

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO  
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
SEGUNDA ESPECIALIDAD EN MEDICINA HUMANA



Proyecto de Investigación para obtener el Título de Segunda  
Especialidad Profesional de Médico Especialista en PEDIATRIA

Modalidad: Residentado Médico

EFICACIA DE UNA SOLUCIÓN DE REHIDRATACIÓN ORAL  
ENRIQUECIDA CON LACTOBACILLUS REUTERI Y ZINC EN  
EL TRATAMIENTO DE LA DIARREA AGUDA EN NIÑOS,  
HOSPITAL II-2 DE MOYOBAMBA, 2020

AUTOR  
LLENY PRISCILLA PINEDO BARTRA

ASESOR  
SPASSKY BOCANEGRA VARGAS

TRUJILLO – PERÚ  
2020

## **GENERALIDADES**

### **1.1. TÍTULO:**

**“Eficacia de una solución de rehidratación oral enriquecida con Lactobacillus reuteri y Zinc en el tratamiento de la diarrea aguda en niños”**

### **1.2. LÍNEA DE INVESTIGACIÓN:**

Salud infantil.

### **1.3. ESCUELA PROFESIONAL Y DEPARTAMENTO ACADÉMICO**

Dirección de Segunda Especialidad, Facultad de Medicina, Escuela de Medicina.

### **1.4. EQUIPO INVESTIGADOR:**

**Autor:** LLENY PRISCILLA PINEDO BARTRA

Residente de 3er año de Pediatría de la Unidad de Segunda Especialización de la Universidad Privada Antenor Orrego.

**Asesor:** SPASSKY BOCANEGRA VARGAS

### **1.5. INSTITUCIÓN Y LUGAR DONDE SE DESARROLLE EL PROYECTO:**

Hospital II-2 Moyobamba

### **1.6. DURACIÓN TOTAL DEL PROYECTO**

Fecha de Inicio: Julio del 2019

Fecha de Término: Junio del 2020

**12 meses**

## II. PLAN DE INVESTIGACIÓN

### RESUMEN EJECUTIVO

Se llevará a cabo un estudio para evaluar si es más eficaz una sal de rehidratación oral enriquecida con *Lactobacillus reuteri* y zinc que la SRO estándar en el tratamiento de la diarrea aguda en niños de 6 a 36 meses de edad en el Hospital II-2 de Moyobamba durante Julio del 2019 a Junio del 2020. Corresponde a una investigación experimental, específicamente un ensayo clínico de dos grupos comparativos, doble ciego; la población de estudio estará constituida por pacientes de 6 a 36 meses de edad que cursen con diarrea acuosa aguda y que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión; de ella se ha obtenido un tamaño de muestra de 37 pacientes para cada grupo; los grupos son: Grupo Tratamiento 1: SRO más *Lactobacillus reuteri* más Zinc y Grupo Tratamiento 2: SRO estándar. Se evaluarán variables clínicas generales y específicas, relacionadas a la eficacia del tratamiento (duración y volumen de la diarrea). Para la comparación de variables cuantitativas se utilizará la prueba de t student y para la comparación de variables cualitativas la prueba chi cuadrado. Como medida de asociación se calculará el Riesgo Relativo con su respectivo intervalo de confianza al 95%. Se solicitará evaluación por el comité de ética de la Universidad, así como el permiso del Hospital.

## **2.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:**

La enfermedad diarreica es la segunda causa de muerte en niños menores de cinco años, y es responsable de la muerte de alrededor de 525 000 niños cada año según lo ha reportado la Organización Mundial de la Salud. Esta enfermedad causada en su gran mayoría por virus puede cursar con cuadros de deshidratación que puede ir de los cuadros leves hasta los severos, provocando un impacto negativo en los diferentes órganos y sistemas.

Por otro lado, los países en vías de desarrollo presentan la mayor prevalencia de esta enfermedad y en estos países los niños se encuentran en condiciones de desnutrición, con inmunidad deficiente, de tal manera que el riesgo de sufrir una diarrea que pone en peligro su vida es alta, de tal manera que se forma un círculo vicioso al respecto. La enfermedad puede cursar de manera abrupta, con un curso de menos de 14 días, aumento del volumen y/o frecuencia de las deposiciones y pérdida fecal de nutrientes (principalmente agua y electrolitos).

En este sentido, tratamientos accesibles, costo efectivos que brinden una recuperación rápida es muy importante, de ahí que las investigaciones se han dirigido a implementar estrategias adecuadas de tratamiento; tanto la OMS como las diferentes sociedades e investigadores han coincidido que las soluciones de rehidratación oral representan la piedra angular en este tratamiento, y además han recomendado que la adición de probióticos así como Zinc podría tener mayor beneficio, podrían reducir la duración de la diarrea en los niños hospitalizados e incluso en los ambulatorios. Aunque actualmente el tratamiento para la diarrea acuosa lo constituyen las sales de rehidratación oral, el esfuerzo de la comunidad médica es mejorar el tiempo de recuperación, la adición de probióticos podría ser una alternativa viable, generando beneficio a los pacientes que acudan con diarrea acuosa aguda, de esta manera estaremos disminuyendo la morbilidad e incluso mortalidad en este grupo etario.

Por lo anterior, los probióticos pueden ser de ayuda para el tratamiento de la diarrea aguda, sin embargo, el efecto es específico de cada cepa y es necesario demostrar su eficacia, así como la recomendación del zinc oral como terapia complementaria de la solución de rehidratación oral para la diarrea infantil aguda.

## **ENUNCIADO DEL PROBLEMA:**

¿Es más eficaz una sal de rehidratación oral enriquecida con *Lactobacillus reuteri* y zinc que la SRO estándar en el tratamiento de la diarrea aguda en niños de 6 a 36 meses de edad en el Hospital II-2 de Moyobamba durante Julio del 2019 a Junio del 2020?

## **2.2. ANTECEDENTES DEL PROBLEMA:**

Maragkoudaki M et al, en Grecia, elaboraron un ensayo clínico aleatorizado con la finalidad de evaluar la eficacia de una solución de SRO enriquecida con *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 y zinc en lactantes saludables que cursaron con diarrea aguda; 51 lactantes fueron aleatorizados a dos grupos de tratamiento, SRO enriquecida o SRO estándar. El volumen y la consistencia de las heces se registraron antes y después del tratamiento utilizando la Escala de Ámsterdam para heces infantiles y se compararon entre los dos grupos, así como la pérdida de días de trabajo/día de atención, la administración de drogas y la necesidad de hospitalización. Ambos grupos mostraron una reducción de la gravedad de la diarrea en el segundo día ( $p < 0,001$ ) mientras que, todos los resultados mostraron una tendencia a ser mejores en el grupo de SRO enriquecida. No se registraron efectos adversos (1).

FrancaVilla R et al, en Italia, realizaron un ensayo clínico aleatorizado, en el que reclutaron niños con diarrea aguda hospitalizados, con el propósito de probar la eficacia y la seguridad del *Lactobacillus reuteri*. Los resultados primarios fueron la tasa de diarrea no resuelta después de 3 días de tratamiento y la duración de la diarrea. Los niños (6 a 36 meses) hospitalizados por diarrea aguda con signos clínicos de deshidratación fueron asignados al azar para recibir, a doble ciego, *Lactobacillus reuteri* o un placebo; 35 niños fueron al grupo de *Lactobacillus reuteri* y 34 en el grupo de placebo. El *Lactobacillus reuteri* redujo significativamente la duración de la diarrea acuosa en comparación con el placebo ( $2,1 \pm 1,7$  días frente a  $3,3 \pm 2,1$  días;  $P < 0,03$ ); en el segundo y tercer día de tratamiento la diarrea acuosa persistió en el 82% y el 74% de los receptores del

placebo y en el 55% y el 45% de los receptores de *Lactobacillus reuteri* respectivamente ( $P < 0,01$ ;  $P < 0,03$ ). Finalmente, los niños que recibieron *Lactobacillus reuteri* tuvieron una tasa de recaída de diarrea significativamente menor (15% vs. 42%;  $P < 0,03$ ). No hubo una diferencia significativa en la estancia hospitalaria entre los grupos. No se registraron eventos adversos (2).

Dinleyici E et al, en Turquía, elaboraron un ensayo clínico aleatorizado con ciego simple que evaluó la eficacia de *Lactobacillus reuteri* en niños ambulatorios con diarrea infecciosa aguda. Un total de 64 niños fueron reclutados y se formaron dos grupos, el grupo de probióticos recibió *Lactobacillus reuteri* durante cinco días además de SRO y el otro grupo fue tratado con SRO solamente. El criterio de valoración primario fue la duración de la diarrea (en horas). El criterio de valoración secundario fue el número de niños con diarrea en cada día de los cinco días de intervención. También se registraron los eventos adversos. La duración media de la diarrea se redujo significativamente en el grupo de *Lactobacillus reuteri* en comparación con el grupo de control (aproximadamente 15h,  $60,4 \pm 24,5$  horas [IC 95%: 51,0 - 69,7 h] vs.  $74,3 \pm 15,3$  horas [IC 95%: 68,7 - 79,9 h],  $p < 0,05$ ). El porcentaje de niños con diarrea fue menor en el grupo de *Lactobacillus reuteri* (13/29; 44,8%) después de 48h que en el grupo de control (27/31; 87%; RR: 0,51; IC 95%: 0,34 - 0,79,  $p < 0,01$ ). A partir de la 72ª hora de intervención, no hubo diferencia entre los dos grupos en el porcentaje de niños con diarrea. No se observaron efectos adversos relacionados con *Lactobacillus reuteri* (3).

Wadhwa N et al, en la India, realizaron un ensayo controlado aleatorio doble ciego con el propósito de evaluar la eficacia de las SRO que contienen 40 mg/L de zinc elemental por litro (SRO de zinc) para reducir el peso de las heces y la duración de la diarrea. Quinientos niños del norte de la India de entre 1 y 35 meses de edad con diarrea de menos de 7 días de duración fueron asignados al azar a SRO de zinc o a SRO. Los resultados primarios fueron la producción total de heces y el tiempo de recuperación. La mediana de la producción total de heces fue de  $2,12 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$  (RIC 0,9-3,76) en el grupo de SRO de zinc en comparación con  $1,78 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$  (RIC 0,83-3,45) en el grupo de SRO. El tiempo de recuperación también fue similar

en los 2 grupos (HR 1,06 [IC 95%: 0,88-1,27]). En los sujetos que recibieron SRO de zinc, la mediana (RIC) de la ingesta de zinc fue de 27 (16-46) mg el día 1, 15 (6-27) mg el día 2, y después insignificante; el estudio no demostró la eficacia de completar zinc en el tratamiento de la diarrea aguda (4).

Grandy G et al, en Bolivia, compararon el efecto de dos productos probióticos en el tratamiento de la diarrea en niños menores de 2 años de edad, para lo cual diseñaron y ejecutaron un ECA aleatorizado doble ciego en niños hospitalizados por diarrea aguda por rotavirus, todos fueron asignados al azar para recibir uno de tres tratamientos: Tratamiento de SRO más placebo; SRO más *Saccharomyces boulardii*; o SRO más un compuesto que contiene *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Bifidobacterium longum* y *Saccharomyces boulardii*. El tamaño de la muestra fue de 20 por grupo y los resultados fueron la duración de la diarrea, la fiebre, los vómitos y la hospitalización, sesenta y cuatro casos terminaron el protocolo. La duración media de la diarrea ( $p = 0,04$ ) en los niños que recibieron el producto de una sola especie (58 horas) fue más corta que en los controles (84,5 horas). Comparando los niños que recibieron el producto probiótico único y los controles mostraron una duración más corta de la fiebre (18 vs 67 hrs) ( $p = 0.0042$ ) y el probiótico mixto de los vómitos (0 vs 42.5 hrs) ( $p = 0.041$ ). No hubo efecto en la duración de la hospitalización ( $p = 0.31$ ). Cuando los grupos experimentales se fusionaron, la importancia estadística de los cambios aumentó (duración total de la diarrea, la fiebre y los vómitos  $P = 0,025$ ,  $P = 0,025$  y  $P = 0,014$ , respectivamente) (5).

### **2.3. JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO:**

La diarrea aguda en niños genera morbilidad y mortalidad en todo el mundo, de ahí que la Organización Mundial de la Salud (OMS) la ha considerado como un problema de salud pública. Por esta razón tanto la OMS como diferentes sociedades pediátricas y de nutrición han realizado diferentes recomendaciones para su tratamiento, considerando que la clave del tratamiento es la rehidratación oral, pero adicionalmente recomiendan que la adición de ciertos probióticos pueden reducir la duración e intensidad de los síntomas y pueden utilizarse como

coadyuvantes de la solución de rehidratación oral (SRO) e incluso adicionar zinc, aunque en diferentes estudios se han encontrado hallazgos controversiales, mostrando que es un terreno en el cual se debe seguir investigando, en este sentido nuestra propuesta de investigación se realizará en un entorno donde la prevalencia de diarrea aguda en niños es muy alta y se requiere implementar medidas eficaces, por esta razón pensamos investigar la adición de probióticos y zinc a las SRO y su efecto en el curso de la diarrea aguda en niños ambulatorios.

#### **2.4. OBJETIVOS:**

##### **OBJETIVO GENERAL:**

Evaluar si es más eficaz una sal de rehidratación oral enriquecida con *Lactobacillus reuteri* y zinc que la SRO estándar en el tratamiento de la diarrea aguda en niños de 6 a 36 meses de edad en el Hospital II-2 de Moyobamba durante Julio del 2019 a Junio del 2020.

##### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

- Determinar la proporción de niños sin heces acuosas o blandas al día tres del inicio del tratamiento y reducción de la gravedad de la diarrea medida por el número de heces acuosas y blandas en cada uno de los días del tratamiento en los niños que recibieron sal de rehidratación oral enriquecida con *Lactobacillus reuteri* y zinc.
- Determinar la proporción de niños sin heces acuosas o blandas al día tres del inicio del tratamiento y reducción de la gravedad de la diarrea medida por el número de heces acuosas y blandas en cada uno de los días del tratamiento en los niños que recibieron sal de rehidratación estándar.
- Comparar la proporción de niños sin heces acuosas o blandas al día tres del inicio del tratamiento y reducción de la gravedad de la diarrea medida por el número de heces acuosas y blandas en cada uno de los días del tratamiento en los niños que recibieron sal de rehidratación oral enriquecida con *Lactobacillus reuteri*-zinc, y con sal de rehidratación estándar.

## 2.5. MARCO TEÓRICO:

La diarrea aguda se ha convertido en un problema de salud pública, siendo el rotavirus responsable de más de 258 millones de episodios de diarrea entre los niños y unas 128.500 muertes entre niños menores de 5 años en todo el mundo (6), aunque la mortalidad asociada al rotavirus ha disminuido notablemente con el tiempo, en parte debido a la introducción de la vacuna contra el rotavirus (7,8). En América Latina, más de 15.000 muertes anuales estaban relacionadas con las infecciones por el rotavirus A; sin embargo, informes recientes de países de América Latina han mostrado una disminución de la mortalidad debida a la diarrea después de la aplicación de la vacuna contra el rotavirus (9,10).

La diarrea aguda puede clasificarse como acuosa, invasiva y sanguinolenta, y los gérmenes que lo causan difieren según el tipo; las más frecuente es la acuosa aguda. En infantes y niños pequeños, la diarrea acuosa aguda está asociada con mayor frecuencia a rotavirus (11); en los niños mayores, E. coli es la más prevalente (12). Muchos agentes etiológicos de la diarrea acuosa aguda causan síntomas que son clínicamente indistinguibles. Por lo general no es necesario identificar un diagnóstico microbiológico específico para proporcionar un tratamiento de soporte inicial, los antibióticos en este escenario no suelen estar indicados.

Las formas más frecuentes de transmisión de los enteropatógenos son a través de las personas, por vía fecal-oral o por la ingestión de alimentos o agua contaminados. La diarrea es secundaria a la secreción intestinal excesiva o a la absorción deficiente de líquidos y electrolitos a través del epitelio intestinal (13). La diarrea acuosa es comúnmente causada por microorganismos citolíticos o por bacterias productoras de toxinas. Los virus producen un efecto citolítico en el epitelio intestinal, inflamación y liberación de citoquinas, que producen una disminución en la absorción de agua y en la digestión de los disacáridos (14).

En relación al cuadro clínico de la diarrea acuosa aguda, los niños presentarán heces sueltas o acuosas al menos tres veces en un período de 24 horas, pueden cursar con deshidratación y esto dependerá del agente etiológico y del grado de heces acuosas que se presenten; puede aparecer hiporexia, náuseas, vómitos, fiebre, dolor abdominal (15).

El tratamiento va dirigido a corregir principalmente el trastorno hidroelectrolítico, administrar una nutrición adecuada y controlar las afecciones comórbidas asociadas. La OMS ha definido tres planes de manejo diferentes según el estado de hidratación: planes A, B y C (16). El plan A tiene como objetivo prevenir la deshidratación y la desnutrición, e incluye dar al niño más líquidos de lo habitual. Los líquidos adecuados para este propósito son aquellos que contienen cantidades apropiadas de sal y glucosa, como soluciones de rehidratación oral (SRO). El Plan B se recomienda para los pacientes con deshidratación leve a moderada y se basa en la terapia de rehidratación oral (TRO), la reposición de líquidos se basa en el porcentaje calculado de deshidratación. La OMS recomienda 75 ml/kg por vía oral con SRO, administrados continuamente hasta que se pierdan los signos de deshidratación (alrededor de 2-4 h). El Plan C está reservado para los pacientes con deshidratación severa, shock o cuando hay contraindicaciones para la TRO (es decir, vómitos persistentes, íleo, distensión abdominal grave, inconsciencia o empeoramiento de la deshidratación a pesar de la TRO), este plan requiere una rápida rehidratación intravenosa (6 h para los lactantes y 3 h para los niños mayores) a base de lactato ringer o solución salina (17–19).

Las SRO original recomendada por la OMS estaba diseñada en gran medida para tratar a los niños con cólera y, por lo tanto, tenía un alto contenido de sodio (ya que el cólera es una diarrea secretora con grandes pérdidas tanto de sodio como de agua). La actual SRO estándar de la OMS (hipoosmolar), tiene menor contenido de sodio y glucosa, se desarrolló para reducir la intensidad de la diarrea en los niños. La SRO hipoosmolar se ha adoptado ahora en la práctica y ha reemplazado en gran medida la antigua formulación de la SRO y se recomienda en las actuales guías de tratamiento pediátrica de la OMS (19,20).

Un probiótico es un microorganismo vivo, como las bacterias fermentadoras de lácteos, que se administra para promover la salud del huésped tratando o previniendo las infecciones debidas a cepas patógenas (21,22). Se administran comúnmente por vía oral. Se ha recomendado el uso de *Saccharomyces boulardii*, el cual es una levadura no patógena que tiene un efecto inhibitorio directo sobre el crecimiento de muchos patógenos, un efecto antisecretor y un efecto trófico sobre los enterocitos, otros probióticos recomendados son el *Lactobacillus GG*, la combinación de *Lactobacillus casei DN114 G01*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Streptococcus thermophilus* para la diarrea asociada a antibióticos en general, y además *Lactobacillus reuteri SD2112* para las infecciones pediátricas (i.e. enterocolitis necrotizante, enfermedad inflamatoria del intestino, síndrome de intestino irritable y diarrea por *Clostridium difficile*) (23).

El zinc es un oligoelemento esencial para los seres humanos. Algunos mecanismos plausibles podrían ser una mejor absorción de agua y electrolitos por el intestino, una regeneración más rápida del epitelio intestinal, un aumento de los niveles de las enzimas del borde del cepillo de los enterocitos y una mejor respuesta inmunológica, que confiera una eliminación temprana de los patógenos diarreicos del intestino (24,25). Los suplementos de zinc se recomiendan actualmente como tratamiento universal para todos los niños con gastroenteritis aguda, aunque algunos científicos, en particular en los países desarrollados, creen que no hay pruebas suficientes para apoyar su uso rutinario (26).

## **2.6. HIPÓTESIS:**

Las sales de rehidratación oral enriquecida con *L. reuteri* y zinc si es más eficaz que la SRO estándar en el tratamiento de la diarrea aguda en niños de 6 a 36 meses de edad en el Hospital II-2 de Moyobamba durante Julio del 2019 a Junio del 2020.

## **2.7. METODOLOGÍA:**

### **2.7.1. POBLACIÓN:**

#### **Población de estudio:**

Pacientes de 6 a 36 meses de edad que cursen con diarrea acuosa aguda y que acudan al Hospital II-2 Moyobamba durante el periodo de Julio del 2019 a Junio del 2020 y que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión.

#### **Criterios de inclusión:**

- De ambos sexos, entre 6 a 36 meses de edad, con diarrea acuosa aguda y con deshidratación leve a moderada.

#### **Criterios de exclusión:**

- Niños con diarrea de más de 48 horas, signos clínicos de deshidratación grave (escala de Bailey  $\geq 5$ ), mal nutrición definida como la relación peso/altura por debajo del percentil 5, signos clínicos de enfermedad sistémica aguda coexistente (meningitis, sepsis, neumonía), inmunodeficiencia, enfermedades crónicas graves, incluida la fibrosis quística, alergias alimentarias diagnosticadas por el médico u otras enfermedades gastrointestinales crónicas, uso de pre/probióticos en las dos semanas anteriores, uso de antibióticos o cualquier medicamento antidiarreico en las cuatro semanas anteriores.

### **2.7.2. MUESTRA:**

#### **Unidad De Análisis:**

El niño con diarrea aguda que cumpla con los criterios de inclusión y exclusión a quienes se les administrará uno de los dos esquemas de tratamiento en el Hospital II de Moyobamba durante el periodo Julio del 2019 a Junio del 2020.

### **Unidad De Muestreo:**

El niño con diarrea aguda que cumpla con los criterios de inclusión y exclusión a quienes se les administrará uno de los dos esquemas de tratamiento en el Hospital II de Moyobamba durante el periodo Julio del 2019 a Junio del 2020.

### **Asignación y Tamaño De La Muestra:**

Se asignarán los tratamientos preestablecidos para cada niño por orden de llegada, dicha asignación será utilizando un método aleatorio por computadora, la cual identificará el orden y de cada tratamiento que definirán al grupo que van a ir perteneciendo, hasta completar el tamaño requerido.

### **Esto Corresponde A La Muestra**

Los niños serán asignados al azar en uno de dos grupos:

- Grupo I: SRO enriquecida con Lactobacillus reuteri y zinc
- Grupo II: SRO estándar

Para la determinación del tamaño de muestra se utilizó la fórmula para la comparación de proporciones.

$$n = \frac{(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 [(p1)(1 - p1) + (p2)(1 - p2)]}{(p1 - p2)^2}$$

- n = Tamaño de muestra.
- $Z_{\alpha/2} = 1.96$ , valor de Z tipificado para un nivel de significación determinado para una seguridad de 95%.
- $Z_{\beta} = 0.84$  para un poder de prueba de 80% (2; ver detalle más abajo).
- $p1 = 0.82$ , incidencia de niños con diarrea persistente al día 2 que recibió SRO enriquecida.
- $p2 = 0.55$ , incidencia de niños con diarrea persistente al día 2 que recibió SRO estándar. (2; ver detalle más abajo).

Reemplazando en la fórmula se obtiene un tamaño de 37 niños para cada grupo.

**Grupo 1:** 37 niños que irán al grupo de SRO enriquecida.

**Grupo 2:** 37 niños que irán al grupo de SRO estándar.

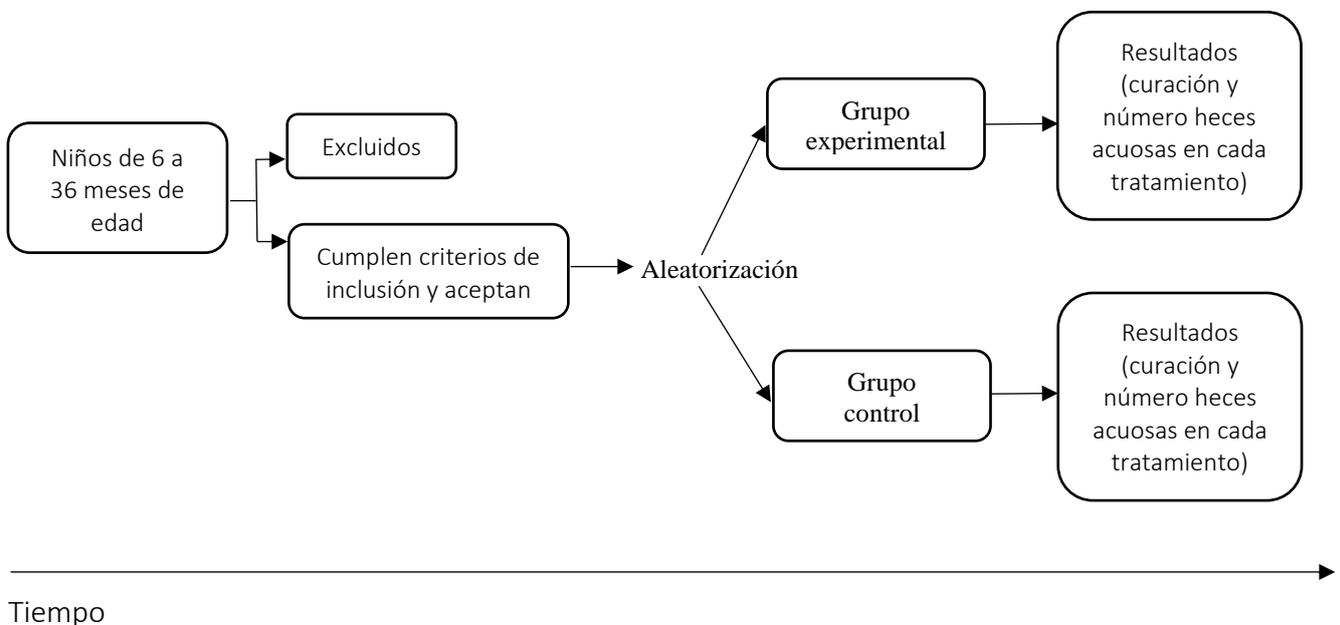
Se encontró un estudio en el que se compara la administración de SRO enriquecida con probióticos y estándar, el estudio corresponde a Francavilla R et al (2); en el encontró que la diarrea persistió en el segundo día de tratamiento en el 82% y 55% en los niños que recibieron SRO estándar y enriquecida.

### 2.7.3. TIPO DE ESTUDIO:

Este estudio corresponde a un diseño experimental, ensayo clínico, diseño de postest con grupo control doble ciego.

### 2.7.4. DISEÑO DE ESTUDIO:

Se realizará un ensayo clínico de dos grupos comparativos, doble ciego.



## Operacionalización de variables

VARIABLE	TIPO	ESCALA DE MEDICION	INDICADOR	INDICE
<b>Dependiente</b>				
Diarrea acuosa al 3er día de tto	Cualitativa	Nominal	Reporte clínico	Si / No
# heces acuosas/d	Numérica – discreta	De razón	Reporte clínico	Si / No
<b>Independiente</b>				
Tipo de tratamiento	Cualitativa	Nominal	SRO Enriquecida	Experimental
			SRO Estándar	Control
<b>Covariables</b>				
Edad	Numérica – discreta	De razón	FN	años
Peso	Numérica – continua	De razón	Reporte clínico	kg
Talla	Numérica – continua	De razón	Reporte clínico	cm
Duración diarrea antes del tto	Numérica – discreta	De razón	Reporte clínico	horas
Fiebre	Cualitativa	Nominal	T <sup>o</sup> > 37,5	Si/No
Vómitos	Cualitativa	Nominal	Reporte clínico	Si/No
Estancia hospitalaria	Numérica – discreta	De razón	HC	días

FN = fecha de nacimiento

### Definiciones operacionales:

#### Diarrea acuosa aguda

Definida como tres o más deposiciones acuosas o blandas por día durante las últimas 24 a 48 horas y con un grado de deshidratación de leve a moderado definido como un score  $\leq 4$  en la escala de deshidratación clínica de Baily.

#### 2.7.5. PROCEDIMIENTO:

Luego de realizar todos los trámites administrativos y la evaluación ética, se pedirá los permisos respectivos hospitalarios.

Al iniciar el día 1 del reclutamiento se identificará al niño con diarrea acuosa aguda que cumpla con los criterios de selección; se explicará al padre o tutor del niño acerca del estudio y luego de asegurarnos que haya entendido el estudio, se

firmará el consentimiento informado, y tan solo luego del cual se iniciará el tratamiento respectivo.

Al ser admitidos en el estudio, se registrarán las variables que serán relevantes para el estudio (Anexo 1).

Los pacientes serán asignados al azar para recibir tratamiento 1 o tratamiento 2.

Tratamiento 1: SRO más *Lactobacillus reuteri* más Zinc

Tratamiento 2: SRO estándar

Las SRO serán de la misma composición y osmolalidad, y la diferencia solo será el enriquecimiento o no con los probióticos y el oligoelemento zinc.

La rehidratación oral se realizará dentro de las primeras cuatro horas, mientras que las pérdidas continuas serán reemplazadas por la administración de 10 ml/kg de SRO utilizando un frasco graduado, después de cada deposición o vómito suelto/acuoso hasta que la diarrea cese o hasta cinco días después del reclutamiento.

Desde que se inicia el estudio se contabilizará el volumen de cada deposición, el número de deposiciones por día, todo ello permitirá determinar la proporción de niños que hayan cesado su diarrea al tercer día o continúan y la gravedad de la enfermedad a través del volumen y número de diarreas diarias.

La asignación del tratamiento será cegada al padre o tutor y al personal que administra el tratamiento.

#### **2.7.6. ANÁLISIS DE DATOS:**

Los datos serán registrados en la ficha de recolección de datos, diseñados por el autor en base a los objetivos propuestos y serán procesados empleando a la SPSS versión 26.

Los resultados serán procesados y presentados en cuadros estadísticos con promedios y desviaciones estándar para la duración y el número de diarreas. Y con cuadros comparativos de proporciones para el cese de las diarreas.

Para comparar las variables cuantitativas en ambos grupos se hará uso de la comparación de medias con la prueba T de Student, y chi cuadrado para comparar proporciones, un valor menor 5% ( $p < 0,05$ ) será considerado significativo. El Riesgo Relativo donde corresponda será calculado.

### **2.7.7. ASPECTOS ÉTICOS**

El siguiente estudio requerirá de la evaluación y aprobación no solo del comité de investigación sino del Comité de Ética; la obtención del consentimiento informado del padre o tutor para la participación voluntaria del niño, haciéndole saber que en el momento que lo decida puede ser retirado del estudio. La confidencialidad será en estricta privacidad y reserva de los datos de los pacientes. Nos adherimos a las recomendaciones de Helsinki (27,28).

## **BIBLIOGRAFÍA:**

1. Maragkoudaki M, Chouliaras G, Moutafi A, Thomas A, Orfanakou A, Papadopoulou A. Efficacy of an Oral Rehydration Solution Enriched with *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 and Zinc in the Management of Acute Diarrhoea in Infants: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Nutrients*. 2018;10(9).
2. Francavilla R, Lionetti E, Castellaneta S, Ciruzzi F, Indrio F, Masciale A, 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.
3. Dinleyici EC, Dalgic N, Guven S, Metin O, Yasa O, Kurugol Z, et al. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 shortens acute infectious diarrhea in a pediatric outpatient setting. *J Pediatr (Rio J)*. 2015;91(4):392–6.
4. Wadhwa N, Natchu UCM, Sommerfelt H, Strand TA, Kapoor V, Saini S, et al. ORS containing zinc does not reduce duration or stool volume of acute diarrhea in hospitalized children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011;53(2):161–7.
5. 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 Infect Dis*. 2010;10:253.
6. Martinez-Gutierrez M, Arcila-Quiceno V, Trejos-Suarez J, Ruiz-Saenz J. Prevalence and molecular typing of rotavirus in children with acute diarrhoea in Northeastern Colombia. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2019;61:e34.
7. Muendo C, Laving A, Kumar R, Osano B, Egondi T, Njuguna P. Prevalence of rotavirus infection among children with acute diarrhoea after rotavirus vaccine introduction in Kenya, a hospital cross-sectional study. *BMC Pediatr*. 2018;18(1):323.
8. Mukaratirwa A, Berejena C, Nziramasanga P, Ticklay I, Gonah A, Nathoo K, et al. Distribution of rotavirus genotypes associated with acute diarrhoea in

Zimbabwean children less than five years old before and after rotavirus vaccine introduction. *Vaccine*. 2018;36(47):7248–55.

9. Bucardo F, Nordgren J. Impact of vaccination on the molecular epidemiology and evolution of group A rotaviruses in Latin America and factors affecting vaccine efficacy. *Infect Genet Evol J Mol Epidemiol Evol Genet Infect Dis*. 2015;34:106–13.
10. Parashar UD, Johnson H, Steele AD, Tate JE. Health Impact of Rotavirus Vaccination in Developing Countries: Progress and Way Forward. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2016;62 Suppl 2:S91-95.
11. Florez ID, Niño-Serna LF, Beltrán-Arroyave CP. Acute Infectious Diarrhea and Gastroenteritis in Children. *Curr Infect Dis Rep*. 2020;22(2):4.
12. Operario DJ, Platts-Mills JA, Nadan S, Page N, Seheri M, Mphahlele J, et al. Etiology of Severe Acute Watery Diarrhea in Children in the Global Rotavirus Surveillance Network Using Quantitative Polymerase Chain Reaction. *J Infect Dis*. 2017;216(2):220–7.
13. Thiagarajah JR, Donowitz M, Verkman AS. Secretory diarrhoea: mechanisms and emerging therapies. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;12(8):446–57.
14. Hartman S, Brown E, Loomis E, Russell HA. Gastroenteritis in Children. *Am Fam Physician*. 2019;99(3):159–65.
15. Tribble DR. Antibiotic Therapy for Acute Watery Diarrhea and Dysentery. *Mil Med*. 2017;182(S2):17–25.
16. World Health Organization, Department of Child and Adolescent Health and Development. The treatment of diarrhoea: a manual for physicians and other senior health workers. Geneva: Dept. of Child and Adolescent Health and Development, World Health Organization; 2005.
17. Kauna R, Sobi K, Pameh W, Vince JD, Duke T. Oral Rehydration in Children with Acute Diarrhoea and Moderate Dehydration-Effectiveness of an ORS Tolerance Test. *J Trop Pediatr*. 2019;65(6):583–91.
18. Gregorio GV, Gonzales MLM, Dans LF, Martinez EG. Polymer-based oral rehydration solution for treating acute watery diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;12:CD006519.
19. Houston KA, Gibb JG, Maitland K. Oral rehydration of malnourished children

with diarrhoea and dehydration: A systematic review. *Wellcome Open Res.* 2017;2:66.

20. Kumar R, Kumar P, Aneja S, Kumar V, Rehan HS. Safety and Efficacy of Low-osmolarity ORS vs. Modified Rehydration Solution for Malnourished Children for Treatment of Children with Severe Acute Malnutrition and Diarrhea: A Randomized Controlled Trial. *J Trop Pediatr.* 2015;61(6):435–41.
21. Sharif MR, Kashani HH, Ardakani AT, Kheirkhah D, Tabatabaei F, Sharif A. The Effect of a Yeast Probiotic on Acute Diarrhea in Children. *Probiotics Antimicrob Proteins.* 2016;8(4):211–4.
22. Ali R. The Use of Probiotic with ORS and ORS Only in Children with Acute Diarrhea. *J Coll Physicians Surg--Pak JCPSP.* 2019;29(12):1179–82.
23. Hayes SR, Vargas AJ. Probiotics for the Prevention of Pediatric Antibiotic-Associated Diarrhea. *Explore N Y N.* 2016;12(6):463–6.
24. Somji SS, Dhingra P, Dhingra U, Dutta A, Devi P, Kumar J, et al. Effect of dose reduction of supplemental zinc for childhood diarrhoea: study protocol for a double-masked, randomised controlled trial in India and Tanzania. *BMJ Paediatr Open.* 2019;3(1):e000460.
25. Laghari GS, Hussain Z, Shahzad H. Effect of Zinc Supplementation on the Frequency and Consistency of Stool in Children with Acute Diarrhea. *Cureus.* 2019;11(3):e4217.
26. Karamyyar M, Gheibi S, Noroozi M, Kord Valeshabad A. Therapeutic effects of oral zinc supplementation on acute watery diarrhea with moderate dehydration: a double-blind randomized clinical trial. *Iran J Med Sci.* 2013;38(2):93–9.
27. Shah P. Practical issues in implementation of WMA's draft Declaration of Helsinki. *Indian J Med Ethics.* 2014;11(1):63–4.
28. WMA - The World Medical Association-WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects [Internet]. [citado el 1 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>

**B.3. Cronograma de las principales etapas de desarrollo del proyecto:**

N	ACTIVIDADES	PERSONAS RESPONSAB.	TIEMPO											
			JULIO 2019 A JUNIO DEL 2020											
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1	Planificación y elaboración del proyecto.	Investigador Asesor	X	X										
2	Presentación y aprobación del proyecto	Investigador		X										
3	Recolección de Datos	Investigador			X	X	X	X	X	X	X	X	X	
4	Procesamiento y análisis	Investigador Asesor Estadístico												X
5	Elaboración del Informe Final	Investigador Asesor												X
	DURACIÓN DEL PROYECTO		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	PERÍODO DE ACTIVIDADES PROGRAMADAS POR MES													

**B.4. Presupuesto:**

NATURALEZA DEL GASTO	DESCRIPCIÓN	CANTIDAD	PRECIO UNITARIO	PRECIO TOTAL
Bienes				NUEVOS SOLES
1.4.4.002	Papel Bond A4	01 millar	0.01	100.00
1.4.4.002	Lapiceros	5	2.00	10.00
1.4.4.002	Resaltadores	03	5.00	15.00
1.4.4.002	Correctores	03	5.00	15.00
1.4.4.002	CD	10	3.00	30.00
1.4.4.002	Archivadores	10	3.00	30.00
1.4.4.002	Perforador	1	4.00	4.00
1.4.4.002	Grapas	1 paquete	5.00	5.00
Servicios				
1.5.6.030	INTERNET	100	2.00	200.00
1.5.3.003	Movilidad	100	1.00	100.00
1.5.6.014	Empastados	10	12	120.00
1.5.6.004	Fotocopias	300	0.10	30.00
1.5.6.023	Asesoría por Estadístico	2	250	500.00
			TOTAL	1159.00

ANEXO 1

**Eficacia de una solución de rehidratación oral enriquecida con Lactobacillus reuteri y  
Zinc en el tratamiento de la diarrea aguda en niños**

**HOJA DE RECOLECCION DE DATOS**

Grupo I (SRO + LR + Z)

Grupo II (SRO)

01. Edad: ..... años
02. Sexo:           (M)   (F)
03. Peso: ..... kg
04. Talla: ..... cm
05. Tiempo de enfermedad: ..... horas
06. Diarrea acuosa al 3er día de tto
07. # heces acuosas día 1: .....
08. # heces acuosas día 2: .....
09. # heces acuosas día 3: .....
10. # heces acuosas día 4: .....
11. # heces acuosas día 5: .....
12. Duración diarrea antes del tto: ..... horas
13. Fiebre a la admisión           (SI)   (NO)
14. Vómitos a la admisión       (SI)   (NO)
15. Estancia hospitalaria: ..... días