

Estudio comparativo directo aleatorizado entre el probiótico *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 y un probiótico compuesto por varias cepas de *Bacillus clausii* para el tratamiento de la gastroenteritis aguda pediátrica

Altcheh J. et al. *Medicine* 2022; 101:36(e30500)

Introducción

La **gastroenteritis aguda pediátrica (PAGE, por sus siglas en inglés)** es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en niños menores de 5 años. La diarrea tiene una repercusión importante en el bienestar físico y emocional de los niños y de sus padres, al tiempo que supone una carga para los sistemas sanitarios.

Las recomendaciones internacionales sobre la PAGE incluyen solución de rehidratación oral (SRO), continuación de la alimentación oral, fármacos antiinfecciosos (si se establece una etiología bacteriana) y **determinados probióticos**, en función de la cepa y la especificidad de la enfermedad.

La **eficacia de cepas específicas de probióticos frente a la diarrea** ya se ha demostrado, tal como se reporta en las guías de tratamiento. Sin embargo, los datos que comparan la eficacia de diferentes productos son limitados.

Este estudio proporciona una **comparación directa y aleatorizada con 2 grupos paralelos** de la eficacia de dos probióticos ampliamente disponibles para el tratamiento de la PAGE.

Objetivo del estudio

Comparar directamente 2 probióticos diferentes ampliamente disponibles para ofrecer a los profesionales de la salud recomendaciones basadas en datos científicos sobre el tratamiento de la PAGE.

Materiales y métodos

Se asignó aleatoriamente a **317 niños** (6 meses-5 años) con diarrea aguda leve o moderada a uno de dos grupos de tratamiento en 8 consultas pediátricas privadas de Argentina. Los dos grupos recibieron ***S. boulardii* CNCM I-745 (Floratil®, Biocodex)** (n = 159) o una combinación de 4 cepas de ***B. clausii* (O/C, SIN, N/R y T) (Enterogermina®, Sanofi)** (n = 158). El tratamiento se administró durante 5 días (sobre de 250 mg dos veces al día para *S. boulardii* CNCM I-745; vial de 5 ml dos veces al día para *B. clausii* O/C, SIN, N/R y T), más un tratamiento de seguimiento de 7 días. Los datos se recogieron en diarios completados por los padres y fueron verificados en los cuadernos de recogida de datos por los investigadores del estudio durante entrevistas telefónicas diarias con los padres a lo largo de 12 días (5 días de tratamiento más 7 días de seguimiento). Se recogió una muestra de heces en el momento de la inscripción y se analizó en busca de patógenos intestinales habituales.

Criterio de valoración primario

Duración media (horas) de la diarrea aguda, definida como el tiempo transcurrido desde la primera toma del tratamiento del estudio hasta el momento de la interrupción de la diarrea, que se definió como el primer día natural con deposiciones blandas-sólidas (tipos 1-5 según la escala de Bristol).

Criterios de valoración secundarios

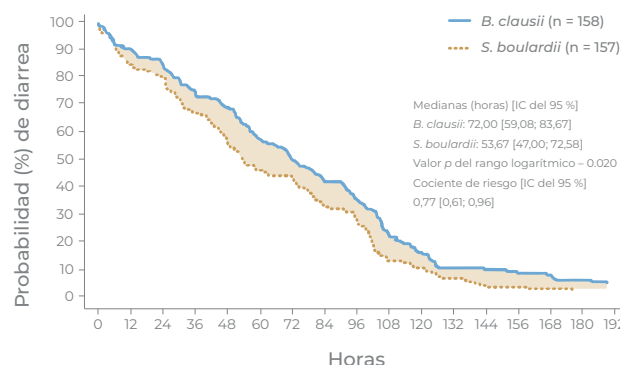
Frecuencia de los niños con deposiciones blandas en el día 6, intensidad de la diarrea en el día 6, número de deposiciones blandas en el día 6, frecuencia de curación en el día 6, tiempo hasta la primera deposición consistente, número de recurrencias de la diarrea antes del día 12.

Resultados

Criterio de valoración primario

La duración media ajustada de la diarrea fue **11,98* horas menor en el grupo de *S. boulardii* CNCM I-745 que en el de *B. clausii* O/C, SIN, N/R y T**. Esto fue estadísticamente significativo ($p = 0,04$).

El gráfico de Kaplan-Meier muestra que **la probabilidad de diarrea fue sistemáticamente menor en el grupo de *S. boulardii* CNCM I-745** que en el grupo de *B. clausii* O/C, SIN, N/R y T a partir de 12 horas después de iniciado el tratamiento y durante todo el ensayo. Esto fue estadísticamente significativo, como demuestra el cociente de riesgo de 0,77 ($p = 0,02$).



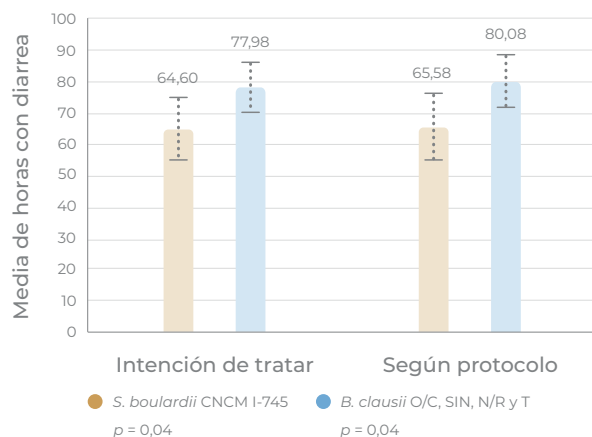
Número de pacientes en riesgo

<i>B. clausii</i>	158	143	133	118	109	91	79	66	56	35	25	16	15	13	12	9	7
<i>S. boulardii</i>	157	133	126	105	88	72	68	51	44	20	16	10	6	5	4	3	3

* Calculado mediante la diferencia multivariante (ajustada) de las medias de mínimos cuadrados (análisis principal).

** Análisis del tiempo hasta el acontecimiento mediante un modelo de riesgos instantáneos proporcionales de Cox. Calculado mediante análisis univariante (sin ajustar), valor multivariante (ajustado) de 0,75, $p = 0,02$.

Figura 1. Gráfico de Kaplan-Meier que muestra la probabilidad de diarrea en los grupos de *S. boulardii* CNCM I-745 y de *B. clausii* O/C, SIN, N/R y T a lo largo del tiempo



Análisis por intención de tratar (AIT): $n = 157$ (*S. boulardii* CNCM I-745); $n = 158$ (*B. clausii* O/C, SIN, N/R y T). Análisis por protocolo (APP): $n = 133$ (*S. boulardii* CNCM I-745); $n = 130$ (*B. clausii* O/C, SIN, N/R y T). 2 pacientes excluidos del AIT; 1 por retirada del consentimiento y 1 por omisión del diario. El análisis de APP excluye a los participantes con transgresiones importantes del protocolo (no localizados para seguimiento, cumplimiento <80 % de la medicación del estudio, toma de medicamentos excluidos, administración incorrecta de la medicación del estudio, retirada del consentimiento o ausencia de diarrea definida el día de la inscripción). El gráfico muestra las medias de mínimos cuadrados. La diferencia entre las medias es la diferencia univariable (no ajustada) de las medias de mínimos cuadrados.

Figura 2. Duración media ajustada de la gastroenteritis aguda pediátrica (diarrea por horas) según el tipo de análisis y el tipo de probiótico

- La **duración media de la diarrea fue significativamente menor en el grupo de *S. boulardii* CNCM I-745** que en el grupo de *B. clausii* O/C, SIN, N/R y T cuando se ajustó respecto al centro del estudio, la edad y el tiempo transcurrido desde el comienzo de la diarrea ($p = 0,04$) y cuando no se ajustó ($p = 0,02$).
- Los análisis de sensibilidad revelaron que la duración media de la diarrea fue significativamente menor en el grupo de *S. boulardii* CNCM I-745 que en el de *B. clausii* O/C, SIN, N/R y T en los grupos de **AIT** (análisis por intención de tratar, $p = 0,04$) y **APP** (análisis por protocolo, $p = 0,04$).
- Se realizaron otros análisis de sensibilidad** para comparar la duración total de la diarrea desde el inicio en lugar del primer tratamiento. Esto demostró que la duración media de la diarrea fue significativamente menor en el grupo de *S. boulardii* CNCM I-745 que en el de *B. clausii* O/C, SIN, N/R y T ($p = 0,05$).
- En la mayoría de los casos no se estableció la etiología de la diarrea. En los 70 casos en que se identificó la etiología, ***S. boulardii* CNCM I-745 redujo significativamente la duración de la diarrea en comparación con *B. clausii* O/C, SIN, N/R y T, donde la etiología fue bacteriana** ($88,6 \pm 64,7$ horas [$n = 19$] frente a $139,9 \pm 47,6$ horas [$n = 10$], $p = 0,04$) **y fue similar, donde la etiología fue viral** ($54,9 \pm 26,6$ horas [$n = 20$] frente a $59,9 \pm 34,6$ [$n = 21$], $p = 0,60$).

Criterios de valoración secundarios

Los dos grupos de tratamiento **mostraron mejoría de los criterios de valoración secundarios**. Las diferencias no fueron significativas.

Seguridad y tolerabilidad

La **frecuencia de acontecimientos adversos fue baja**: 6 (3,8 %) en el grupo de *S. boulardii* CNCM I-745 y 9 (5,7 %) en el grupo de *B. clausii* O/C, SIN, N/R y T. La mayoría de los acontecimientos fueron leves y se resolvieron en 1-9 días. Un paciente de cada grupo notificó un acontecimiento adverso grave (síndrome hemolítico urémico con o sin anemia). En ambos casos, se consideraron no relacionados con el tratamiento del estudio. **El cumplimiento del tratamiento del estudio fue muy alto** en los dos grupos (98,5 % en el grupo de *S. boulardii* CNCM I-745 y 99,3 % en el grupo de *B. clausii* O/C, SIN, N/R y T).

Discusión y conclusiones

La diarrea tiene una repercusión notable en los niños, sus padres y los sistemas sanitarios. **En este estudio comparativo directo y aleatorizado, *S. boulardii* CNCM I-745 demostró ser más eficaz para reducir la duración de la diarrea en niños en 12 horas en comparación con *B. clausii* O/C, SIN, N/R y T.** Este resultado fue consistente en todos los análisis de sensibilidad.

Información adicional

- Los datos demográficos y las características basales de los dos grupos del estudio eran semejantes, excepto que más participantes del grupo de *B. clausii* O/C, SIN, N/R y T habían sido vacunados contra rotavirus en los 2 años previos que del grupo de *S. boulardii* CNCM I-745. El 80,9 % del grupo de *S. boulardii* CNCM I-745 habían sido vacunados contra el rotavirus frente al 89,9 % del grupo de *B. clausii* O/C, SIN, N/R y T.
- Como se recomendó, se ofrecieron sobres de SRO durante el estudio. El 51,6 % del grupo de *S. boulardii* CNCM I-745 y el 41,8 % del grupo de *B. clausii* O/C, SIN, N/R y T recibieron SRO.