

**EFICACIA DE *LACTOBACILLUS RHAMNOSUS* COMO TRATAMIENTO PARA LA
DIARREA POR ROTAVIRUS EN MENORES DE CINCO AÑOS.**

Valentina Guerrero Sarmiento
Ángela Valentina Reyes Martínez
Carlos Felipe Lara Moreno
Natalia Becerra Hernández
Claudia Natalia Cogollo

Universidad El Bosque
Facultad de Medicina
Pregrado en Medicina
Bogotá
2021

**EFICACIA DE *LACTOBACILLUS RHAMNOSUS* COMO TRATAMIENTO
PARA LA DIARREA POR ROTAVIRUS EN MENORES DE CINCO AÑOS.**

Valentina Guerrero Sarmiento

Ángela Valentina Reyes Martínez

Carlos Felipe Lara Moreno

Natalia Becerra Hernández

Claudia Natalia Cogollo

Director: Dr Jeadran Malagón

Coodirectora: Dra Diana Carolina Sánchez

Trabajo de grado para optar por el título de Médico Cirujano Universidad El Bosque

Facultad de Medicina

Pregrado en Medicina

Bogotá

2021

Eficacia de Lactobacillus rhamnosus como tratamiento para la diarrea por rotavirus en menores de cinco años.
V Guerrero S, A Reyes Martínez, C Lara Moreno, N Becerra Hernández, N Cogollo.



La Universidad El Bosque no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia.

Eficacia de Lactobacillus rhamnosus como tratamiento para la diarrea por rotavirus en menores de cinco años.
V Guerrero S, A Reyes Martínez, C Lara Moreno, N Becerra Hernández, N Cogollo.

Agradecimientos

Al Dr. Jeadran Malagón Rojas por habernos guiado en este proyecto.

Tabla de contenido

Tabla de figuras	5
Tabla de anexos	6
Resumen	7
Introducción	7
Métodos	7
Resultados y conclusiones	7
Palabras clave: <i>Lactobacillus, rhamnosus</i> , diarrea, rotavirus, niños.	7
Abstract	8
Introduction	8
Methods	8
Results and conclusions	8
Key words: <i>Lactobacillus, rhamnosus</i> , diarrhea, rotavirus, children	8
Introducción	9
Metodología	12
Resultados	18
1. Desenlace principal	20
2. Desenlaces secundarios	23
Discusión	26
Limitaciones	27
Conclusiones	28
Referencias	29
Anexos	33

Tabla de figuras

Figura 1: Diagrama de flujo que documenta el proceso de IDENTIFICACIÓN y selección de los ensayos elegibles. elaboración propia a través de review manager®.	18
Figura 2: Resumen de riesgo de sesgos de acuerdo al juicio de los autores según los criterios propuestos por review manager. elaboración propia a través de review manager®.	19
Figura 3: Duración de diarrea según la intervención. elaboración propia mediante review manager®.	21
Figura 4: Duración de diarrea específicamente por rotavirus. elaboración propia mediante review manager®.	22

Tabla de anexos

Anexo 1: Duración del vómito según la intervención. elaboración propia mediante review manager®.	33
Anexo 2: Duración del vómito según la intervención. elaboración propia mediante review manager®.	33
Anexo 3: Duración de la fiebre según la intervención. elaboración propia mediante review manager®.	33
Anexo 4: Duración de la estancia hospitalaria según la intervención. elaboración propia mediante review manager®.	34
Anexo 5: Duración de la estancia hospitalaria según la intervención. elaboración propia mediante review manager®.	34
Anexo 6: Duración de la terapia con líquidos intravenosos (LIV) según la intervención. elaboración propia mediante review manager®.	34
Anexo 7: Duración de la terapia con líquidos intravenosos (LIV) según la intervención. elaboración propia mediante review manager®.	34

Resumen

Introducción: Los niveles disminuidos de *Lactobacillus* a nivel del TGI se han asociado con infecciones dentro de las que se incluye EDA. Se ha determinado que una de las principales etiologías de EDA es el rotavirus siendo responsable de altas tasas de morbimortalidad en menores de cinco años considerándose como un problema de salud pública. Aunque se han creado programas nacionales de inmunización aún se presentan cuadros clínicos de EDA asociados a rotavirus. El manejo antidiarreico es limitado por lo que se ha sugerido la inclusión de probióticos dentro del mismo. Por lo anterior, esta revisión pretende evaluar y exponer la eficacia del *Lactobacillus rhamnosus* como tratamiento para la diarrea por rotavirus en menores de cinco años.

Métodos: Se realizó una revisión rápida de la literatura a partir de ensayos clínicos aleatorizados. La búsqueda de artículos se realizó en PubMed y Scopus mediante un algoritmo diseñado por los investigadores. La herramienta Review Manager® permitió evaluar el riesgo de sesgos, así como la síntesis de resultados para variables continuas mientras que Rayyan® permitió cegar la selección de artículos.

Resultados y conclusiones: Se encontró que la administración de probióticos que incluyeran *Lactobacillus rhamnosus*, en mezcla o como única especie, fue efectiva disminuyendo la duración de diarrea, así como la duración de otros síntomas asociados al cuadro de EDA. La evidencia actual no permite concluir que el uso de *Lactobacillus rhamnosus* sea efectivo en otras poblaciones o etiologías por lo que son necesarios más estudios para definir su uso estandarizado.

Palabras clave: *Lactobacillus*, *rhamnosus*, diarrea, rotavirus, niños.

Abstract

Introduction: Decreased levels of *Lactobacillus* in the gastrointestinal tract (GIT) have been associated with infections including acute diarrheal disease (ADD). It has been determined that one of the main etiologies of acute diarrheal disease is rotavirus, which is responsible for high rates of morbidity and mortality in children under five years, which is considered a public health issue. Although national immunization programs have been created there are still cases of ADD associated with rotavirus. However, antidiarrheal management is limited, so the inclusion of probiotics within it has been suggested. Therefore, this review aims to evaluate and expose the efficacy of *Lactobacillus rhamnosus* as a treatment for rotavirus diarrhea in children under five years old.

Methods: A rapid review of the literature was conducted based on randomized clinical trials (RCT). The search for articles was carried out in PubMed and Scopus using an algorithm designed by the researchers. Review Manager® allowed evaluating the risk of bias, as well as the synthesis of results for continuous variables, while Rayyan® permitted to blind article selection.

Results and conclusions: It was found that the administration of probiotics that included *Lactobacillus rhamnosus*, in mixture or as a single species, was effective in reducing the duration of diarrhea as well as the duration of other symptoms associated with ADD. The current evidence does not allow us to conclude that the use of *Lactobacillus rhamnosus* is effective in other populations or etiologies, so further studies are necessary to define its standardized use.

Key words: *Lactobacillus*, *rhamnosus*, diarrhea, rotavirus, children

Introducción

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la diarrea como aquella deposición de heces sueltas o líquidas de tres o más veces al día o una frecuencia mayor que la normal para la persona que comprende una instauración desde horas hasta 14 días (1,2)

Cada año mueren cerca de 10 millones de niños menores de cinco años a causa de enfermedades prevenibles de las cuales el 20% se deben a la enfermedad diarreica aguda (EDA) (3–5) Al ser una entidad prevenible y tratable, las muertes por EDA son inadmisibles por lo que se han establecido medidas preventivas con el objetivo de limitar tanto número de casos como de defunciones mediante la atención médica oportuna (6). La principal complicación de EDA es la deshidratación que puede llevar a desnutrición y muerte dependiendo de la edad y las características de la población pediátrica y el riesgo nutricional de la misma (7,8).

El estudio Global Burden Diseases (GBD) 2015 estimó que las enfermedades diarreicas causaron 1.31 millones de muertes a nivel mundial siendo responsables de 499.000 muertes en menores de cinco años (9).

En Latinoamérica según los datos publicados por el estudio GBD 2015 la tasa de mortalidad en todas las edades es de 4.2 por cada 100.000 mientras que en menores de cinco años es de 19.3 por cada 100.000 (10).

Para el año 2016 la diarrea fue la octava causa de muerte en todas las edades a nivel mundial y la quinta en la población menor de cinco años identificando en dicha población un total de 1'105.406.865 episodios de diarrea. (11)

Se ha propuesto el indicador de la carga de enfermedad con el propósito de cuantificar la brecha existente entre el estado de salud de una población y un gold estándar facilitando una evaluación estandarizada que permita efectuar una evaluación epidemiológica para priorizar intervenciones en salud. (12,13)

Las predicciones obtenidas proporcionan información sobre los años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) de un individuo que padece una determinada patología (12,13).

Así, la carga de EDA para Colombia se evaluó en 2017 registrando 271.32 AVAD por cada 100.000 habitantes de todas las edades y 997.5 AVAD por cada 100.000 menores cinco años (14,15)

En Colombia, los cuadros diarreicos virales predominan por rotavirus con una cifra de 228.047 muertes a nivel mundial (16). La etiología rotavírica globalmente se atribuyen 3.1 muertes por cada 100.000 habitantes en cualquier rango de edad comparado con 20.3 muertes por cada 100.000 menores de cinco años causadas por dicha etiología (16)

Según la OMS en América los rotavirus causan aproximadamente 75.000 hospitalizaciones y cerca de 15.000 muertes anuales constituyéndose como el principal agente de gastroenteritis aguda afectando en un 95% a menores de cinco años (17). A nivel mundial, la infección por rotavirus es responsable de 111 millones de episodios de gastroenteritis, 600.000 muertes anuales y dos millones de hospitalizaciones de las cuales el 40% se presenta en menores de cinco años (17).

Afortunadamente en Latinoamérica, los esquemas de vacunación contra rotavirus han disminuido entre 2% al 6% la mortalidad en menores de cinco años conforme se garantiza saneamiento básico, servicios de salud y seguridad alimentaria que se relacionan no sólo a etiología rotavírica sino a cuadros diarreicos por otros patógenos (9,16)

Varios autores han sugerido la inclusión de probióticos para tratar EDA, especialmente en poblaciones pediátricas (18) . Un probiótico es un microorganismo vivo que al administrarse por vía oral en las concentraciones adecuadas confiere beneficios en la salud del hospedador y mejora el equilibrio microbiano intestinal (19–22) .

Particularmente, los *Lactobacillus* han coevolucionado con la especie humana siendo un componente predominante en el tracto gastrointestinal (TGI) al punto de no ser reconocidos por el sistema inmune (23). Así, se ha creado una relación huésped-microbio comprobada en múltiples estudios que demuestran que la baja concentración de *Lactobacillus* en cultivos se asocia a infecciones comparado con cultivos en los que su concentración es predominante y en los que no se desarrolla infección (23). La disminuida presencia de *Lactobacillus* a nivel del TGI se ha asociado a infecciones dentro de las que se incluye EDA (23).

El *Lactobacillus rhamnosus* (LGG) se ha caracterizado por tener la mayor tasa de crecimiento y una morfología particular que facilita su identificación y aislamiento permitiendo su desarrollo como probiótico (24,25). Las cepas de LGG se han considerado como probióticos en concentraciones entre 10^6 hasta 10^9 UFC/mL por su capacidad para aliviar los cuadros clínicos de patologías relacionadas con la pérdida de microorganismos benéficos del TGI (26,27).

La alta prevalencia de diarrea en menores de cinco años y la mortalidad asociada lleva a los autores a determinar ¿cuál es la eficacia del LGG como tratamiento de diarrea por rotavirus en menores de cinco años?

Metodología

Se realizó una revisión rápida de la literatura a partir de ensayos clínicos aleatorizados o RCT sin restricción de tiempo y con restricción de idioma para artículos en inglés o español. Se consideraron los RCT cuyo grupo de estudio fueran menores de cinco años en los que la intervención fuera con *LGG* independiente o en mezcla con otros probióticos y que fueran comparados con placebo en el grupo control. En caso de que los artículos tuvieran una mezcla de probiótico los resultados se analizan por separado para evitar sesgos en cuanto a la eficacia del probiótico administrado de forma independiente versus el probiótico en mezcla.

Se excluyeron los artículos que estudiaran patologías diferentes a diarrea, se excluyeron todas las patologías que no son de etiología viral y en caso de presentar múltiples agentes causales virales los resultados se enfocan a rotavirus. Se excluyen todos aquellos estudios que hayan tenido un tratamiento diferente a probióticos y aquellos que tengan una intervención con probióticos pero que no incluyan *LGG*. Ni la duración de los estudios ni la frecuencia de dosificación fueron tenidos en cuenta como criterios de inclusión o exclusión.

La búsqueda de artículos se realizó en PubMed y Scopus mediante un algoritmo diseñado por los investigadores que se ajustó a la estructura de cada uno basado los términos MeSH: #diarrhea #rotavirus #children #Lactobacillus #rhamnosus. La búsqueda de artículos se limita a dichas bases de datos debido a que al aplicar el algoritmo de búsqueda fueron las bases de datos que más resultados arrojaban con respecto al tema de interés del presente trabajo. Además de ello los artículos encontrados en otras bases de datos cumplían con criterios de exclusión por lo que no estaban incluidos. Uno de los investigadores descargó los archivos generados y subió dichos archivos a Rayyan®. (*Figura 1*)(28).

Rayyan® es una aplicación web que permite a los autores de la presente revisión cegar la selección de artículos. Los títulos y los resúmenes fueron evaluados por los cinco investigadores quienes aplicaron los criterios de inclusión y exclusión. En caso de desacuerdo en el proceso de selección se llevó a cabo una discusión conjunta entre todos los investigadores para determinar la inclusión o exclusión definitiva de los artículos.

Una vez seleccionados los artículos mediante Rayyan®, se extrajo la información relacionada con autores, año de publicación, edad, grupo de intervención, grupo control, resultados medidos, definición del resultado principal y establecimiento de resultados secundarios por cada uno de los artículos según lo plasmado por sus respectivos autores (Tabla 1). Durante la extracción de datos los investigadores encontraron que la población estudio de dos de los artículos Lee 2015 y Szymanski 2006 se extienden hasta los seis y siete años respectivamente. A pesar de los criterios de exclusión, estos artículos fueron incluidos en la revisión.

Para determinar el desenlace principal de la revisión la Tabla 1 permitió determinar qué desenlace se analizaba con mayor frecuencia en los estudios seleccionados. El desenlace con más repeticiones fue la duración de la diarrea. Dicho desenlace se analiza en la presente revisión como un desenlace importante entendiendo la duración de la diarrea como el tiempo que tarda el paciente en curarse de la misma.

Los resultados secundarios que serían analizados en la revisión, se seleccionaron si se presentaban en dos o más de los artículos incluidos. Si determinado resultado secundario sólo estaba en un artículo seleccionado no sería incluido como resultado secundario.

Posteriormente se realizó una lectura de texto completo en la que cada revisor leyó un artículo para efectuar la revisión de cinco artículos en total. La lectura de texto completo permitió que los artículos fueran sometidos a una evaluación del riesgo de sesgo de los estudios que se llevó a cabo mediante Review Manager® una herramienta de la Colaboración Cochrane que consideraba los siguientes criterios: Tipo de método de aleatorización (sesgo de selección), ocultación de la asignación (sesgo de selección), cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización), cegamiento de la evaluación de resultado (sesgo de detección), datos de resultado incompletos (sesgo de deserción) y notificación selectiva (sesgo de notificación). En todos los casos, una respuesta positiva se consideró de bajo riesgo de sesgo mientras que una respuesta negativa indica alto riesgo de sesgo.

Para la síntesis de datos para resultados continuos, se utilizó el software Review Manager®. Todos los análisis agrupados se basarán en el modelo de efectos aleatorios.

Para los resultados continuos los investigadores extrajeron el número total de participantes tanto en el grupo control como en el grupo de intervención, así como las medias y las desviaciones estándar (DE) y el valor P. Se efectuó una categorización de los artículos incluidos de acuerdo a la intervención realizada en cada estudio de tal forma que se analizaron los resultados obtenidos de acuerdo a lo siguiente:

- 1) Intervención con *Lactobacillus rhamnosus* cepa única.
- 2) Intervención con mezcla de *Lactobacillus rhamnosus*.
- 3) Intervención con mezcla de *Lactobacillus*.

Adicionalmente se enfocaron los resultados a la pregunta de investigación relacionada con infecciones por rotavirus por lo que se analizaron los resultados de acuerdo con:

- 1) Intervención con mezcla de cepas de *Lactobacillus rhamnosus*
- 2) Intervención con *Lactobacillus*.

El artículo de Sindhu 2014 se analizó de forma independiente ya que al incluirlo en los últimos dos grupos la heterogeneidad al agruparlos resultaba muy alta.

En cuanto a los resultados nuestro enfoque principal fue la medición de la duración de la diarrea entendido como el tiempo que tarda el paciente en curarse de la misma. La diarrea por rotavirus tiene un promedio de duración típico que oscila entre los 3-5 días, es decir entre 72 a 120 horas. El cuadro clínico se resuelve en el transcurso de los primeros 7 días y en casos extremos puede extenderse hasta dos semanas. El rotavirus puede presentar un cuadro clínico asintomático o un cuadro sintomático con diarrea como su síntoma principal teniendo como complicación deshidratación severa e incluso muerte. (29–31)

Se consideraron los resultados clínicos informados por los investigadores según su relevancia para la revisión actual por lo que se establecieron los siguientes resultados secundarios: Frecuencia de diarrea (número de episodios), duración de la fiebre (horas), duración de la estancia hospitalaria (horas) y duración de la terapia intravenosa (horas). Los resultados tanto principal como secundarios serán medidos a través de la media, desviación estándar (DE) y valor P para datos continuos que se incluyen como medidas del efecto de tratamiento con intervalo de confianza (IC) de 95%. (32,33)

Una vez seleccionados los artículos, los autores extrajeron los datos descritos en la *Tabla 1*. Durante la extracción de datos se encontró que la población estudio de los artículos Lee 2015 y Szymański 2006 se extiende hasta los seis y siete años respectivamente. Cabe aclarar que las dosis administradas de cada intervención oscilaban entre a UFC. Por dicha razón, la intervención seleccionada para el ensayo de Basu 2009 fue aquella que comparaba el grupo B que administraba una dosis de UFC versus el grupo control.

Las desviaciones estándar faltantes en el estudio Sindu 2014 se obtuvieron por contacto directo con los autores. La información entregada por los autores fue incluida en la revisión. Las medias y desviaciones estándar que no fueron obtenidas de los artículos incluidos fueron excluidas del resultado principal o el resultado secundario según el caso.

La heterogeneidad entendida como el porcentaje de la variación total entre los estudios se cuantificó mediante I^2 . El I^2 resultante representa el porcentaje de la variación total entre los estudios que es atribuible a la heterogeneidad entre los grupos de estudio más que al azar. Se consideró alta variabilidad entre los estudios a una heterogeneidad $>$ a 50% (32)

Los resultados tanto principal como secundarios serán medidos a través de la media, DE y valor P para datos continuos que se incluyen como medidas del efecto de tratamiento con IC de 95%.

Las DE faltantes en el estudio Sindu 2014 se obtuvieron por contacto directo con los autores (34). La información entregada por los autores fue incluida en la revisión. Las medias y DE que no fueron obtenidas de los artículos incluidos fueron excluidas del resultado principal o secundario según el caso.

Se considera un valor P estadísticamente significativo siempre y cuando $P < 0.05$. Un valor P superior es considerado no significativo.

Finalmente, para determinar si la pregunta de investigación ha sido estudiada previamente se efectuó una búsqueda en el repositorio de PROSPERO encontrando que la pregunta para el presente trabajo no ha sido respondida ni ha tenido revisiones anteriores.

Resultados

La búsqueda de RCT en las dos bases de datos seleccionadas arrojó un total de 55 artículos para ser analizados. Para éstos 55 artículos se inició una verificación de los criterios de inclusión y exclusión basada en el título y el resumen de cada artículo. Dicho análisis llevó a los autores a excluir 46 de los 55 artículos. Los motivos de la exclusión se muestran en la Figura 1.

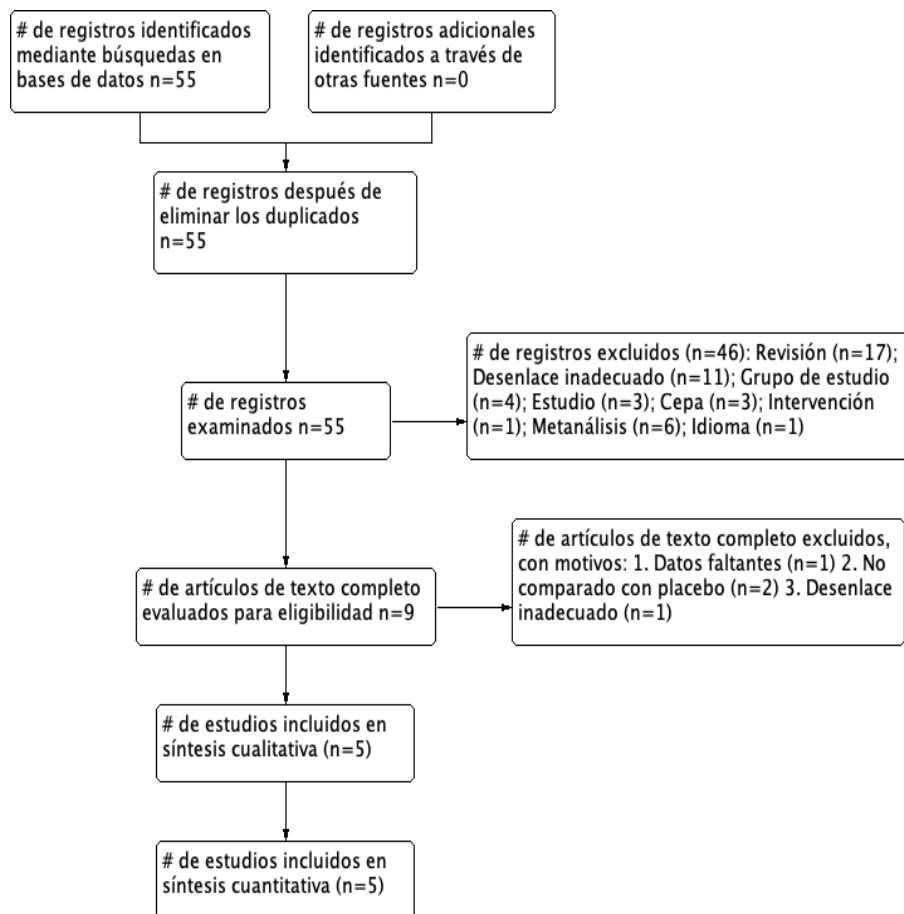


Figura SEQ Figura * ARABIC 1: Diagrama de flujo que documenta el proceso de identificación y selección de los ensayos elegibles. Elaboración propia a través de Review Manager®.

Seguidamente, los 9 artículos seleccionados fueron evaluados a texto completo aplicando nuevamente criterios de inclusión y exclusión. La aplicación de los criterios llevó a los autores a excluir 4 de los 9 artículos. Los motivos de la exclusión se presentan en la Figura 1.

Finalmente, para el desarrollo de la presente revisión se escogieron 5 artículos en los que se efectuó un análisis cuanti y cualitativo de la información, así como del riesgo de sesgo de los estudios según los criterios para la evaluación de sesgo en la sección de metodología. Los riesgos de sesgo se plasman en la *Figura 2*.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Basu 2009	+	+	+	+	+	+	
Lee 2015	+	+	+	+	+	+	
Rosenfeldt 2002	●	+	?	?	+	+	
Sindhu 2014	+	+	+	+	+	+	
Szymański 2006	+	+	+	+	+	+	

Figura 2: Resumen de riesgo de sesgos de acuerdo al juicio de los autores según los criterios propuestos por Review Manager. Elaboración propia a través de Review Manager®.

Los resultados proporcionados se estudiaron e interpretaron determinando su relevancia dentro de la presente revisión. El análisis y la relevancia de los resultados se estableció mediante la lectura de texto completo que permitió extraer los datos descritos en la *Tabla 1* determinado así el desenlace principal y los desenlaces secundarios.

La población de estudio corresponde a los menores de cinco años debido a que el rotavirus afecta con mayor frecuencia a dicho grupo poblacional. La población de estudio como criterio de inclusión eran menores de cinco años, sin comorbilidades dentro de un contexto hospitalario. Sin embargo, durante la extracción de datos se encontró que la población estudio de los artículos Lee 2015 y Szymański 2006 se extiende hasta los seis y siete años respectivamente. A pesar de ello, dichos estudios fueron incluidos en la revisión. A continuación, se presentan los resultados obtenidos de la revisión del desenlace principal y los secundarios.

1. Desenlace principal

1.1 Duración de diarrea

La literatura reporta que la diarrea aguda por rotavirus tiene un promedio de duración típico que oscila entre las 72 a 120 horas siendo ese nuestro punto de corte comparador para determinar si la intervención disminuye o no el tiempo de duración de la diarrea (29–31). La síntesis de resultados de acuerdo a la intervención se muestra en la Figura 3.

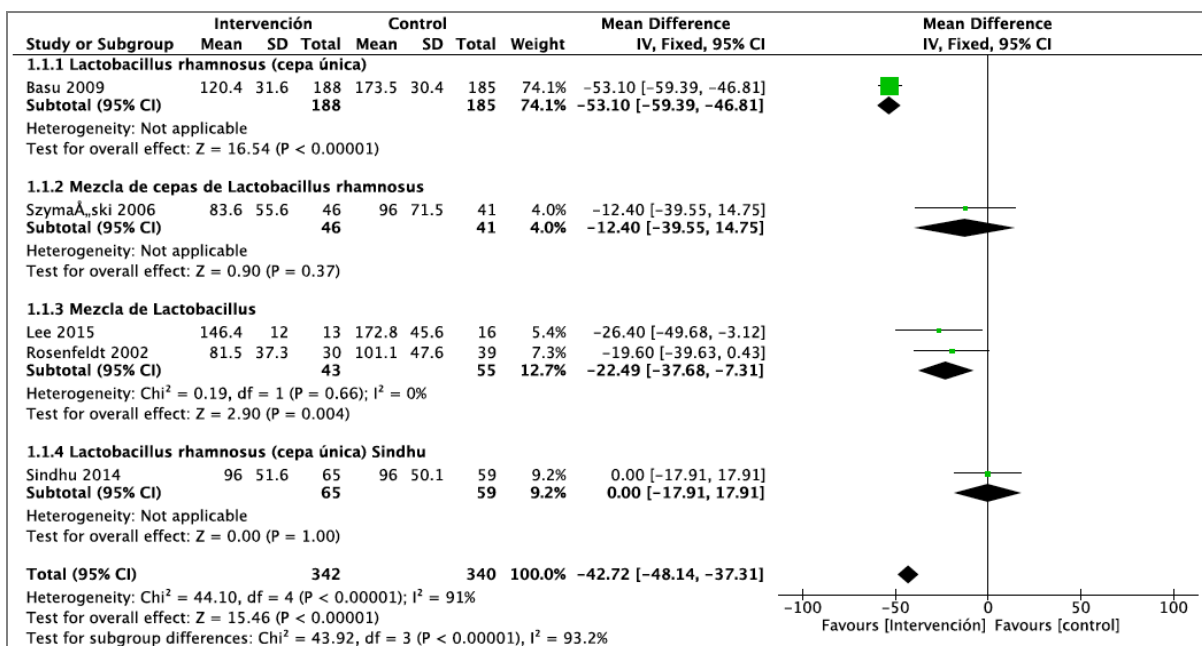


Figura 3: Duración de diarrea según la intervención. Elaboración propia mediante Review Manager®.

En India se desarrollaron dos ensayos que evaluaron la duración de la diarrea al administrar una única cepa de LGG. El primero (n=373) en 2009 realizado por Basu et al (35) mostró que la administración de una única cepa de LGG favoreció la intervención disminuyendo en 53.10 horas el tiempo de diarrea con un valor de P < a 0.00001, siendo estadísticamente significativo. Para 2014 el

ensayo (n=124) de Sindhu et al (36) no tuvo efectos estadísticamente significativos en la duración de la diarrea con un valor de P = 1.00.

En Polonia, Szymański y colaboradores (37) efectuaron un ensayo (n=87) cuya intervención se basó en una mezcla de LGG, mostrando una disminución en la duración de la diarrea de 12.40 horas favoreciendo la intervención. Sin embargo, el valor de P = 0.37 no demostró ser estadísticamente significativo.

La intervención con una mezcla de *Lactobacillus* se analizó en dos ensayos (38,39) que conjuntamente lograron disminuir 22.49 horas en el tiempo de la diarrea. Si bien el lapso de tiempo entre cada estudio es de doce años, el análisis individual demuestra que el ensayo de Lee y colaboradores (38) tiene una disminución de 24.4 horas comparado con Rosenfeldt (39) que evidencia una disminución de 19.60 horas con un valor P = 0.0004, demostrando ser estadísticamente significativo.

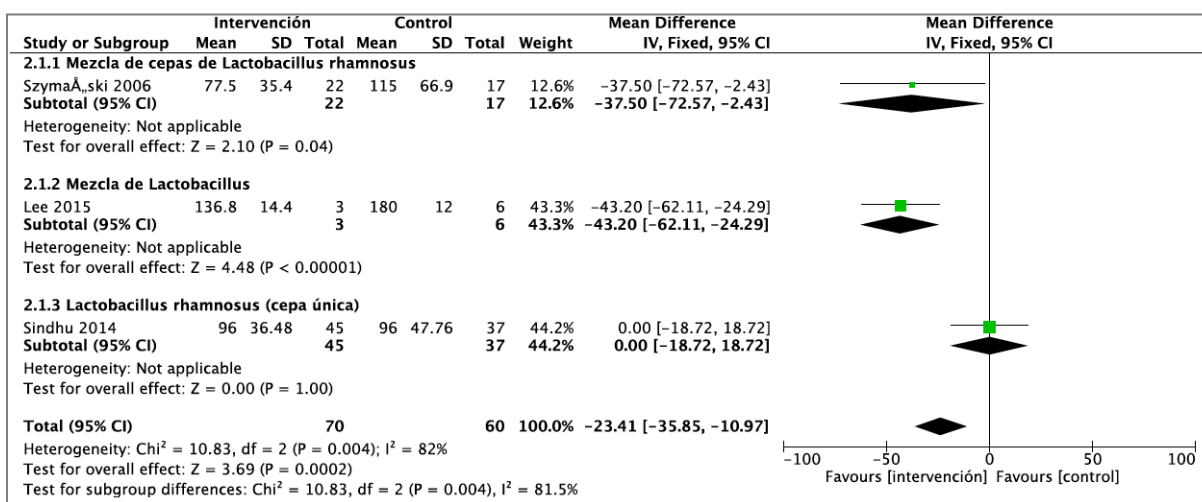


Figura 4: Duración de diarrea específicamente por Rotavirus. Elaboración propia mediante Review

Manager®.

Los resultados enfocados a EDA por rotavirus se presentan en la Figura 4 y se analizan según la intervención. Szymański (37) mostró una disminución en la duración de la diarrea de 37.50 horas en su estudio (n=39). El total de pacientes (n=9) que presentan EDA por rotavirus en el estudio de Lee y colaboradores (38) es limitado por lo que los resultados pueden presentar sesgos asociados a la cantidad de pacientes estudiados. Sin embargo, la intervención en los 9 pacientes mostró que la mezcla de diferentes especies de *Lactobacillus* disminuyó la duración de la diarrea en 43.20 horas que, a pesar de la muestra resulta estadísticamente significativa ($P = <0.00001$). Por su parte, los valores de la media para duración de diarrea en el ensayo (n=82) de Sindhu et al (36) no variaron con el placebo ni con la intervención probiótica por lo que no se evidencian efectos estadísticamente significativos en la duración en horas de la diarrea ($P = 1.00$).

2. Desenlaces secundarios

La EDA se puede presentar como un cuadro clínico asintomático o un cuadro sintomático con diarrea como su síntoma principal. Sin embargo, la diarrea no es el único síntoma que se presenta en los cuadros diarreicos. Dentro de los síntomas asociados a la diarrea se incluyen frecuentemente vómito, fiebre y náuseas. En caso de presentar un cuadro sintomático la principal complicación es la deshidratación severa que incluso puede llevar a la muerte del paciente. La deshidratación secundaria a diarrea, requiere un manejo intrahospitalario con terapia de líquidos endovenosos y estancia hospitalaria. (40)

2.1 Vómito

Tres de los estudios muestran que la intervención reduce la duración del vómito. El ensayo (n=373) de Basu y colaboradores (35) redujo la duración del vómito en 5.10 horas (MD 5.10; IC 95%; -12.23 a 2.03) tras administrar una cepa única de LGG (ver anexo 1). Por su parte, Lee (36) y

Rosenfeldt (39) muestran que la mezcla de diferentes especies de *Lactobacillus* disminuye significativamente la duración del vómito en 13.39 horas (MD 13.39; IC 95%; -26.60 a -0.18 con una heterogeneidad baja de $I^2=22\%$) (ver anexo 2). Lee (38) y Rosenfeldt (39) muestran resultados estadísticamente significativos ($P = 0.05$) a diferencia de Basu y colaboradores ($P = 0.16$).

2.2 Fiebre

Los estudios de Lee (38) y Rosenfeldt (39) muestran que la mezcla de diferentes especies de *Lactobacillus* disminuye la duración de la fiebre en 6.98 horas a pesar de no ser estadísticamente significativa (MD 6.98; IC 95% -24.50 a 10.54, baja heterogeneidad con $I^2=0\%$; $P = 0.43$) (ver anexo 3).

La EDA se puede presentar como un cuadro clínico asintomático o un cuadro sintomático con diarrea como su síntoma principal teniendo como complicación deshidratación severa e incluso muerte.

2.3 Estancia hospitalaria

Rosenfeldt y colaboradores (39) en su estudio ($n=69$) logran determinar que al mezclar diferentes especies de *Lactobacillus* se disminuye significativamente en el tiempo de estancia hospitalaria en 24.60 horas (MD 26.40; IC 95%; -43.74 a -9.06; $P<0.003$) (ver anexo 4).

Por su parte, Basu (35) mostró una reducción en el tiempo de estancia hospitalaria de 85 horas mostrando significancia estadística (MD 85.00; IC 95%; -93.29 a -76.71; $P<0.00001$) (ver anexo 5).

2.4 Terapia de líquidos intravenosos (LIV)

La intervención con una cepa única de LGG en el estudio (n=373) de Basu (35) tiene impacto en la disminución en la terapia de LEV de 48.18 horas (MD 48.18; IC 95% -54.07 a -42.29) con un valor $P < 0.00001$, siendo estadísticamente significativo (ver anexo 6). Mientras que Szymański et al (36) concluye que la administración de una mezcla LGG influye positivamente en la reducción de la duración de la terapia de LEV en 8.30 horas pero que no resulta estadísticamente significativa (MD 8.30; IC 95%; -18.81 a 2.21; $P = 0.12$) (ver anexo 7).

El reporte de efectos adversos se llevó a cabo en cuatro de los artículos incluidos. En tres artículos (35,37,38) se describe que no se encontraron efectos adversos. Por el contrario, uno de los artículos (36) describe cuatro eventos adversos en el grupo de intervención que concluyeron no relacionarse con la misma reportando la recuperación de los cuatro pacientes.

Discusión

El desenlace principal para esta revisión fue determinar la duración de la diarrea en niños posterior a la administración de mezclas de especies de *Lactobacillus* que incluían LGG como especie ya sea como cepa única o en mezcla junto con otras cepas de *L. rhamnosus*. Según nuestra categorización, con respecto a las enfermedades diarreicas de diversas etiologías se concluye que la administración de dichos probióticos disminuye la diarrea en un promedio de 42.72 horas (Figura 3) por lo que se favorece su administración.

Dentro de los subgrupos analizados, se puede afirmar que la administración de una cepa única de *L. rhamnosus* fue la intervención que tuvo mayor impacto en la reducción de la duración de la diarrea en 53.10 horas independiente de la etiología. En la categoría enfocada a rotavirus se encontró que la administración de una mezcla de especies de *Lactobacillus* redujo la duración de la diarrea en 43.20 horas siendo superior al tiempo promedio de reducción correspondiente a 23.41 horas en la duración de la diarrea (Figura 4).

Con relación a los desenlaces secundarios es posible afirmar que cualquier intervención disminuye la duración del vómito, la estancia hospitalaria, la administración de LEV y la fiebre. Sin embargo, cabe destacar que la intervención con cepa única de *L. rhamnosus* tuvo mayor impacto en la disminución del tiempo de la estancia hospitalaria como de la administración de LEV con una reducción de 85 horas y 48.18 horas respectivamente. La intervención con mezcla de especies de *Lactobacillus* fue la más significativa en cuanto a la duración del vómito con una disminución de 13.39 horas.

Limitaciones

La búsqueda se llevó a cabo en dos bases de datos con restricción de idioma para inglés y español. El número de RCT relacionados al objetivo de la revisión es limitado lo que dificultó la búsqueda y selección de artículos. Además, el estudio de los grupos y la significancia de sus resultados se vieron afectados por la cantidad de participantes analizados en cada grupo pues oscilaba entre 87 a 129 participantes para el análisis de diarrea y grupos entre 9 a 82 participantes para el análisis de diarrea por rotavirus. El protocolo no está registrado.

Conclusiones

La revisión comprobó que la administración de probióticos fue efectiva al disminuir la duración de la diarrea, así como otras condiciones asociadas al cuadro diarreico agudo. Con respecto a la diarrea, independientemente de la etiología se puede afirmar que la administración de una única cepa de LGG reduce la diarrea con un resultado significativo por encima de las otras intervenciones.

La duración de la diarrea rotavírica se ve reducida significativamente cuando se administra una mezcla de especies de *Lactobacillus* y no únicamente LGG. En dicha mezcla de especies de *Lactobacillus* se incluía el LGG y éste se asociaba a otros *Lactobacillus* por lo que se podría afirmar que el efecto del LGG administrado independientemente si bien es eficaz para disminuir la duración de la diarrea su eficacia puede aumentar si se asocia otras especies del género. Lastimosamente el estudio en el que se comprueba el efecto de la mezcla de especies de *Lactobacillus* se llevó a cabo en un grupo de estudio de nueve participantes.

Por lo anterior consideramos que al ver el potencial de dicha intervención en la reducción de la diarrea es necesario reevaluar la intervención en un grupo de estudio significativo de tal forma que se pueda establecer si los resultados de esta primera intervención se repiten en grupos de estudio de mayor tamaño para determinar si la intervención es o no eficaz.

Con relación a los desenlaces secundarios es posible afirmar que cualquier intervención disminuye en mayor o menor medida la duración del vómito, la estancia hospitalaria, la administración de LEV y la duración de la fiebre.

Eficacia de Lactobacillus rhamnosus como tratamiento para la diarrea por rotavirus en menores de cinco años.
V Guerrero S, A Reyes Martínez, C Lara Moreno, N Becerra Hernández, N Cogollo.

La evidencia actual no permite concluir que el uso de LGG sea efectivo en otras poblaciones, además puede variar según la etiología. Sin embargo, son necesarios más estudios para poder definir su uso estandarizado.

Referencias

1. Organización Mundial de la Salud. Enfermedades diarreicas [Internet]. Organización Mundial de la Salud. [citado 14 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diarrhoeal-disease>
2. Wielgos K, Setkowicz W, Pasternak G, Lewandowicz-Uszyńska A. [Management of acute gastroenteritis in children]. *Pol Merkur Lek Organ Pol Tow Lek*. 30 de agosto de 2019;47(278):76-9.
3. Black RE, Morris SS, Bryce J. Where and why are 10 million children dying every year? 2003;361(9376)(Lancet):2226-34.
4. Boschi-Pinto C, Velebit L, Shibuya K. Estimating child mortality due to diarrhoea in developing countries. 2008;86(9)(Bull World Health Organ):710-7.
5. Wardlaw T, Salama P, Brocklehurst C, Chopra M, Mason E. Diarrhoea: why children are still dying and what can be done. 14 de octubre de 2009 [citado 17 de octubre de 2020];375(9718)(Lancet):870-2. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(09\)61798-0/fulltext#](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(09)61798-0/fulltext#)
6. Ministerio de protección y salud social, Colciencias. Guía de referencia rápida para prevención, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad diarreica aguda en niños menores de 5 años. [Internet]. Centro Nacional de Investigación en Evidencia y Tecnologías en Salud; 2013. Disponible en: https://www.consultorsalud.com/wp-content/uploads/2014/10/gpc_profesionales_-_eda_julio_2013.pdf
7. Organización Panamericana de la Salud. Unidad de Rehidratación Oral Comunitaria UROC: Manual para Agentes Comunitarios Voluntarios de Salud [Internet]. Da Vinci Editores & CIA S en C; 2012 [citado 17 de octubre de 2020]. Disponible en: https://www.paho.org/col/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=pubicaciones-ops-oms-colombia&alias=1353-cartilla-uroc190612&Itemid=688
8. Román-Riechmann E, Barrio-Torres J, López-Rodríguez MJ. Diarrea aguda. En: *Protocolos diagnósticos y terapéuticos en pediatría* [Internet]. España: Asociación Española de Pediatría; 2009. p. 11-20. Disponible en: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/diarrea_ag.pdf
9. Troeger C, Forouzanfar M, Rao PC, Khalil I, Brown A, Reiner RC, et al. Estimates of global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of diarrhoeal diseases: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Infect Dis* [Internet]. septiembre de 2017 [citado 29 de julio de 2020];17(9):909-48. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1473309917302761>
10. Herrera-Benavente IF, Comas-García A, Mascareñas-de los Santos AH. Impacto de las enfermedades diarreicas agudas en América Latina. Justificación del establecimiento de un Comité

de Enfermedades Diarreicas en SLIPE. Rev Latinoam Infectol Pediátrica [Internet]. marzo de 2018;31(1):8-16. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/contenido.cgi?IDPUBLICACION=7832>

11. Instituto Nacional de Salud. Informe del comportamiento de la morbilidad por Enfermedad Diarreica Aguda (EDA) [Internet]. Instituto Nacional de Salud; 2019. Disponible en: https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Informesdeevento/ENFERMEDAD%20DIARRERICA%20AGUDA_2018.pdf
12. Garzón-Duque MO. Carga de la enfermedad. Rev CES Salud Pública [Internet]. 26 de agosto de 2012;3(2):289-205. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/4164159.pdf>
13. Peñaloza R, Rodríguez J, Salamanca N, Beltrán A, Rodríguez J. Estimación de la carga de enfermedad para Colombia 2010 [Internet]. 1a Ed. Bogotá, Colombia: Editorial Pontificia Universidad Javeriana, 2014.; 2014 [citado 17 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://www.javeriana.edu.co/documents/12789/4434885/Carga+de+Enfermedad+Colombia+2010.pdf/e0dbfe7b-40a2-49cb-848e-bd67bf7bc62e>
14. Institute for Health Metrics and Evaluation, Global Burden of Disease, University of Washington. DALYs de Enfermedades diarreicas en todas las edades [Internet]. GBD Compare | Viz Hub. 2019. Disponible en: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>
15. Institute for Health Metrics and Evaluation, Global Burden of Disease, University of Washington. DALYs de Enfermedades diarreicas en menores de 5 años [Internet]. GBD Compare | Viz Hub. 2019. Disponible en: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>
16. Troeger C, Blacker BF, Khalil IA, Rao PC, Cao S, Zimsen SR, et al. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of diarrhoea in 195 countries: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet Infect Dis [Internet]. noviembre de 2018 [citado 27 de octubre de 2020];18(11):1211-28. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1473309918303621>
17. Castillo O, de la Hoz F, Martínez M, Pacheco O, Quijada H. Enfermedad diarreica aguda por rotavirus [Internet]. 2014. Disponible en: https://www.dadiscartagena.gov.co/images/docs/saludpublica/vigilancia/protocolos/p2018/pro_eda_rotavirus_2018.pdf
18. Cáceres DC, Estrada E, DeAntonio R, Peláez D. La enfermedad diarreica aguda: un reto para la salud pública en Colombia. Rev Panam Salud Pública [Internet]. enero de 2005 [citado 27 de octubre de 2020];17(1):6-14. Disponible en: http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1020-49892005000100002&lng=es&nrm=iso&tlng=es
19. FAO/WHO, Araya, M, Morelli, L, Reid, G, Pineiro, M, Stanton, C. Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food [Internet]. 2002 [citado 27 de octubre de 2020]. Disponible en: https://www.who.int/foodsafety/fs_management/en/probiotic_guidelines.pdf

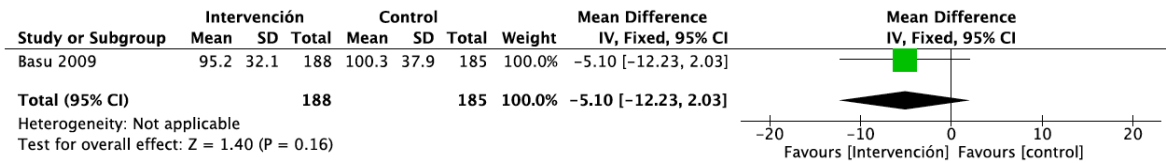
20. Guarnes F, Sanders M, Eliakim R, Fedorak R, Gangl A, Garish J, et al. Probióticos y prebióticos. Guías Mundiales de la Organización Mundial de Gastroenterología [Internet]. World Gastroenterology Organisation. 2017 [citado 27 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics-and-prebiotics-spanish-2017.pdf>
21. Harrison T, Resnick W, Wintrobe M., Kasper L, Hauser S, Jameson J. Harrison principios de Medicina Interna. En: 19va ed. Mc Graw Hill; 2015. p. 1287-9.
22. Murray R, Rosenthal S, Pfaller A. Microbiología Medica. En: Microbiología médica. 7a ed. Elsevier; 2013. p. 544-6.
23. O'Callaghan J, O'Toole PW. Lactobacillus: Host–Microbe Relationships. En: Dobrindt U, Hacker JH, Svanborg C, editores. Between Pathogenicity and Commensalism [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer; 2013 [citado 31 de julio de 2020]. p. 119-54. (Current Topics in Microbiology and Immunology). Disponible en: https://doi.org/10.1007/82_2011_187
24. Doron S, Snyderman DR, Gorbach SL. Lactobacillus GG: Bacteriology and Clinical Applications. Gastroenterol Clin North Am [Internet]. 1 de septiembre de 2005 [citado 31 de julio de 2020];34(3):483-98. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0889855305000579>
25. Segers ME, Lebeer S. Towards a better understanding of Lactobacillus rhamnosus GG - host interactions. Microb Cell Factories [Internet]. 29 de agosto de 2014 [citado 31 de julio de 2020];13(1):S7. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/1475-2859-13-S1-S7>
26. Kechagia M, Basoulis D, Konstantopoulou S, Dimitriadi D, Gyftopoulou K, Skarmoutsou N. Health Benefits of Probiotics: A Review. 2 de enero de 2013 [citado 31 de julio de 2020];2013. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/isrn/2013/481651/>
27. Martín R, Chamignon C, Mhedbi-Hajri N, Chain F, Derrien M, Escribano-Vázquez U, et al. The potential probiotic Lactobacillus rhamnosus CNCM I-3690 strain protects the intestinal barrier by stimulating both mucus production and cytoprotective response. Sci Rep [Internet]. 1 de abril de 2019 [citado 31 de julio de 2020];9(1):5398. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41598-019-41738-5>
28. Qatar Computing Research Institute, Hamad Bin Khalifa University. Rayyan QCRI [Internet]. 2019. Disponible en: <https://rayyan.qcri.org/welcome>
29. Nevis Amin Blanco, Sonsire Fernandez Castillo. Vacunas contra el rotavirus: estado actual y tendencias futuras. diciembre de 2016;23:89-97. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/2034/2034449038005.pdf>
30. Javier Stalin Villagómez Tora, Jazmín Del Roció Echeverría Rendón, Verónica Vanessa Vicuña Terán. Tratamiento de diarreas en lactantes producidas por rotavirus. Disponible en: <http://reciamuc.com/index.php/RECIAMUC/article/view/337>

31. E.L. Ford-Jones,, S.Calvin. Literature Review on Rotavirus: Disease and Vaccine Characteristics. noviembre de 2010;36.
32. Higgins JP, Savović J, Page M, Elbers P, Sterne J. Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial [Internet]. Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial. 2016. Disponible en: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-08>
33. Cochrane Collaboration. Core software for Cochrane Reviews [Internet]. Review Manager (RevMan). 2016. Disponible en: <https://training.cochrane.org/online-learning/core-software-cochrane-reviews/revman>
34. Li T, Higgins JP, Deeks J. Chapter 5: Collecting data [Internet]. Chapter 5: Collecting data. 2016. Disponible en: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-05>
35. Basu S, Paul D, Ganguly S, Chatterjee M, Chandra P. Efficacy of high-dose *Lactobacillus rhamnosus* GG in controlling acute watery diarrhea in Indian children: a randomized controlled trial. *J Clin Gastroenterol* [Internet]. 2009;43(3):208-13. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18813028/>
36. Sindhu K, Babji S, Ajjampur S, Priyadarshini S, Sarkar R, Balasubramanian K, et al. Immune response and intestinal permeability in children with acute gastroenteritis treated with *Lactobacillus rhamnosus* GG: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2014;58(8):1107-15. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24501384/>
37. Szymański H, Pejcz J, Jawień M, Chmielarczyk A, Strus M, Heczko P. 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* [Internet]. 2006;23(2):247-53. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16393304/>
38. Lee DK, Park JE, Kim MJ, Seo JG, Lee JH, Ha NJ. Probiotic bacteria, *B. longum* and *L. acidophilus* inhibit infection by rotavirus in vitro and decrease the duration of diarrhea in pediatric patients. *Clin Res Hepatol Gastroentero* [Internet]. 2015;39(2):237-44. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25459995/>
39. Rosenfeldt V, Fleischer Michaelsen K, Jakobsen M, Nexmann C, Lange P, Pedersen P, et al. Effect of probiotic *Lactobacillus* strains in young children hospitalized with acute diarrhea. *Pediatr Infect J* [Internet]. 2002;21(5):411-6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12150178/>
40. Enrique Antonio González Corona. Diarrea aguda, prolongada y persistente en niños y su diferencia de la diarrea crónica. 21. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192017000900012

Eficacia de Lactobacillus rhamnosus como tratamiento para la diarrea por rotavirus en menores de cinco años.
V Guerrero S, A Reyes Martínez, C Lara Moreno, N Becerra Hernández, N Cogollo.

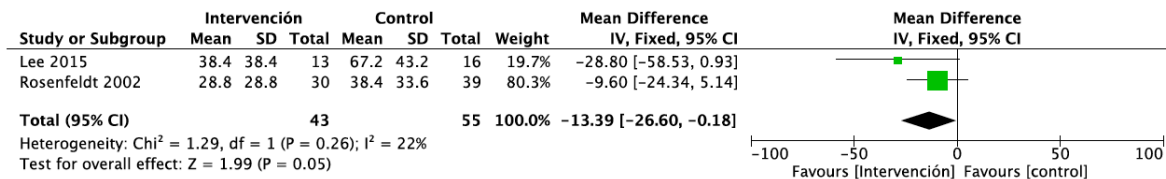
Anexos

Anexo 1



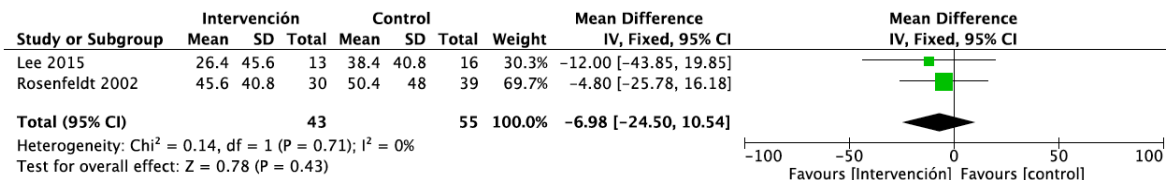
Anexo 1: Duración del vómito según la intervención. Elaboración propia mediante Review Manager®.

Anexo 2



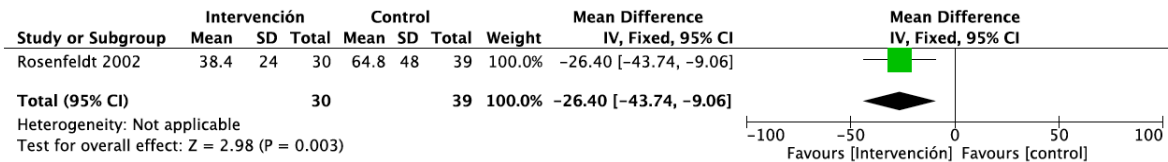
Anexo 2: Duración del vómito según la intervención. Elaboración propia mediante Review Manager®.

Anexo 3



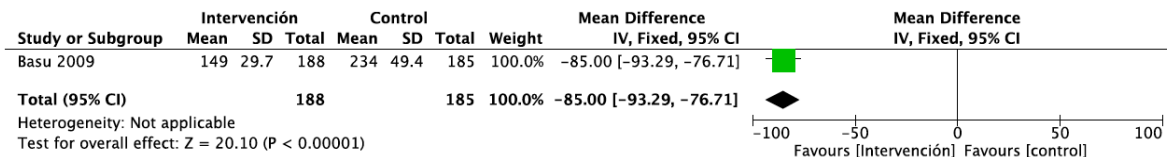
Anexo 3: Duración de la fiebre según la intervención. Elaboración propia mediante Review Manager®.

Anexo 4



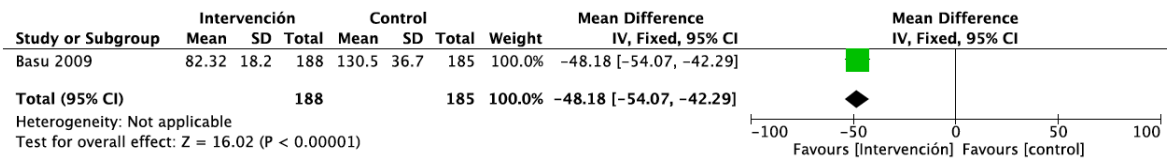
Anexo 4: Duración de la estancia hospitalaria según la intervención. Elaboración propia mediante Review Manager®.

Anexo 5



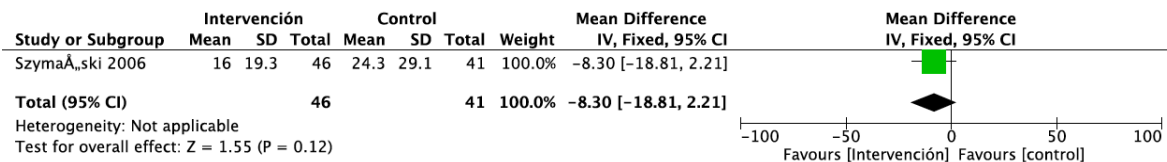
Anexo 5: Duración de la estancia hospitalaria según la intervención. Elaboración propia mediante Review Manager®.

Anexo 6



Anexo 6: Duración de la terapia con líquidos intravenosos (LIV) según la intervención. Elaboración propia mediante Review Manager®.

Anexo 7



Anexo 7: Duración de la terapia con líquidos intravenosos (LIV) según la intervención. Elaboración propia mediante Review Manager®.

Eficacia de Lactobacillus rhamnosus como tratamiento para la diarrea por rotavirus en menores de cinco años.
V Guerrero S, A Reyes Martínez, C Lara Moreno, N Becerra Hernández, N Cogollo.