

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

Pedro Gutiérrez-Castrellón^{1*}, Anna Alejandra Ortiz-Hernández², Beatriz Llamosas-Gallardo², Mario A. Acosta-Bastidas², Carlos Jiménez-Gutiérrez³, Luisa Díaz-García⁴, Anahí Anzo-Osorio⁴, Juliana Estevez-Jiménez², Irma Jiménez-Escobar⁵ y Rosa Patricia Vidal-Vázquez⁶

¹Unidad de Investigación Translacional en Salud, Hospital General Dr. Manuel Gea González, México, D.F., México; ²Departamento de Urgencias, Instituto Nacional de Pediatría, México, D.F., México; ³Unidad de Análisis de la Evidencia y Grupo Cochrane, Hospital General Dr. Manuel Gea González, México, D.F., México; ⁴Departamento de Metodología de la Investigación, Instituto Nacional de Pediatría, México, D.F., México; ⁵Dirección Médica, Hospital General Dr. Manuel Gea González, México, D.F., México; ⁶Departamento de Proyectos Estratégicos, Hospital General Dr. Manuel Gea González, México, D.F., México

Resumen

Racional del estudio: A pesar de los grandes avances en su tratamiento, la diarrea aguda continúa representando un problema de salud pública en menores de cinco años. Existe poca sistematización en el tratamiento, y la mayor parte de publicaciones establecen comparaciones del coadyuvante con placebo. **Objetivo:** Analizar, mediante una revisión sistemática, la evidencia sobre la eficacia comparativa de los coadyuvantes para el tratamiento de la diarrea aguda y presentar las comparaciones a través de un meta-análisis de tratamientos múltiples. **Métodos:** Búsqueda sistematizada en múltiples bases de datos de todos los ensayos clínicos relacionados con la utilización de racecadotril, smectita, Lactobacillus GG, Lactobacillus reuteri, Sacharomyces boulardii y zinc como coadyuvantes en diarrea aguda, evaluando como desenlace primario la duración de la diarrea. Estadísticamente la información se analizó a través de la estrategia de meta-análisis de tratamientos múltiples, evaluando la superioridad de cada medicamento mediante un análisis SUCRA. **Resultados:** Se demuestra la eficacia del racecadotril al compararlo con placebo y con el resto de los coadyuvantes analizados. La evaluación de la superioridad terapéutica situó al racecadotril en primer lugar, seguido por smectita y, después, L. reuteri. **Conclusión:** Desde el punto de vista de toma estratégica de decisiones en salud, el meta-análisis de tratamientos múltiples nos permite establecer la superioridad terapéutica del racecadotril como coadyuvante en el manejo integral de la diarrea aguda en menores de cinco años.

PALABRAS CLAVE: Meta-análisis múltiple. Tratamiento de la diarrea. Niños.

Abstract

Rationale: Despite major advances in treatment, acute diarrhea continues to be a public health problem in children under five years. There is no systematic approach to treatment and most evidence is assembled comparing active treatment

Correspondencia:

*Pedro Gutiérrez-Castrellón
Unidad de Investigación Translacional en Salud
Subdirección de Investigación Biomédica
Hospital General Dr. Manuel Gea González
Calzada de Tlalpan, 4800
Col. Sección XVI, Del. Tlalpan, C.P. 14080, México, D.F., México
E-mail: pedro.gutierrez@ideas-salud.mx

Fecha de recepción: 24-03-2014

Fecha de aceptación: 03-06-2014

vs. placebo. **Objective:** Systematic review of evidence on efficacy of adjuvants for treatment of acute diarrhea through a network meta-analysis. **Methods:** A systematic search of multiple databases searching clinical trials related to the use of racecadotril, smectite, *Lactobacillus GG*, *Lactobacillus reuteri*, *Saccharomyces boulardii* and zinc as adjuvants in acute diarrhea was done. The primary endpoint was duration of diarrhea. Information is displayed through network meta-analysis. The superiority of each coadjuvant was analyzed by Sucra approach. **Results:** Network meta-analysis showed racecadotril was better when compared with placebo and other adjuvants. Sucra analysis showed racecadotril as the first option followed by smectite and *Lactobacillus reuteri*. **Interpretation:** Considering a strategic decision making approach, network meta-analysis allows us to establish the therapeutic superiority of racecadotril as an adjunct for the comprehensive management of acute diarrhea in children aged less than five years. (Gac Med Mex. 2015;151:329-37)

Corresponding author: Pedro Gutiérrez Castellón, pedro.gutierrez@ideas-salud.mx

KEY WORDS: Multiple Meta-analysis. Diarrhea treatment. Children.

Introducción

A pesar de los grandes avances acontecidos desde hace varias décadas en el empleo de esquemas eficientes de hidratación oral, la enfermedad diarreica aguda en menores de cinco años de edad continúa representando un problema relevante de salud, generadora de una morbilidad significativa y de una carga importante impuesta a la sociedad¹. Se considera que actualmente es responsable del 10% de todas las defunciones en menores de cinco años, lo que en números absolutos representa alrededor de 800,000 muertes cada año y unas 240,000 visitas a urgencias/país/año^{2,3}. Genera tasas de hospitalización de uno por cada 25 menores de cinco años con diarrea aguda⁴ y produce costos directos de 11,465,541 dólares por cada 100,000 niños enfermos; se calcula que en un año produce gastos superiores a los dos billones de dólares por manejo ambulatorio u hospitalario^{5,6}.

A pesar de lo ubicuo de la enfermedad, y de la cantidad y diversidad de publicaciones sobre el tema, existen variaciones mundiales significativas en el tipo de tratamientos establecidos para este tipo de niños⁷. Recientemente una encuesta de los patrones de prescripción por parte de urgenciólogos pediatras en EE.UU.⁸ y un análisis de los patrones de práctica en Canadá⁹ documentaron variaciones significativas en los abordajes terapéuticos, originadas muchas de ellas por implementaciones inconsistentes de las guías de práctica clínica (GPC) existentes o de las directrices médicas. De esta forma se identificó que sólo el 28% de los médicos de urgencias manejaban de forma eficiente una GPC/vía crítica de atención y sólo en el 38% de casos existían directrices escritas y validadas sobre el manejo estandarizado de la hidratación oral¹⁰.

Al analizar las GPC recientemente publicadas o en vías de publicación sobre el tratamiento de la enfermedad

diarreica aguda nos encontramos que, si bien la mayor parte son consistentes en cuanto a la recomendación de las soluciones de rehidratación oral de osmolaridad reducida como piedra angular del tratamiento y a las recomendaciones en mayor o menor medida de otros coadyuvantes como racecadotril, esmética, probióticos y zinc, la mayor parte de recomendaciones provienen de ensayos clínicos analizados aisladamente o de revisiones sistemáticas con meta-análisis ensamblados de forma tradicional, los cuales en prácticamente su totalidad incluyen comparaciones directas de alguno de los coadyuvantes anteriormente referidos con placebo, sin que hasta el momento se hayan efectuado análisis de comparaciones indirectas de los coadyuvantes entre sí¹¹⁻¹⁶.

Por todo ello, decidimos realizar una revisión sistemática de la evidencia publicada hasta febrero de 2014 y presentarla en forma de meta-análisis de tratamientos múltiples, con la finalidad de efectuar una integración de la información a través de comparaciones directas e indirectas y, así, poder resumir de forma comprensiva la información, intentando ofrecer lineamientos para la toma costo-eficiente de decisiones en este campo.

Métodos

Se efectuó una búsqueda sistematizada y exhaustiva en Medline, Embase, Cumulative Index to Nursing and Allied Health (CINAHL), PsycINFO, the Cochrane Central Register of Controlled Trials, Lilacs, Artemisa y las bases de datos de ensayos clínicos de las principales agencias regulatorias internacionales para identificar estudios relevantes publicados desde 1960 y hasta el 28 de febrero de 2014. Se utilizaron los algoritmos de búsqueda sensible y específica previamente validados y publicados¹⁷ para la identificación de todos los ensayos clínicos relacionados con la utilización

de racecadotriilo, smectita, *L. GG*, *L. reuteri*, *S. boulardii* y zinc. Se contactó con todos los autores relevantes y los principales fabricantes de los productos bajo análisis con la finalidad de identificar información no publicada. Se incluyeron exclusivamente ensayos clínicos controlados, aleatorizados, doblemente cegados (RCT) que compararan alguno de los medicamentos anteriormente descritos con placebo para el tratamiento hospitalario o ambulatorio de la enfermedad diarreica aguda en menores de cinco años. El desenlace primario analizado fue la duración de la diarrea (horas) tras el inicio del tratamiento evaluado y los desenlaces secundarios, la tasa de gasto fecal a las 48-72 h del estudio y la frecuencia de eventos adversos.

La evaluación de los estudios se realizó en pares, de forma ciega e independiente utilizando el método de evaluación de riesgo descrito por la Colaboración Cochrane^{18,19}. Cualquier discrepancia en la evaluación de los artículos se resolvió utilizando la metodología Delphi²⁰, que siempre fue coordinada por el investigador responsable de la publicación. Acorde con las recomendaciones de la Colaboración Cochrane para el ensamblado de revisiones sistemáticas se utilizó un formato estructurado para la captura de información con la finalidad de asegurar la mayor consistencia posible. Los datos obtenidos fueron: características generales de la publicación (autor principal, año de publicación, revista de publicación, escenario en donde se realizó la investigación y tipo de financiamiento), características de los participantes (edad, género, enfermedades de base, duración e intensidad del cuadro diarreico antes del ingreso al estudio), tratamientos recibidos (tipo de soluciones de rehidratación administradas, medicamentos utilizados, dosis, duración de los tratamientos) y desenlaces analizados.

Desde el punto de vista estadístico, la información se analizó a través de la estrategia de meta-análisis de tratamientos múltiples. Considerando que el común denominador de todos los estudios fue la utilización de placebo, decidimos utilizar esta maniobra como el punto central de las comparaciones directas. Los desenlaces dicotómicos fueron analizados con el número total de participantes asignados aleatoriamente como denominador. Para el análisis secundario de eficacia medida como desenlaces binarios, se imputaron los desenlaces para la información faltante de los participantes, asumiendo que todos los participantes con información faltante no respondieron al tratamiento. Cuando se reportó la información de los abandonos, éstos fueron incluidos en el análisis. Se reportó para cada estudio potencialmente elegible la estadística descriptiva

de las características de la población y sus resultados, describiéndose el tipo de comparación y las variables clínicas y metodológicas de mayor importancia. Para cada comparación pareada (directa o indirecta) se calculó, en el caso de las variables numéricas continuas, la diferencia de promedios estandarizada ajustada de Hedges (SMD), mientras que para los desenlaces dicotómicos se calculó su respectiva razón de momios, en ambos casos con su respectivo intervalo de confianza al 95% (IC 95%). En primer término, ensamblamos un meta-análisis de tipo pareado de todos los estudios publicados. Utilizamos un modelo de efectos aleatorios considerando que los diferentes estudios estimaron diferentes efectos del tratamiento. Concomitantemente calculamos el estadístico I² y su correspondiente valor de p para evaluar objetivamente el grado de heterogeneidad.

Posteriormente ensamblamos un meta-análisis de tratamientos múltiples utilizando un modelo de efectos aleatorios a través de un abordaje bayesiano^{21,22} y resumimos los resultados utilizando los tamaños del efecto y sus intervalos de credibilidad. Utilizamos un modelo de ajuste en la forma descrita por Salanti, et al.²³.

Adicionalmente calculamos la probabilidad de superioridad de cada medicamento antidiarreico mediante un análisis SUCRA y la presentamos con un gráfico de ordenamiento relativo²⁴.

Para estimar la inconsistencia (discordancia entre la evidencia directa e indirecta con un IC 95% sin inclusión del cero), calculamos la diferencia entre los estimados directos e indirectos, tomando como referencia sólo los indicadores construidos que hubieran incluido como maniobra común el uso de placebo²⁵.

Adicionalmente ajustamos el modelo con y sin supuestos de consistencia y comparamos los dos modelos en términos de ajuste y parsimonia²⁶.

En caso de inconsistencia significativa, investigamos la distribución de las variables clínicas y metodológicas que pudieran ser una fuente potencial de heterogeneidad o inconsistencia en cada grupo de comparaciones específicas. Todos los análisis y representaciones gráficas fueron realizados en STATA 12 para Mac.

Resultados

De un total de 128 ensayos potenciales para incluir, finalmente se incluyeron 51 RCT²⁷⁻⁷⁷ en el meta-análisis de tratamientos múltiples, y a través de ellos se analizaron nueve modalidades de tratamiento: racecadotriilo, smectita, *L. GG* a dosis $> 10^{10}$ unidades formadoras de colonias (UFC), *L. GG* a dosis $\leq 10^{10}$ UFC, *L. reuteri*,

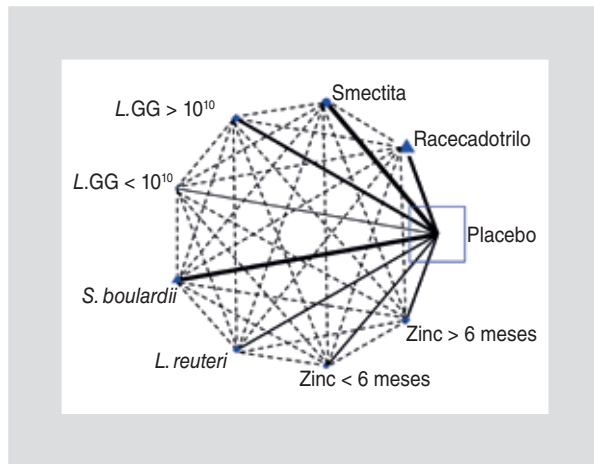


Figura 1. Comparaciones directas e indirectas de coadyuvantes en el tratamiento de la diarrea aguda en menores de cinco años.

S. boulardii, zinc en > 6 meses, zinc en ≤ 6 meses y placebo. Todos los estudios incluidos compararon dos grupos y tenían en común la comparación con placebo. Al sumar el total de pacientes incluidos identificamos que 5,391 niños fueron asignados a placebo y 5,324 niños, a alguno de los otros medicamentos. El promedio de duración de los estudios fue de 4.5 ± 1.3 días y el tamaño promedio de la muestra, de 90 ± 89 pacientes por estudio. En relación con las características clínicas, la mayoría de los estudios incluyeron niños con diarrea moderada a intensa; el 54% de los estudios fueron realizados en salas de hidratación oral en donde se invitó a los niños a permanecer hospitalizados para fines de medición de la tasa de gasto fecal, mientras que los estudios restantes fueron realizados con pacientes ambulatorios. A excepción de las comparaciones directas de cada uno de los medicamentos con placebo, las 56 comparaciones entre

medicamentos distintos a placebo fueron de tipo indirecto (Fig. 1).

Al analizar mediante comparaciones directas el impacto de los medicamentos y de placebo en la duración de la diarrea, el meta-análisis demostró una eficacia significativa de prácticamente todos los medicamentos, excepto *L. GG* a dosis < 10¹⁰ UFC y zinc en menores de seis meses (Fig. 2, Tabla 1).

El meta-análisis de tratamientos múltiples en el cual se evaluaron tanto las comparaciones directas como las indirectas identificó una superioridad del racecadotril sobre el resto de los coadyuvantes, seguido por smectita, y aparentemente hubo una equivalencia terapéutica entre los distintos tipos de prebióticos analizados cuando se compararon entre sí; de igual forma, identificamos una equivalencia terapéutica entre los distintos tipos de prebióticos al compararlos con la administración de zinc en mayores de seis meses (Fig. 3).

Con la finalidad de demostrar la consistencia de las comparaciones, tanto de las directas como de las indirectas, se efectuó una modelación del gráfico de embudo, y se identificó un patrón de comportamiento muy similar entre los estudios, con diferencias similares al observar tanto el tamaño del efecto del error estándar como el del efecto de las comparaciones específicas, lo que permite soportar la robustez del modelo y las conclusiones señaladas en el meta-análisis de tratamientos múltiples (Fig. 4).

Finalmente, utilizando la información de los análisis previos, tanto de las comparaciones directas como de las indirectas, establecimos un modelo de ordenamiento relativo utilizando el comando SUCRA de STATA 12.0 con la finalidad de identificar el primer mejor tratamiento según el desenlace primario analizado, e identificamos en primer lugar a racecadotril,

Tabla 1. Características de las comparaciones directas y su impacto en la duración de la diarrea

Comparación	Grupo activo (n)	Grupo placebo (n)	SMD (IC 95%)	Valor de z (p)
Racecadotril vs. placebo	699	685	-3.33 (de -5.13 a -1.52)	3.61 (0.0001)
Smectita vs. placebo	948	951	-1.95 (de -2.62 a -1.27)	5.70 (0.0001)
<i>L. GG</i> > 10 ¹⁰ UFC vs. placebo	1,129	1,315	-0.82 (de -1.31 a -0.34)	3.32 (0.001)
<i>L. GG</i> ≤ 10 ¹⁰ UFC vs. placebo			-0.88 (de -1.97 a 0.20)	1.59 (0.11)
<i>S. boulardii</i> vs. placebo	596	596	-0.81 (de -1.07 a -0.55)	6.05 (0.001)
<i>L. reuteri</i> vs. placebo	133	154	-1.11 (de -1.45 a -0.77)	6.34 (0.001)
Zinc vs. placebo (≤ 6 meses)	625	709	0.09 (de -0.02 a 0.20)	1.61 (0.11)
Zinc vs. placebo (> 6 meses)	1,086	1,089	-0.20 (de -0.41 a 0.00)	1.92 (0.05)

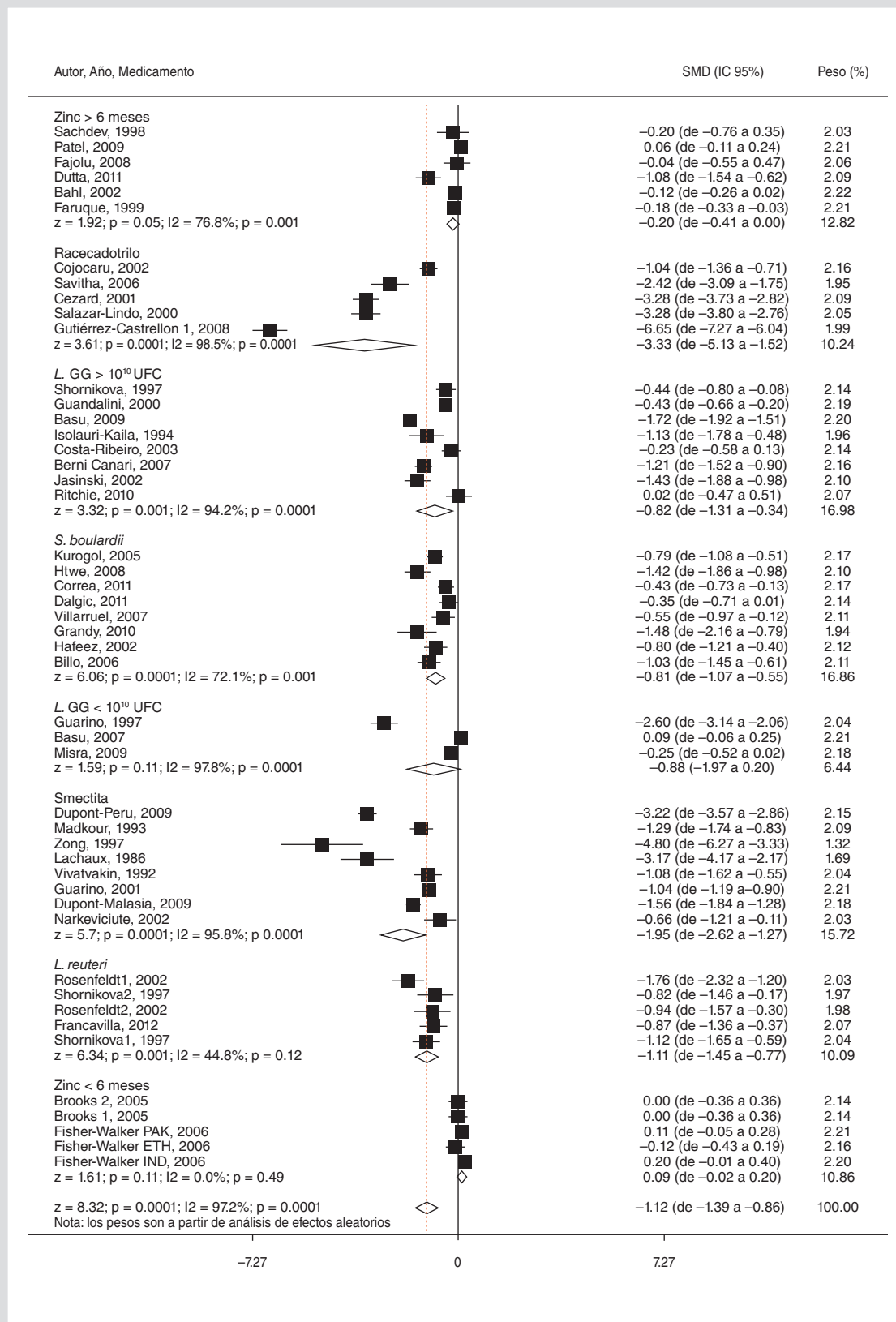


Figura 2. Meta-análisis de comparaciones directas.

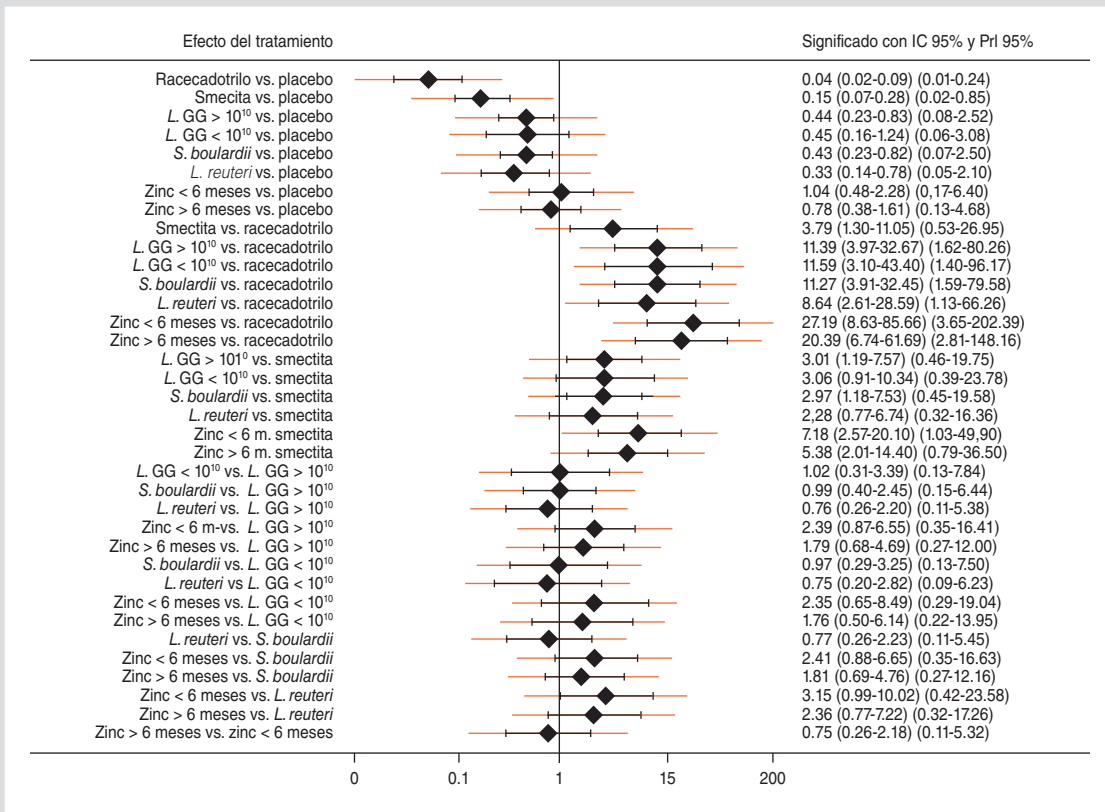


Figura 3. Meta-análisis de comparaciones directas e indirectas de coadyuvantes en el tratamiento de la diarrea aguda en menores de cinco años.

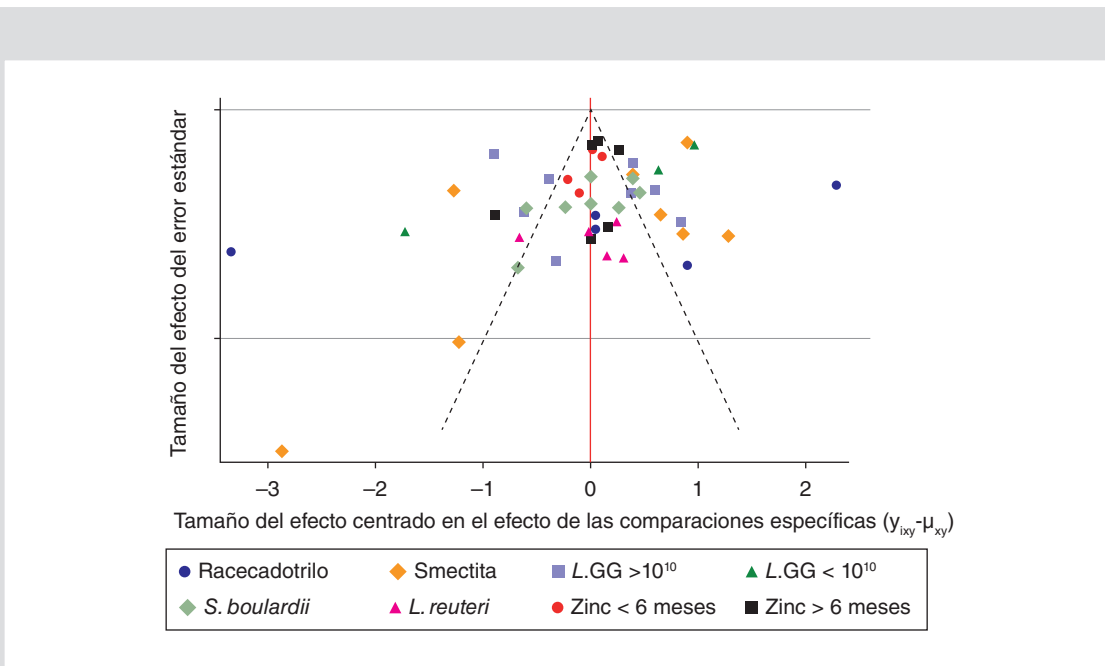


Figura 4. Gráfico de embudo de las comparaciones múltiples.

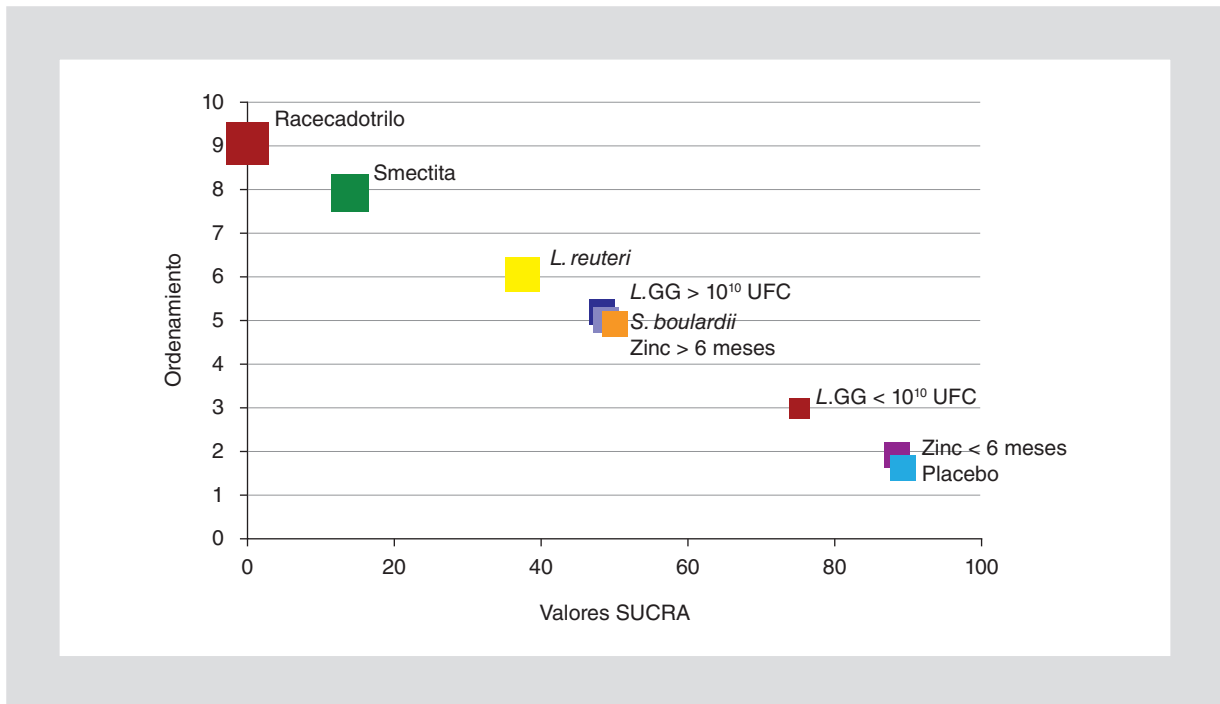


Figura 5. Evaluación del mejor tratamiento.

con un valor de 9.0, seguido de smectita (7.0) y, en tercer lugar, *L. reuteri* (6.0) (Fig. 5).

Discusión y conclusiones

La gastroenteritis aguda continúa representando una causa importante de morbimortalidad en niños, principalmente en países con recursos limitados. Aunque hay una proporción significativa de casos leves y autolimitados, representa una causa importante de hospitalización y se asocia con una carga significativa de la enfermedad^{78,79}.

Analizada desde una perspectiva global, adquiere una importancia tremenda desde el punto de vista de la salud pública si consideramos que genera alrededor del 20% de todas las defunciones que ocurren en menores de cinco años en el mundo⁸⁰.

A pesar de la intensa promoción que se realiza para considerar las soluciones de rehidratación oral como la piedra angular del tratamiento, se estima que menos del 20% de los niños con gastroenteritis aguda reciben de forma óptima un esquema preventivo o terapéutico para este tipo de problemas, lo cual conlleva tasas elevadas de hospitalización, complicaciones, estancias prolongadas y costos directos e indirectos muy elevados⁸¹. Así, se estima que, sólo en EE.UU., esta enfermedad genera 1.5 millones de visitas al médico/

año, 220,000 hospitalizaciones (el 10% de todas las admisiones hospitalarias en EE.UU.) y un número muy significativo de ausentismo escolar y laboral⁸².

Todo ello ha motivado que, si bien los esquemas de hidratación oral con soluciones de osmolaridad reducida continúan considerándose como la piedra angular del tratamiento, se establezca cada vez más la necesidad de contar con coadyuvantes terapéuticos basados en evidencia científica con rigor metodológico que permitan de forma sumatoria o sinérgica favorecer la evolución de este tipo de padecimientos y, por ende, reducir las complicaciones, la mortalidad y las hospitalizaciones, así como el impacto económico asociado⁸³.

A diferencia de las publicaciones previas, incluidas revisiones sistemáticas con meta-análisis tradicionales de comparaciones pareadas que por lo general han efectuado contrastes de los diversos coadyuvantes con placebo, la originalidad de la presente propuesta radica en el hecho de incluir análisis no sólo de comparaciones directas (coadyuvante vs. placebo), sino incluso de comparaciones no publicadas o indirectas (por ejemplo, racecadotriilo vs. smectita; smectita vs. *L. reuteri*), que de forma robusta permiten poder establecer políticas de toma de decisiones acerca de la mejor o mejores alternativas de terapia coadyuvante⁸⁴⁻⁸⁸.

Los resultados de este meta-análisis de comparaciones múltiples permiten, en primer término, observar el efecto que los distintos coadyuvantes poseen cuando se comparan con placebo, pero al mismo tiempo permiten, en segundo término, visualizar de forma gráfica y matemática los efectos generados al efectuar las comparaciones indirectas en las cuales los coadyuvantes se comparan entre sí, identificándose de forma inmediata la superioridad que en primer lugar puede tener racecadotril, seguido por smectita, y posteriormente la equivalencia terapéutica de otros coadyuvantes entre sí, como la administración de *S. boulardii*, *L. reuteri* a dosis altas ($> 10^{10}$ UFC), *L. reuteri* o zinc en mayores de seis meses. De forma paralela y concordante, al efectuar el análisis SUCRA, que de una u otra forma pondera el número de ensayos publicados, el tamaño de la muestra en cada uno de ellos y, dentro del tipo de coadyuvante, la calidad metodológica de los diseños, así como la significancia y robustez de los resultados reportados, podemos confirmar la superioridad de racecadotril como coadyuvante para el manejo de este padecimiento, seguido de cerca por la administración de smectita o de *L. reuteri*. Consideramos que este tipo de análisis y de hallazgos son de utilidad significativa para el tomador de decisiones con la finalidad de, bajo el esquema de costo-efectividad y riesgo-beneficio, poder apoyarse de forma objetiva en el proceso de toma eficiente de decisiones en salud.

Bibliografía

1. Payne DC, Vinje J, Szilagyi PG, et al. Norovirus and medically attended gastroenteritis in U.S. children. *N Engl J Med*. 2013;368(12):1121-30.
2. Liu L, Johnson HL, Cousens S, et al. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet*. 2012;379(9832):2151-61.
3. Freedman SB, Steiner MJ, Chan KJ. Oral ondansetron administration in emergency departments to children with gastroenteritis: an economic analysis. *PLoS Med*. 2010;7(10): pii: e1000350.
4. Malek MA, Curns AT, Holman RC, et al. Diarrhea- and rotavirus-associated hospitalizations among children less than 5 years of age: United States, 1997 and 2000. *Pediatrics*. 2006;117(6):1887-92.
5. Majowicz SE, McNab WB, Sockett P, et al. Burden and cost of gastroenteritis in a Canadian community. *J Food Prot*. 2006;69(3):651-9.
6. Dennehy PH. Acute diarrheal disease in children: epidemiology, prevention, and treatment. *Infect Dis Clin North Am*. 2005;19(3):585.
7. Powell EC, Hampers LC. Physician variation in test ordering in the management of gastroenteritis in children. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2003;157(10):978-83.
8. Freedman SB, Gouin S, Bhatt M, et al. Prospective assessment of practice pattern variations in the treatment of pediatric gastroenteritis. *Pediatrics*. 2011;127(2):E287-95.
9. Freedman SB, Sivabalasundaram V, Bohn V, Powell EC, Johnson DW, Boutis K. The treatment of pediatric gastroenteritis: a comparative analysis of pediatric emergency physicians' practice patterns. *Acad Emerg Med*. 2011;18(1):38-45.
10. Kinlin LM, Bahm A, Guttman A, Freedman SB. Department resources and strategies employed in the treatment of pediatric gastroenteritis. *Acad Emerg Med*. 2013;20(4):361-6.
11. Farthing M, Salam MA, Lindberg G, et al. Acute diarrhea in adults and children: a global perspective. *J Clin Gastroenterol*. 2013;47(1):12-20.
12. Gonzales SC, Bada MC, Rojas GR, Bernal AG, Chávez BC; Instituto Nacional de Salud del Niño. [Clinical practice guidelines on the diagnosis and treatment of infectious acute diarrhea in children Peru - 2011]. *Rev Gastroenterol Peru*. 2011;31(3):258-77.
13. Salazar-Lindo E, Polanco Allué I, Gutiérrez-Castrellón P; 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: tratamiento farmacológico. *An Pediatr (Barc)*. 2014;80 Suppl 1:15-22.
14. Gutiérrez Castrellón P, Polanco Allué I, Salazar Lindo E. [An evidence based Iberic-Latin American guideline for acute gastroenteritis management in infants and preschoolers]. *An Pediatr (Barc)*. 2010;72(3):220.e1-220.e20.
15. Pięścik-Lech M, Shamir R, Guarino A, Szajewska H. Review article: the management of acute gastroenteritis in children. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;37(3):289-303.
16. Guarino A, Albano F, Ashkenazi S, et al. 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.
17. Wong SS1, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc*. 2006 Oct;94(4):451-5.
18. Higgins JPT, Altman DG, Sterne JAC. Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. In: Higgins JPT, Green S (eds). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0*. The Cochrane Collaboration, 2011. [Internet] Disponible en: <http://www.cochrane-handbook.org>.
19. Purgato M, Barbuti C, Cipriani A. Assessing risk of bias in randomized controlled trials. *Epidemiol Psychiatr Soc*. 2010;19(4):296-7.
20. Scott, G (2001). *Strategic Planning for High-Tech Product Development*. Technology Analysis & Strategic Management, Vol. 13, No. 3.
21. Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med*. 2004;23(20):3105-24.
22. Ades AE, Sculpher M, Sutton A, et al. Bayesian methods for evidence synthesis in cost-effectiveness analysis. *Pharmacoeconomics*. 2006;24(1):1-19.
23. Salanti G, Higgins JP, Ades AE, Ioannidis JP. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res*. 2008;17(3):279-301.
24. Salanti G, Ades AE, Ioannidis JP. Graphical methods and numerical summaries for presenting results from multiple-treatment meta-analysis: an overview and tutorial. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(2):163-71.
25. Salanti G, Marinho V, Higgins JP. A case study of multiple-treatments meta-analysis demonstrates that covariates should be considered. *J Clin Epidemiol*. 2009;62(8):857-64.
26. Dias S, Welton NJ, Caldwell DM, Ades AE. Checking consistency in mixed treatment comparison meta-analysis. *Stat Med*. 2010;29(7-8):932-44.
27. Salazar-Lindo E, Santisteban-Ponce J, Chea-Woo E, Gutierrez M. Racecadotril in the treatment of acute watery diarrhoea in children. *N Engl J Med*. 2000;343(7):463-7.
28. Cezard JP, Duhamel JF, Meyer M, et al. Efficacy and tolerability of racecadotril in gastroenteritis in children. *Gastroenterology*. 2001;120(4):799-805.
29. Cojocaru B, Bocquet N, Timsit S, et al. Effet du racécadotril sur le recours aux soins dans le traitement des diarrhées aiguës du nourrisson et de l'enfant. *Arch Pédiatr*. 2002;9(8):774-9.
30. Savitha MR. Racecadotril - a novel drug for treatment of acute watery diarrhoea in Indian children. *Karnataka Pedicon 2005-Conference Abstracts*. Pediatric Oncall; 2006 [Internet] Consultado el 1 de enero de 2006. Disponible en: <http://www.pediatriconcall.com/fordoctor/>.
31. Santos M, Marañón R, Miguez C, Vázquez P, Sánchez C. Use of racecadotril as outpatient treatment for acute gastroenteritis: a prospective, randomized, parallel study. *J Paediatr*. 2009;155(1):62-7.
32. Alvarez Calatayud G, Pinel G, Taboada L, et al. Efectividad de racecadotril en el tratamiento de la gastroenteritis aguda. *Acta Pediatr Esp*. 2009;67:177-22.
33. Gutiérrez-Castrellón P, Acosta-Bastidas M, Llamas Gallardo B, et al. Ensayo clínico aleatorizado y análisis farmacoeconómico del impacto de racecadotril (Hidrasec®) como coadyuvante en el tratamiento de la gastroenteritis aguda sobre la reducción de los gastos hospitalarios relacionados en lactantes menores de 24 meses en México. *Gac Med Mex*. 2014 (in press).
34. Melendez Garcia JM, Rodriguez JT. Racecadotril en el tratamiento de la diarrea aguda en niños. *Rev Facultad Med (Guatemala)*. 2007;4:25-8.
35. Vivatvakin B, Jongpipatvanich S, Harikul S, Eksaengri P, Lortholary O. Control study of oral rehydration solution (ORS)/ORS + dioctahedral smectite in hospitalized Thai infants with acute secretory diarrhea. *South-east Asian J Trop Med Public Health*. 1992;23(3):414-9.
36. Narkeviciute I, Rudzeviciene O, Leviniene G, Mociskiene K, Eidukevicius R. Management of Lithuanian children's acute diarrhoea with Gastroil solution and dioctahedral smectite. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2002;14(4):419-24.

37. Zong S, Chao YM, Qu Y, Liu L. Study on Smecta therapy for acute diarrhea in infants. *J Tianjing Med Univ.* 1997;3:60-3.
38. Madkour AA, Madina EMH, El-Azzouni OZ, Amer MA, El-Walili TMK, Abbas T. Smectite in acute diarrhoea in children: a double-blind placebo-controlled clinical trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1993;17(2):176-81.
39. Lachaux A, Danzon A, Collet JP, Descos B, Hermier M. Acute infantile diarrhoea. Role of treatment with smectite as complement to rehydration. Randomised double-blind study. *Int Rev Pediatr.* 1986;163:29-31.
40. Guarino A, Bisceglia M, Castellucci G, et al. Italian Society of Pediatric Gastroenterology and Hepatology Study Group for Smectite in Acute Diarrhea. Smectite in the treatment of acute diarrhea: a nationwide randomized controlled study of the Italian Society of Pediatric Gastroenterology and Hepatology (SIGEP) in collaboration with primary care pediatricians. SIGEP Study Group for Smectite in Acute Diarrhea. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2001;32(1):71-5.
41. Gilbert B, Lienhardt A, Palomera S, Barberis L, Borreda D. A study of the effectiveness of smectite versus placebo or loperamide in acute infantile diarrhoea. *Ann Pediatr (Paris).* 1991;38(9):633-6.
42. Osman GAH, Mahomoud SAR, El-Shakankiry HM, Abulhana SM. An adsorbent! Role in the management of acute diarrhea in infants and children. *Ain Shams Med J.* 1992;13:10, 11 and 12665-76.
43. Lexomboon U, Harikul S, Lorthola O. Control randomized study of rehydration/ rehydration with dioctahedral smectite in ambulatory Thai infants with acute diarrhoea. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 1994;25(1):157-62.
44. DuPont C, Moreno JL, Barau E, Bargaoui K, Thiane E, Plique O. Effect of diosmectin on intestinal permeability changes in acute diarrhea: a double-blind placebo-controlled trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1992;14(4):413-9.
45. Mujawar QM, Naganoor R, Ali MD, Malagi N, Thobbi AN. Efficacy of dioctahedral smectite in acute watery diarrhea in indian children: a randomized clinical trial. *J Trop Pediatr.* 2012;58(1):63-7.
46. Costa-Ribeiro H, Ribeiro TC, Mattos AP, et al. Limitations of probiotic therapy in acute, severe dehydrating diarrhea. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003;36(1):112-5.
47. Guandalini S, Pensabene L, Zikri MA, et al. Lactobacillus GG administered in oral rehydration solution to children with acute diarrhea: a multicenter European trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000;30(1):54-60.
48. Shornikova AV, Isolauri E, Burkanova L, Lukovnikova S, Vesikari T. A trial in the Karelian Republic of oral rehydration and Lactobacillus GG for treatment of acute diarrhea. *Acta Paediatr.* 1997;86(5):460-5.
49. Jasinski C, Tanzi MN, Schelotto F, et al. Efficacy of Lactobacillus GG in oral rehydration solution. *Pediatr.* 2002;22:231-43.
50. Canani RB, Cirillo P, Terrin G, et al. Probiotics for treatment of acute diarrhea in children: randomised clinical trial of five different preparations. *BMJ.* 2007;335(7615):340.
51. Ritchie BK, Brewster DR, Tran CD, Davidson GP, McNeil Y, Butler RN. Efficacy of Lactobacillus GG in aboriginal children with acute diarrheal disease: a randomised clinical trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;50(6):619-24.
52. Isolauri E, Kaila M, Mykkänen H, Ling WH, Salminen S. Oral bacteriotherapy for viral gastroenteritis. *Dig Dis Sci.* 1994;39(12):2595-600.
53. Basu S, Paul DK, Ganguly S, Chatterjee M, Chandra PK. Efficacy of high-dose Lactobacillus rhamnosus GG in controlling acute watery diarrhea in Indian children: a randomized controlled trial. *J Clin Gastroenterol.* 2009;43(3):208-13.
54. Basu S, Chatterjee M, Ganguly S, Chandra PK. Efficacy of Lactobacillus rhamnosus GG in acute watery diarrhea of Indian children: a randomized controlled trial. *J Paediatr Child Health.* 2007;43(12):837-42.
55. Misra S, Sabui TK, Pal NK. A randomized controlled trial to evaluate the efficacy of Lactobacillus GG in infantile diarrhoea. *J Pediatr.* 2009;155(1):129-32.
56. Guarino A, Canani RB, Spagnuolo MI, Albano F, Di Benedetto L. Oral bacterial therapy reduces the duration of symptoms and of viral excretion in children with mild diarrhoea. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1997;25(5):516-9.
57. Cetina-Sauri G, Busto GS. Therapeutic evaluation of Saccharomyces boulardii in children with acute diarrhoea. *Ann Ped.* 1994;6:397-400.
58. Hafeez A, Tariq P, Ali S, Kundi ZU, Khan A, Hassan M. The efficacy of Saccharomyces boulardii in the treatment of acute watery diarrhea in children: a multicentre randomized controlled trial. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2002;12:432-4.
59. Kurugol Z, Koturoglu G. Effects of Saccharomyces boulardii in children with acute diarrhoea. *Acta Paediatr.* 2005;94(1):44-7.
60. Billoo AG, Memon MA, Khaskheli SA, et al. Role of a probiotic (Saccharomyces boulardii) in management and prevention of diarrhoea. *World J Gastroenterol.* 2006;12(28):4557-60.
61. Ozkan TB, Sahin E, Erdemir G, Budak F. Effect of Saccharomyces boulardii in Children with Acute Gastroenteritis and Its relationship to the immune response. *Journal of International Medical Research.* 2007;35(2):201-12.
62. Villarruel G, Rubio DM, Lopez F, et al. Saccharomyces boulardii in acute childhood diarrhoea: a randomized, placebo-controlled study. *Acta Paediatr.* 2007;96(4):538-41.
63. Htwe K, Yee KS, Tin M, Vandenplas Y. Effect of Saccharomyces boulardii in the treatment of acute watery diarrhea in myanmar children: a randomized controlled study. *Am J Trop Med Hyg.* 2008;78(2):214-6.
64. Grandy G, Medina M, Soria R, Terán CG, Araya M. Probiotics in the treatment of acute rotavirus diarrhoea. A randomized, double-blind, controlled trial using two different probiotic preparations in Bolivian children. *BMC Infectious Diseases.* 2010;10:253.
65. Corrêa NB, Penna FJ, Lima FM, Nicoli JR, Filho LA. Treatment of acute diarrhea with Saccharomyces boulardii in infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;53(5):497-501.
66. Dalgic N, Sancar M, Bayraktar B, Pullu M, Hasim O. Probiotic, zinc and lactose-free formula in children with rotavirus diarrhea: Are they effective? *Pediatrics International.* 2011;53(5):677-82.
67. Shornikova AV, Casas IA, Isolauri E, Mykkänen H, Vesikari T. Lactobacillus reuteri as a therapeutic agent in acute diarrhea in young children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1997;24(4):399-40.
68. Shornikova AV, Casas IA, Mykkänen H, Salo E, Vesikari T. Bacteriotherapy with Lactobacillus reuteri in rotavirus gastroenteritis. *Pediatr Infect Dis J.* 1997;16(12):1103-7.
69. Rosenfeldt V, Michaelsen KF, Jakobsen M, et al. Effect of probiotic Lactobacillus strains in young children hospitalized with acute diarrhea. *Pediatr Infect Dis J.* 2002;21(5):411-6.
70. Rosenfeldt V, Michaelsen KF, Jakobsen M, et al. Effect of probiotic Lactobacillus strains on acute diarrhea in a cohort of nonhospitalized children attending day-care centers. *Pediatr Infect Dis J.* 2002;21(5):417-9.
71. Francavilla R, Lionetti E, Castellaneta S, et al. Randomised clinical trial: Lactobacillus reuteri DSM 17938 vs. placebo in children with acute diarrhoea—a double-blind study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;36(4):363-9.
72. Brooks WA, Santosham M, Roy SK, et al. Efficacy of zinc in young infants with acute watery diarrhea. *American Journal of Clinical Nutrition.* 2005;82(3):605-10.
73. Fischer Walker CL, Bhutta ZA, Bhandari N, et al. Zinc supplementation for the treatment of diarrhea in infants in Pakistan, India and Ethiopia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006;43(3):357-63.
74. Dutta P, Mitra U, Datta A, et al. Impact of zinc supplementation in malnourished children with acute watery diarrhoea. *J Trop Pediatr.* 2000;46(5):259-63.
75. Fajolu IB, Emokpae A, Oduwole AO, Silva BO, Abidoye RO, Renner JK. Zinc supplementation in children with acute diarrhoea. *Nig Q J Hosp Med.* 2008;18(2):101-3.
76. Patel A, Dibley MJ, Mamtani M, Badhoniya N, Kulkarni H. Zinc and copper supplementation in acute diarrhea in children: a double-blind randomized controlled trial. *BMC Med.* 2009;5(7):22.
77. Sachdev HP, Mittal NK, Yadav HS. Oral zinc supplementation in persistent diarrhoea in infants. *Ann Trop Paediatr.* 1990;10(1):63-9.
78. Pięćcik-Lech M, Shamir R, Guarino A, Szajewska H. Review article: the management of acute gastroenteritis in children. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;37(3):289-303.
79. Guarino A, Dupont C, Gorelov AV, et al. The management of acute diarrhea in children in developed and developing areas: from evidence base to clinical practice. *Expert Opin Pharmacother.* 2012;13(1):17-26.
80. World Health Organization. Diarrhoea. [Internet] Consultado el 7 de abril de 2013. Disponible en: <http://www.who.int/topics/diarrhoea/en>.
81. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Diarrhoea and Vomiting Caused by Gastroenteritis: Diagnosis, Assessment and Management in Children Younger Than 5 Years. Londres: RCOG Press; 2009. [Internet] Consultado el 31 de marzo de 2012. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG84FullGuideline.pdf>.
82. Chow CM, Leung AK, Hon KL. Acute gastroenteritis: from guidelines to real life. *Clin Exp Gastroenterol.* 2010;3:97-112.
83. Murphy C, Hahn S, Volmink J. Reduced osmolarity oral rehydration solution for treating cholera. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;4:CD003754.
84. Rautenberg TA, Zerwes U, Foerster D, Aultman R. Evaluating the cost utility of racecadotril for the treatment of acute watery diarrhea in children: the RAWD model. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2012;4:109-16.
85. 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.
86. Szajewska H, Skorka A, Ruszczynski M, Gieruszczak-Bialek D. Meta-analysis: Lactobacillus GG for treating acute gastroenteritis in children – updated analysis of randomised controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38(5):467-76.
87. Szajewska H, Skórka A, Dylag M. Meta-analysis: Saccharomyces boulardii for treating acute diarrhoea in children. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;25(3):257-64.
88. Lazzarini M, Ronfani L. Oral zinc for treating diarrhoea in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;1:CD005436.