

Tratamiento de la diarrea aguda en niños: Estado del arte*

La enfermedad diarreica es un problema importante tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo y representa una carga pesada de salud pública con un gran impacto económico. El objetivo de este artículo es presentar una actualización sobre la etiología y la importancia de la enfermedad diarreica, su carga económica y las guías vigentes para el tratamiento de la enfermedad aguda en niños.

Etiología de la enfermedad diarreica

La diarrea aguda se define como 3 o más deposiciones líquidas al día durante menos de 14 días. Sin embargo, la Organización Mundial de la Salud (OMS) hace énfasis en la utilidad de que los padres tengan la capacidad de decidir si los niños tienen o no diarrea y en que en los primeros meses de vida, debe tener en cuenta más los cambios en la consistencia de la materia fecal que la frecuencia de las deposiciones⁽¹⁾. La gastroenteritis infecciosa aguda (GIA) resulta de varias infecciones virales, bacterianas y parasitarias. Los patógenos causales más frecuentes en niños son Rotavirus, Escherichia coli, Salmonella y Shigella spp. Otros virus como norovirus, astrovirus y adenovirus también se detectan con frecuencia. La contribución relativa de los diferentes agentes causales puede variar según el sitio geográfico específico y en cerca del 40% de los casos no se puede detectar el agente causal⁽²⁾. Los niños más pequeños, especialmente en sus primeros dos años de vida, son particularmente vulnerables a la diarrea aguda y también están más expuestos a deshidratación y malnutrición⁽³⁾.

Una carga importante para la Salud Pública

Todas las formas de diarrea en la infancia son una amenaza potencial para la vida y la gastroenteritis infantil es la principal causa de mortalidad en niños; en los años 2000 a 2003 representó el 18% de muertes de causa específica en niños menores de 5 años de edad. Es la segunda causa

de morbilidad global después de la neumonía y es una de las principales causas de discapacidad ajustada por años de vida (4,7%). La incidencia de gastroenteritis infantil es especialmente frecuente en áreas que usan aguas residuales (4) y se estima que aproximadamente el 88% de las muertes por diarrea en el mundo se puede atribuir al agua no potable, a condiciones inadecuadas de salubridad y a mala higiene⁽⁵⁾.

De acuerdo con el reciente informe de OMS/UNICEF⁽⁶⁾, 15 países dan cuenta de casi el 75% de todas las muertes por diarrea en niños menores de 5 años de edad y más del 80% de las muertes debidas a diarrea en niños ocurren en África y Asia del Sur. Aunque los esfuerzos por controlar la diarrea infantil han resultado en disminución significativa de la mortalidad (los últimos datos muestran que 1,1 millones de personas mueren anualmente por enfermedad diarreica en comparación con 3,3 millones de muertes por año en estudios publicados entre 1980 y 1990 y 2 a 2,5 millones entre 1990 y 2000), la morbilidad diarreica permanece relativamente sin cambios. En regiones/países en desarrollo, más de mil millones de episodios de diarrea ocurren cada año en niños menores de 5 años de edad (mediana de 3,2 episodios de diarrea por niño-año) en las áreas con mayor pobreza⁽⁷⁾. Las tasas persistentes de morbilidad son preocupantes porque la diarrea temprana en niños puede tener efectos a largo plazo en el crecimiento y en la función cognitiva⁽⁸⁾.

Así, la diarrea infantil es una carga importante para la salud pública y se asocia con costos considerables en salud, tanto para las familias como para los programas y las organizaciones de salud pública.

Manejo Terapéutico

Una vez se diagnostica la diarrea y se establecen los hallazgos clínicos, los cuales indican principalmente la duración y presencia o no de sangre en las deposiciones, no son necesarias pruebas de laboratorio y se puede

prescribir tratamiento sintomático. Puesto que la GIA generalmente es autolimitada y como la posibilidad de resistencia siempre se debe tener en cuenta, es recomendable evitar el zento sintomático. La terapia de rehidratación oral (TRO) con continuación de la alimentación debe seguir siendo el centro del tratamiento de la diarrea infantil. La TRO ha reducido dramáticamente las tasas de mortalidad pero no tiene ningún efecto sobre la frecuencia de movimientos intestinales, la duración de la diarrea ni las pérdidas de fluidos y sigue siendo infrautilizada. En países en desarrollo, solo el 33% de los niños con diarrea recibe TRO para tratar su enfermedad.

En 2004, OMS y UNICEF recomendaban el uso de sales de rehidratación oral (SRO) asociadas a tabletas de zinc para tratar todos los tipos de diarrea en todos los grupos de edad⁽¹¹⁻⁹⁾. Los suplementos de zinc pueden aumentar la absorción de las SRO y reducir el uso inadecuado de medicación. Sin embargo, los datos son escasos (especialmente en países en desarrollo) y estos productos no están muy disponibles en la mayoría de los países en desarrollo.

Por primera vez en 2008, con el fin de facilitar el tratamiento de la diarrea infantil, las guías con base en evidencias del grupo de trabajo ESPGHAN/ESPID sobre diarrea aguda incluyeron fármacos activos contra la diarrea asociados a las SRO⁽¹⁰⁾. Sin embargo, como es probable que los otros medicamentos se usen en casa y con poca supervisión médica, deben cumplir con las siguientes especificaciones: (i) ser seguros y bien tolerados; (ii) poder usarse junto con SRO; (iii) ser efectivos sin importar la causa de la diarrea.

Medicamentos anti-diarreicos

Hay 4 grupos de medicamentos anti-diarreicos: agentes antimotilidad (loperamida), agentes antisecretores (racecadotril), probióticos y adsorbentes:

- **Loperamida**, un agonista del receptor μ , actúa reduciendo la peristalsis. Su uso en niños ha sido desaconsejado por la OMS y la Academia Norteamericana de Pediatría debido a preocupaciones acerca de su eficacia y seguridad en niños pequeños⁽¹¹⁾. No se debería administrar cuando

se sospecha enfermedad inflamatoria intestinal (sangre visible en las deposiciones, síndrome Sin ser parte de este grupo de fármacos, el ondansetrón, un bloqueador selectivo del receptor de serotonina 5 HT-3 y que posee propiedades anti-eméticas ha sido evaluado como adyuvante a la TRO en el tratamiento de la GIA. Estudios limitados han mostrado que una dosis única puede ser efectiva para prevenir el vómito⁽¹²⁾.

- **Racecadotril** es un inhibidor de la encefalinasa para uso oral. Al evitar la ruptura de las encefalinas, sustancias opiáceas endógenas abundantes en el sistema nervioso entérico, el medicamento reduce la hipersecreción de agua y electrolitos hacia la luz intestinal. Ha mostrado ser tan efectivo como loperamida en resolver la diarrea aguda en adultos⁽¹³⁾ y ser efectivo en la diarrea acuosa en niños⁽¹⁴⁾. En un meta-análisis realizado por Szajewska y cols. en 2007⁽¹⁵⁾ se revisó la efectividad y la seguridad de racecadotril usado como adyuvante de la TRO para tratar la gastroenteritis aguda en niños. Se encontró que el fármaco era efectivo en reducir la duración de la diarrea aguda y el volumen de las deposiciones en niños de 3 a 48 meses de edad.

Sin embargo, se trataba de solo 3 ensayos aleatorios controlados que incluyeron 471 participantes y solo dos de los ensayos informaban el volumen de materia fecal excretada. Por lo tanto, los autores concluyeron que se requerían más datos para establecer la seguridad y costo-efectividad de racecadotril en niños ambulatorios antes de que se pueda usar como terapia de rutina.

- **Los probióticos** fueron definidos por FAO/OMS como "microorganismos vivos que al ser administrados en cantidad adecuada confieren un beneficio de salud al huésped"⁽¹⁶⁾. Sus principales aplicaciones eran el tratamiento y la prevención de la diarrea asociada a antibióticos. Sin embargo, no hay evidencia de la eficacia de la mayoría de los probióticos y los beneficios son específicos de la cepa y dependientes de la dosis. *Saccharomyces boulardii*⁽¹⁷⁾ y *Lactobacillus GG*⁽¹⁸⁾ han mostrado eficacia sobre la duración de la diarrea en niños y sobre la consistencia de las deposiciones pero

no sobre los principales criterios de la Organización de Mantenimiento de la Salud (HMO) por ejemplo, la reducción de más del 30% del volumen de las deposiciones. Como no hay suficientes pruebas para la mayoría de las preparaciones, solo las bacterias probióticas con eficacia demostrada (*Saccharomyces boulardii* y *Lactobacillus GG*) en dosis adecuadas deberían usarse como adyuvante de la TRO ⁽¹⁰⁾.

- **Diosmectita** es una arcilla natural de silicato de aluminio-magnesio con una estructura cristalina en láminas y que pertenece a la clase terapéutica de adsorbentes. Cuando se ingiere, el fármaco se confina al borde de la luz del epitelio (no se absorbe ni se metaboliza) y actúa como un agente tópico, no sistémico. La diosmectita no tiene efecto sobre la motilidad intestinal ni sobre el crecimiento bacteriano, pero se une y adsorbe eficientemente varios enteropatógenos como *Escherichia Coli*, rotavirus, coronavirus y toxinas bacterianas tales como enterotoxinas A, B y C de *Clostridium difficile* y de *Clostridium perfringens* ⁽¹⁹⁾.

En una revisión sistemática realizada en 2006 por Szajewska y cols., 6 de 9 ensayos aleatorios controlados (1.238 participantes) presentaron la mejor evidencia de la efectividad de la diosmectita en diversos síndromes diarreicos⁽²⁰⁾. En un ensayo aleatorio controlado reciente, la diosmectita mostró que reduce el volumen de las deposiciones (principal criterio de la HMO) y la duración de la diarrea en niños con diarrea acuosa aguda, especialmente en quienes eran positivos para rotavirus ⁽²¹⁾.

Aunque los datos sobre la eficacia de la diosmectita son prometedores, su costo-efectividad y la delineación de los grupos de pacientes (positivo para rotavirus, pacientes ambulatorios) requieren mayor estudio. Sin embargo, las recomendaciones ESPGHAN/ESPID sugieren que la esmectita puede ser considerada como adyuvante a las SRO en el tratamiento de la diarrea aguda en niños ⁽²²⁾.

Conclusión

A pesar de marcada mejoría en la accesibilidad a los servicios de salud, la enfermedad diarreica aun causa muertes en niños, principalmente en países en desarrollo. También tiene consecuencias a largo plazo en el crecimiento y en el desarrollo físico y cognitivo. La corrección de la deshidratación con la TRO y el mantenimiento de un buen estado nutricional son los principales objetivos del tratamiento. La adición a la TRO de medicamentos cuya seguridad y efectividad hayan sido bien evaluadas y claramente demostradas puede reducir la carga mundial económica y en la salud al reducir la gravedad y la duración de los episodios de diarrea. La inmunización con rotavirus ha demostrado ser altamente protectora contra episodios graves de gastroenteritis en países desarrollados y en desarrollo⁽²²⁻²⁴⁻²⁵⁾, ha sido recomendada recientemente por la OMS ⁽²⁶⁾ y se espera que reduzca, junto con otras intervenciones, la carga de la diarrea infecciosa en niños.

Referencias:

1. WHO/Unicef Joint Statement, clinical management of acute diarrhoea, WHO, UNICEF, 2004. 8 pages
2. O'Ryan M, Prado V, Pickering LK. A millennium update on pediatric diarrhoeal illness in the developing world. *Semin Pediatr Infect Dis.* 2005; 16 (2): 125-36
3. Rice AL, Sacco L, Hyder A, Black RE. Malnutrition as an underlying cause of childhood deaths associated with infectious diseases in developing countries. *Bulletin of the World Health Organization* 2000;78:1207-21
4. WHO estimates of the causes of death in children: Bryce J, Boschi-Pinto C, Shibuya K, et al and WHO Child Health Epidemiology Reference Group. WHO estimates of causes of death in children. *Lancet.* 2005;365:1147-1152
5. Lopez AD, Mathers CD: Measuring the global burden of disease and epidemiological transitions: 2002-2030. *Ann Trop Med Parasitol.* 2006; 100 (5-6): 481-99.
6. WHO/UNICEF report: 14 October 2009
7. Kosek M, Bern C, Guerrant RL: The global burden of diarrhoeal disease, as estimated from studies published between 1992 and 2000. *Bull World Health Organ.* 2003; 81(3): 197-204
8. Lorntz B, Soares AM, Moore SR, Pinkerton R, Gansneder B, Bovbjerg VE, Guyatt H, Lima AM, Guerrant RL. Early childhood diarrhoea predicts impaired school performance. *Pediatr Infect Dis J.* 2006; 25(6):513-20.
9. Larson CP, Roy SK, Khan AI, Rahman AS, Qadri F. Zinc treatment to under-five children: applications to improve child survival and reduce burden of disease. *J Health Popul Nutr.* 2008; 26 (3):356-65.
10. Guarino A, Albano F, Ashkenazi S, Gendrel D, Hoekstra JH, Shamir R, et al. European Society for Paediatric Infectious Diseases/ European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 46: 619-21.
11. Li ST, Grossman DC, Cummings P: Loperamide therapy for acute diarrhoea in children: systematic review and metaanalysis. *PLoS Med* 2007; 4 (3): e98.
12. Manteuffel J. Use of antiemetics in children with acute gastroenteritis: Are they safe and effective? *J Emerg Trauma Shock.* 2009; 2(1): 3-5.
13. Wang HH, Shieh MJ, Liao KF. A blind, randomized comparison of racecadotril and loperamide for stopping acute diarrhoea in adults. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 1540- 1543
14. Salazar-Lindo E, Santisteban-Ponce J, Chea-Woo E et al: Racecadotril in the treatment of acute watery diarrhoea in children. *N Engl J Med* 2000; 343:463-7.
15. Szajewska H, Ruszczynski M, Chmielewska A, Wiczorek J. Systematic review: racecadotril in the treatment of acute diarrhoea in children. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007; 26(6):807-13.
16. FAO/WHO. Guidelines for the evaluation of probiotics in food. Report of a joint FAO/WHO working group on drafting guidelines for the evaluation of probiotics in food. London, Ont., Canada (2002).
17. Szajewska H, Skórka A, Dylag M. Meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* for treating acute diarrhoea in children. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007; 25(3):257-64. Erratum in: *Aliment Pharmacol Ther.* 2009; 29(7):800.
18. Szajewska H, Skórka A, Ruszczynski M, Gieruszczak-Białek D. Meta-analysis: *Lactobacillus GG* for treating acute diarrhoea in children. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007; 25(8):871-81.
19. Weese JS, Cote NM, deGannes RV: Evaluation of in vitro properties of di-tri-octahedral smectite on clostridial toxins and growth. *Equine Vet J.* 2003; 35 (7): 638-41.
20. Szajewska H, Dziechciarz P, Mrukowicz J. Meta-analysis: Smectite in the treatment of acute infectious diarrhoea in children. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006; 23 (2): 217-27
21. Dupont C, Foo JL, Garnier P, Moore N, Mathiex-Fortunet H, Salazar-Lindo E; Oral diosmectite reduces stool output and diarrhea duration in children with acute watery diarrhea. Peru and Malaysia Diosmectite Study Groups. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009; 7(4):456-62.
22. Guarino A, Albano F, Ashkenazi S, Gendrel D, Hoekstra JH, Shamir R, Szajewska H; European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition; European Society for Paediatric Infectious Diseases. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Paediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008; 46 Suppl 2:S81-122.
23. Santosham J. Rotavirus vaccine—a powerful tool to combat deaths from diarrhoea. *N Eng J Med.* 2010; 362(4): 358-60.
24. Ruiz-Palacios GM, Pérez-Schael I, Velázquez FR : Safety and efficacy of attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med.* 2006;354, (1): 11-22.
25. Vesikari T, Karvonen A, Prymula R, Schuster V, Tejedor JC, Cohen R, Meurice F, Han HH, Damaso S, Bouckennooghe A. Efficacy of human rotavirus vaccine against rotavirus gastroenteritis during the first 2 years of life in European infants: randomised, double-blind controlled study. *Lancet.* 2007;370 (9601): 1757-63
26. Meeting of the Immunization Strategic Advisory Group of Experts, April 2009 — conclusions and recommendations. *Wkly Epidemiol Rec* 2009;84 (23):220-36.

