczyk W. Efficacy of Lactobacillus GG in prevention of nosocomial diarrhea in infants. *J Pediatr*. 2001; 138 (3):361-365. doi: 10.1067/mpd.2001.111321.
30. Szajewska H, Guarino A, Hojsak I, Indrio F, Kolacek S, Shamir R, et al. The use of probiotics has been suggested in the treatment of acute a position paper by the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014; 58 (4):531-539. doi: 10.1097/MPG.0000000000000320.
31. Szymański H, Pejcz J, Jawień M, Chmielarczyk A, Strus M, Heczko PB. Treatment of acute infectious diarrhoea in infants and children with a mixture of three Lactobacillus rhamnosus strains--a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006; 23 (2):247-253. doi: 10.1111/j.1365-2036.2006.02740.x.
32. Allen SJ, Okoko B, Martinez E, Gregorio G, Dans LF. Probiotics for treating infectious diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(2): CD003048. doi: 10.1002/14651858.CD003048.pub2.
33. Mandal A, Sahi PK. Probióticos for diarrea in children. Acceso rapido Código Probióticos para la diarrea en niños. *J Med Res Innov*. 2017;1 (2): AV5-UNV12. doi: 10.5281/zenodo.57485.
34. World Gastroenterology Organization. Guía Probióticos y prebióticos 2017 [consultado 2020 diciembre 18] (versión en español). Disponible en: <https://worldgastroenterology.org>.
35. Lai HH, Chiu CH, Kong MS, Chang CJ, Chen CC. Probiotic Lactobacillus casei: Effective for Managing Childhood Diarrhea by Altering Gut Microbiota and Attenuating Fecal Inflammatory Markers. *Nutrients*.; 11 (5): 1150. doi: 10.3390/nu11051150.
36. Collinson S, Deans A, Padua-Zamora A, Gregorio G, Li C, Dans L, Allen S. Probiotics for treating acute infectious diarrhea. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020 [consultado 2020 diciembre 16]. Disponible en <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003048.pub4>.
37. Freedman SB, Williamson-Urquhart S, Kin B, Farion K, Gouin S, Willan A, et al. Multicenter Trial of a Combination Probiotic for Children with Gastroenteritis. *N Engl J Med*. 2018; 379:2015-2026. doi: 10.1056/NEJMoa1802597.
38. Freedman SB, Xie J, Nettel-Aguirre A, Pang XL, Chui L, Williamson-Urquhart S, et al. A randomized trial evaluating virus-specific effects of a combination probiotic in children with acute gastroenteritis. *Nat Commun*. 2020; 11: 2533. doi: 10.1038/s41467-020-16308-3.
39. Schnadower D, P, Casper C, Gorelick M, Dean, O'Connell K, et al. Lactobacillus rhamnosus GG versus Placebo for Acute Gastroenteritis in Children. *N Engl J Med*. 2018 Nov 22; 379 (21): 2002-2014. doi: 10.1056/NEJMoa1802598.
40. Su GL, Ko CW, Bercik P, Sultan S, Weizman A, Morganet R, et al. AGA clinical practice guidelines on the role of probiotics in the management of gastrointestinal disorders *Gastroenterology* 2020; 159: 697-705. Disponible en: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.05.059>.
41. Collado MC, Vinderola G, Salminen S. Postbiotics: Facts and open questions. A position paper on the need for a consensus definition. *Benef Microbes*. 2019; 10: 711-719. doi: 10.3920/BM2019.0015.
42. Malagón-Rojas J, Mantziari A, Salminen S, Szajewska H. Postbiotics for Preventing and Treating Common Infectious Diseases in Children: A Systematic Review. *Nutrients*. 2020; 12 (2): 389. doi: 10.3390/nu12020389.
43. Wegh CAM, Geerlings SY, Knol J, Roeselers G, Belzer C. Postbiotics and their Potential Applications in Early Life Nutrition and Beyond. *Int J Mol Sci*. 2019; 20: 4673. doi: 10.3390/ijms20194673
44. Aguilar-Toalá J, García-Varela R, García H, Mata-Haro V, González-Córdova A, Vallejo-Córdoba B, et al. Postbiotics: An evolving term within the functional foods field. *Trends Food Sci Technol*. 2018; 75: 105-114. doi: 10.1016/j.tifs.2018.03.009
45. Kareem KY, Loh TC, Foo HL, Akit H, Samsudin AA. Effects of the postbiotic and inulin diet on growth performance, expression of IGF1 and GHR mRNA, fecal microbiota and volatile fatty acids in broilers. *BMC Vet Res*. 2016; 12: 163. doi: 10.1186/s12917-016-0790-9.
46. Remes Troche JM, Coss Adame E, Valdovinos Díaz MA, Gómez Escudero O, Icaza Chávez ME, Chávez-Barrera JA, et al. Lactobacillus acidophilus LB: a useful pharmabiotic for the treatment of digestive disorders. *Therap Adv Gastroenterol*. 2020; 13:1756284820971201. doi: 10.1177/1756284820971201.
47. Salazar-Lindo E, Figueroa-Quintanilla D, Caciano MI.

- Effectiveness and safety of *Lactobacillus* LB in the treatment of mild acute diarrhea in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 44 (5): 571-576. doi: 10.1097 / MPG.0b013e3180375594.
48. Liévin-Le Moal V, Sarrazin-Davila LE, Servin AL. An experimental study and a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial to evaluate the antisecretory activity of *Lactobacillus acidophilus* strain LB against nonrotavirus diarrhea. *Pediatrics*.2007; 120 (4): e795-803. doi: 10.1542 / peds.2006-2930.
 49. Simakachorn N, Pichaiapat V, Rithipornpaisarn P. Clinical evaluation of the addition of lyophilized, heat-killed *Lactobacillus acidophilus* LB to oral rehydration therapy in the treatment of acute diarrhea in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*.2000; 30 (1): 68-72. doi: 10.1097 / 00005176-200001000-00020.
 50. Szajewska H, Ruszczyński M, Kolaček S. Meta-analysis shows limited evidence for using *Lactobacillus acidophilus* LB to treat acute gastroenteritis in children. *Acta Paediatr*. 2014; 103(3):249-255. doi: 10.1111/apa.12487.
 51. Domínguez-Vergara AM, Vázquez-Moreno L, Ramos-Clamont Montfort G. Revisión del papel de los oligosacáridos prebióticos en la prevención de infecciones gastrointestinales. *Arch Latinoam Nutr*.2009; 59 (4): 358-368. [consultado 2020 enero 10]; Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-06222009000400002.
 52. Markowiak P, Śliżewska K. Effects of Probiotics, Prebiotics, and Symbiotics on Human Health Nutrients. 2017; 9 (9): 1021. doi: 10.3390/nu9091021.
 53. Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, Prescott S, Reimer R, Salminen S, et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*.2017; 14: 491–502. doi: 10.1038/nrgastro.2017.75
 54. González-Ochoa G, Flores-Mendoza LK, Icedo-García R, Gómez-Flores R, Tamez-Guerra P. Modulation of rotavirus severe gastroenteritis by the combination of probiotics and prebiotics. *Arch Microbiol*. 2017; 199 (7): 953–961. doi: 10.1007/s00203-017-1400-3.
 55. Román Riechmann E, Álvarez Calatayud G. Empleo de probióticos y prebióticos en pediatría *Nutr. Hosp*.2013 [consultado 2020 enero 30]; 28 (Supl. 1): 42-52. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112013000700010.
 56. Cagri Dinleyici E. Pre-, probiotics and synbiotics in infectious diarrhea. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016; 63(1): S50-S51 doi: 10.1097 / 01.mpg.0000489624.12936.04
 57. Nath A, Haktanirlar G, Varga A, Molnár MA, Albert K, Galambos I, et al. Biological Activities of Lactose-Derived Probiotics and Symbiotic with Probiotics on Gastrointestinal System. *Medicina*. 2018; 54 (2): 18. doi:10.3390/medicina54020018.
 58. Corzo N, Alonso JL, Azpiroz F, Calvo MA, Cirici M, Leis R. Prebióticos; concepto, propiedades y efectos beneficiosos *Nutr Hosp*. 2015 [consultado 2020 enero 25]; 31 (Supl. 1): 99-118. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3305/nh.2015.31.sup1.8715>.
 59. Davani-Davari D, Negahdaripour M, Karimzadeh I, Seifan M, Mohkam M, Masoumi J, et al. Probiotics: Definition, Types, Sources, Mechanisms, and Clinical Applications. *Foods*. 2019; 8(3): 92. doi:10.3390/foods8030092.
 60. Gunasekaran D, Chandramohan A, Karthikeyan K, Balasubramanian B, Jagadeesan P, Soundararajan P. Effect of Green Banana (*Musa paradisiaca*) on Recovery in Children With Acute Watery Diarrhea With No Dehydration – A Randomized Controlled Trial. *Indian Pediatr*.2020; 57 (12): 1114-1118.
 61. Apostolopoulos V, Antonipillai J, Tangalakis K, Ashton JF, Stojanovska L. Let's go bananas! Green bananas and their health benefits. *PRILOZI*.2017; 38:147-151. doi: 10.1515 / priloz-2017-0033.
 62. Alam NH, Ashraf H, Kamruzzaman M, Ahmed T, Islam S, Olesen M, et al. Efficacy of partially hydrolyzed guar gum (PHGG) supplemented modified oral rehydration solution in the treatment of severely malnourished children with watery diarrhoea: a randomized double-blind controlled trial. *J Health Pop Nutr*. 2015; 34: 3. doi: 10.1186/s41043-015-0003-3.
 63. Swanson K, Gibson G, Hutkins R, Reimer R, Reid G, VerbekeK, et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of synbiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*.2020; 17 (11):687–701.doi:10.1038 / s41575-020-0344-2.
 64. Passariello A, Terrin G, Cecere G, Micillo M, De Marco G, Di Costanzo M, et al. Randomised clinical trial: efficacy of a new symbiotic formulation containing *Lactobacillus paracasei* B21060 plus arabinogalactan and xilooligosaccharides in children with acute diarrhea. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012; 35 (7): 782-8. doi: 10.1111 / j.1365-2036.2012.05015.x.
 65. İşlek A, Sayar E, Yılmaz A, Baysan BÖ, Mutlu D, Artan R. The role of *Bifidobacterium lactis* B94 plus inulin in the treatment of acute infectious diarrhea in children. *Turk J Gastroenterol*. 2014;25 (6):628-633. doi: 10.5152 / tjg.2014.14022.
 66. Yazar A, Güven S, Dinleyici E. Effects of zinc or synbiotic on the duration of diarrhea in children with acute infectious diarrhea. *Turk J Gastroenterol*. 2016;27:537-540. doi: 10.5152 / tjg.2016.16396.
 67. Bhutta ZA, Bird SM, Black RE, Brown KH, Gardner JM, Hidayat A, et al. Therapeutic effects of oral zinc in acute and persistent diarrhea in children in developing countries: pooled analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2000;72: 1516-1522. doi: 10.1093 / ajcn / 72.6.1516.
 68. OMS/UNICEF. Tratamiento Clínico de la Diarrea Aguda. Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia/Organización Mundial de la Salud 2004 N°: WHO/FCH/CAH/04.7. [consultado 2020 enero 16]. Disponible en: <https://apps.who.int>
 69. Lazzarini M, Ronfani L. Oral zinc for treating diarrhoea in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 6:CD005436. doi: 10.1002/14651858.CD005436.pub3.
 70. Lukacik M, Thomas RL, Aranda JV. A meta-analysis of the effects of oral zinc in the treatment of acute and persistent diarrhea. *Pediatrics*. 2008; 121:326-336. doi: 10.1542/peds.2007-0921
 71. Hu C, Song J, You Z, Luan Z, Li W. Zinc oxide–montmorillonite hybrid influences diarrhea, intestinal mucosal integrity, and digestive enzyme activity in weaned pigs. *Biol Trace Elem Res*. 2012;149: 190-196. doi: 10.1007/s12011-012-9422-9.
 72. Iramain R, Jara A, Martínez Tovilla Y, Cardozo L, Morinigo R, Rojas P, et al. Consenso Internacional de Gastroenteritis Aguda en Urgencias. Comité de Emergencias SLACIP (Sociedad Latino Americana de Cuidados Intensivos Pediátricos). *Pediatr (Asunción)*. 2017; 44 (3): 249-258. Disponible en: <https://doi.org/10.18004/ped>.
 73. Patel A, Mamtani M, Dibley MJ, Badhoniya N, Kulkarni H. Therapeutic value of zinc supplementation in acute and persistent diarrhea: a systematic review. *PLoS ONE*. 2010; 5(4):e10386. doi: 10.1371/journal.pone.0010386.
 74. Grupo Ibero-Latinoamericano sobre el Manejo de la Diarrea Aguda (GILA). Guía de práctica clínica ibero-latinoamericana sobre el manejo de la gastroenteritis aguda en menores de 5 años. *An Pediatr (Barc)*. 2014; 80 (Supl. 1):1-57.
 75. Lamberti L, Fischer CL, Chan K, Jian W, Black RE. Oral Zinc

- Supplementation for the Treatment of Acute Diarrhea in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2013; 5 (11): 4715–4740. doi: 10.3390/nu5114715
76. Fischer Walker CL, Black RE. Micronutrients and diarrheal disease. *Clin Infect Dis*. 2007; 45 (Suppl. 1): S73-S77. doi: 10.1086/518152.
 77. Semba RD. Vitamin A, immunity, and infections. *Clin Infect Dis*. 1994; 19: 489-499. doi: 10.1093/clinids/19.3.489
 78. Castejón H, Ortega P, Díaz M, Amaya D, Gómez G, Ramos M, et al. Prevalencia de deficiencia subclínica de vitamina A y desnutrición en niños marginales de Maracaibo, Venezuela. *Arch Latinoam Nutr*. 2001; 51(1) (Supl.1). Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-06222001000100003.
 79. Yakoob MY, Theodoratou E, Jabeen A, Imdad A, Eisele TP, Ferguson J, et al. Preventive zinc supplementation in developing countries: impact on mortality and morbidity due to diarrhea, pneumonia and malaria. *BMC Public Health*. 2011; 11(Suppl. 3): S23. doi: 10.1186/1471-2458-11-S3-S23.
 80. Grotto I, Mimouni M, Gdalevich M, Mimouni D. Vitamin A supplementation and childhood morbidity from diarrhea and respiratory infections: a meta-analysis. *J Pediatr*. 2003; 142 (3):297-304. doi: 10.1067/mpd.2003.116
 81. Imdad A, Yakoob MY, Sudfeld C, Haider BA, Black RE, Bhutta ZA. Impact of vitamin A supplementation on infant and childhood mortality. *BMC Public Health*. 2011; 11(Suppl.3): S20. Disponible en: <https://www.biomedcentral.com/1471-2458/11/S3/S20>
 82. Bhandari N, Bahl R, Sazawal S, Bhan MK. Breast-feeding status alters the effect of vitamin A treatment during acute diarrhea in children. *J Nutr*. 1997; 127(1):59-63. doi: 10.1093/jn/127.1.59.
 83. Imdad A, Mayo-Wilson E, Herzer K, Bhutta Z.A. Vitamin A supplementation for preventing morbidity and mortality in children from six months to five years of age. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2017; (3):CD008524. doi: 10.1002/14651858.CD008524.pub3.
 84. Gilaberte Y, Aguilera J, Carrascosa J, Figueroa F, Romani J, Nagore E. La Vitamina D: Evidencias y Controversias. *Actas Dermosifiliogr*. 2011; 102 (8): 572-588. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ad.2011.03.015>.
 85. Norman A. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *Am J Clin Nutr*. 2008; 88:4915-4995. doi: 10.1093/ajcn/85.5.1236.
 86. Grant W, Lahore H, McDonnell S, Baggerly C, French C, Aliano J, Bhattoa H. Evidence that vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 infections and deaths. *Nutrients*. 2020; 12: 988-1006. doi.org/10.3390/nu12040988
 87. Schwalfenberg G.K. A review of the critical role of vitamin D in the functioning of the immune system and the clinical implications of vitamin D deficiency. *Mol. Nutr. Food Res*. 2011 [consultado 2020 enero 30]; 55 (1): 96-108. doi: 10.1002 / mnfr.201000174.
 88. Liu P.T, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan B.H, Krutzik S.R, Ochoa M.T, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science*. 2006; 24;311(5768):1770-1773. doi: 10.1126/science.1123933.
 89. Laaksi I. Vitamin D and respiratory infection in adults. *Proc. Nutr. Soc*. 2012; 71: 90–97. doi: 10.1017/S0029665111003351.
 90. Zhao Y, Ran Z, Jiang Q, Hu N, Yu B, Zhu L, Shen L, et al. Vitamin D Alleviates Rotavirus Infection through a MicroRNA-155-5p Mediated Regulation of the TBK1/IRF3 Signaling Pathway In Vivo and In Vitro. *Int. J. Mol. Sci*. 2019; 20(14): 3562. doi.org/10.3390/ijms20143562
 91. Lu R, Wu S, Xia Y, Sun J. The vitamin D receptor, inflammatory bowel diseases and colon cancer. *Curr Colorectal Cancer Rep*. 2012; 8:57-65. doi: 10.1007/s11888-011-0114-1
 92. Yalçın SS, Yurdakök K, Tezcan I, Oner L. Efecto de la suplementación con glutamina sobre la diarrea, la interleucina-8 y la inmunoglobulina A secretora en niños con diarrea aguda. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004; 38 (5): 494-501. doi: 10.1097 / 00005176-200405000-00007.
 93. Sharma L, Riva A. Intestinal Barrier Function in Health and Disease-Any Role of SARS-CoV-2? *Microorganisms*. 2020; 8 (11): 1744. doi: 10.3390/microorganisms8111744