

EVALUACIÓN TERAPÉUTICA DE SACCHAROMYCES BOULARDII EN PACIENTES CON DIARREA LÍQUIDA AGUDA: ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES

THERAPEUTIC EVALUATION OF SACCHAROMYCES BOULARDII IN PATIENT WITH LIQUID ACUTE DIARRHEA: STUDY OF CASES AND CONTROLS

Rosa Melgar-Cano*, Walter Moneada**

RESUMEN. OBJETIVO. Evaluar la eficacia de *Saccharomyces boulardii* en el tratamiento de diarrea líquida aguda en pacientes pediátricos.

MATERIAL Y MÉTODOS. Estudio de casos y controles abierto, con captación de 521 pacientes menores de 5 años, divididos en dos grupos: Grupo I, 264 pacientes tratados con *Saccharomyces boulardii* (SB), Grupo II, 257 pacientes manejados con placebo, administrados conjuntamente con sales de rehidratación oral (SRO) y evaluados al tercer día de tratamiento.

RESULTADOS. No hay diferencia significativa en cuanto a sexo ni edad entre ambos grupos, la etiología más frecuente es la viral en 42.8% (rotavirus), en segundo lugar bacteriana 38.4% (*E. coli*). Hay significativo porcentaje de mejoría clínica en grupo SB en donde 82.2% ($P < 0.05$) tuvo cese de las evacuaciones diarreicas al tercer día de tratamiento y 15.2% ($P < 0.05$) disminución de las mismas. No se observó efectos secundarios en ninguno de los grupos.

CONCLUSIÓN. *Saccharomyces boulardii* produce una significativa reducción del número de evacuaciones y alto porcentaje de mejoría clínica del cuadro diarreico sin producir efectos secundarios en pacientes pediátricos.

PALABRAS CLAVE: *Saccharomyces boulardii*, diarrea aguda, tratamiento.

ABSTRACT. OBJECTIVE. To evaluate the effectiveness of *Saccharomyces boulardii* (SB) for the treatment of liquid acute diarrhea in pediatric patients.

MATERIAL AND METHODS. Case and controls open study with 521 patients younger than 5 years of age distributed into two groups: Group I, 264 patients treated with SB and Group II, managed with placebo, administered together with oral rehydration salts (ORS) and evaluated at the third day of treatment.

RESULTS. No significant difference were found in both groups related to age or sex, the most frequent etiology was viral in 42.8% (rotavirus); in second place, bacterial in 38.4% (*E. coli*). There is significant percentage of

* Residente III año Postgrado de Pediatría Universidad Nacional Autónoma de Honduras.

** Departamento de Pediatría Instituto Hondureño de Seguridad Social

clinical improvement in the SB group in which 82.2% ($P < 0.05$) had stopping of diarrheic evacuations at the third day of treatment and 15.2% ($P < 0.05$) showed a decrease of the diarrheical depositions. No side effects where observed in any group,

CONCLUSIÓN, Saccharomyces boulardii produces a significant reduction of depositions and a high percentage of clinical improvement of diarrhea without secondary effects in pediatric patients.

KEY WORDS: *Saccharomyces boulardii, acute diarrhea, treatment.*

INTRODUCCIÓN.

En la mayoría de los países de América latina y el Caribe, las enfermedades diarreicas consti tuyen una de las tres causas más comunes de enfermedad y muerte entre los niños menores de de 5 años, estos desarrollan 3 a 9 episodios de diarrea al año, lo que provoca una gran demanda de atención a los servicios de salud (1,2).

La etiología más frecuente de la diarrea es la viral y de estos, el rotavirus es el principal causante en niños menores de 2 años; entre las bacterias: E. colí (enterotoxigénica y enteropatógena), Shigelía, Campi lobacter jejuni; y protozoos como E histolytica y G. Lamblia (1,2).

En mas del 90% de los casos el proceso diarreico agudo es autolimitado (no dura más de una semana) y su manejo consiste en prevenir la deshidratación, administrando sales de rehidratación oral (SRO) y una adecuada nutrición (1,3,4).

Se han usado diversos medicamentos para el control de la enfermedad diarreica aguda, los anti colinérgicos poseen efectos secun-

darios conocidos y otros como los astringentes que tienen mayor efecto placebo **que** curativo (4). Desde algún tiempo se están usando para el tratamiento de la diarrea sustancias bioterapéuticas (probióticos), que juegan un papel importante en mantener la flora gastrointestinal, promueven buena digestión e incrementan resistencia a infecciones debido a que producen sustancias llamadas Bacteriocinas que actúan como antibiótico natural destruyendo microorganismos patógenos (5-7).

Entre los probióticos usados se encuentra el Saccharomyces boulardii (SB) que es una levadura termofílica no tóxica con mecanismo de acción específico, regula la flora bacteriana y enzimas disacaridásas, además de propiedades con resistencia a agentes antibacterianos excepto los antimicóticos (7-11).

Estudios experimentales demuestran que el tratamiento oral con preparados liofilizados de SB tiene efectos significativos en la disminución y duración de la diarrea y sus complicaciones (12-14), como lo indican Torres y Manzano en un estudio y Chapoy en otro quienes reportan disminución de la duración del cuadro diarreico en 90% y 80% respectivamente en la terapia con SB en adultos y adolescentes al tercer día de tratamiento (15,16). Cetina-Sauri confirma lo anterior en el tratamiento con SB y reporta una disminución en el número de evacuaciones incluso en las primeras 24 horas de inicio de la terapia (17). En la actualidad en el país no se cuenta con ningún estudio publicado que demuestre los beneficios del uso de probióticos en el tratamiento de la diarrea.

El objetivo del presente estudio es la eva-

luación de la eficacia de *Saccharomyces boulardii* en el tratamiento de diarrea líquida aguda en pacientes pediátricos.

MATERIAL Y MÉTODOS.

Es un estudio de casos y controles abierto, conducido en el período comprendido de Junio 2000 - Junio 2002. Se reclutó 683 pacientes menores de 5 años (3 - 54 meses) que acudieron a la emergencia del Instituto Hondureño de Seguridad Social (IHSS) con diarrea líquida aguda; de estos completaron el estudio 521 pacientes.

Al llegar a la emergencia a cada paciente se le realizó una evaluación inicial y se llenó una ficha que incluyó: datos generales, días de evolución de la enfermedad, número de evacuaciones por día, estado de hidratación y tratamiento a usarse, se les realizó además en forma rutinaria examen de heces en fresco, wright, coprocultivo y detección de rotavirus.

Se excluyó del estudio a 162 que corresponde al 23.7% de la muestra: 8 pacientes que presentaron intolerancia a la vía oral, 21 no comprendió la forma adecuada de administrar el medicamento, 10 abandonó el tratamiento, 28 no completaron todos los estudios, 9 presentaron deterioro de su estado general u otra enfermedad concomitante, 2 en los que hubo intervención externa (uso de laxantes) y 84 no regresaron a su cita control.

Se dividió los pacientes en dos grupos al azar: Grupo I: que recibió SB 200mg, diluidos en 20ml de líquido a temperatura ambiente, dos veces por día durante 3 días. Y Grupo II: que recibió placebo (almidón de yuca) 200mg diluido en 20ml de líquido a

temperatura ambiente dos veces por día durante tres días. A todos los pacientes se les indicó SRO de la Organización Mundial de la Salud y alimentos de acuerdo a su edad. En todos los casos en que fue necesario y de acuerdo a su etiología se prescribió antibióticos y antiparasitarios. Al tercer día (72 horas) de inicio de tratamiento se realizó una segunda evaluación para determinar la mejoría clínica del paciente y en este momento se les interrogó acerca de la evolución diaria del cuadro diarreico. El criterio de eficacia fue ausencia de heces líquidas o reducción en frecuencia de las mismas (menos de 4 evacuaciones por día). En todos los pacientes se contó con consentimiento informado de los padres o encargado de los niños.

Para detección de rotavirus se usó técnica de aglutinación en látex, Rotavirus Test Kit Plasmatec laboratory products LTD, los coprocultivos fueron sembrados en agar McConkey, y la tinción de wright se realizó con la técnica usual.

El análisis estadístico de datos se realizó usando el programa Epi Info 2002, módulo de análisis que incluye tablas 2 por 2 y P de significancia < 0.05.

RESULTADOS.

521 pacientes completaron el estudio con edades comprendidas entre 3 - 54 meses (media de edad 18.16 meses), de ellos eran de sexo masculino 60.8% y femenino 39.2%. Grupo I: SB 264 pacientes y grupo II: placebo 257 pacientes, no hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a sexo ni edad entre ambos grupos.

La etiología más frecuente fue la viral com-

probado a través de examen de laboratorio, la presencia Rotavirus en 42.8% de los casos, lo que concuerda con lo descrito en la literatura internacional. (Tabla 1).

TABLA 1

ETIOLOGÍA DEL CUADRO DIARREICO

Etiología	Total	Porcentaje
Rotavirus positivo	223	42.8
Wright (bacteriano) positivo	200	38.4
Parásitos	98	18.8
Total	521	100

P < 0.05 GL: 2

El patógeno bacteriano más frecuente identificado en los coprocultivos realizados, fue E. coli; en 76% de los pacientes que reportaron wright positivo; en 24% no se identificó germen bacteriano; y el parásito identificado con más frecuencia fue E. histolytica. (Tabla 2).

En base a los grupos en que se dividieron los pacientes para la administración del medicamento (SB o placebo) se encontró que el grupo que recibió SB presentó mejoría clínica del cuadro diarreico; al tercer día de tratamiento en 217 casos (82.2%) y dismi-

nución del número de evacuaciones en 40 casos (15.2%). En comparación con el grupo que recibió placebo, con una P < 0.05 y GL: 2. (Tabla 3).

TABLA 2

PARÁSITOS MAS FRECUENTEMENTE IDENTIFICADOS

Etiología parasitaria	No. casos	Porcentaje
E. histolitica	49	50
G. lamblia	20	20.4
A. lumbricoides	12	12.3
Mixto	17	17.3
Total	98	100

La tabla 4 muestra los porcentajes de eficacia de tratamiento de acuerdo a la etiología del cuadro diarreico, siempre con P < 0.05.

Se observó además que hay evidente mejoría clínica que inicia incluso en el primer día de tratamiento con importante porcentaje de cura al tercer día de tratamiento. (Tabla 5).

No se reportó efectos secundarios en ninguno de los dos grupos.

TABLA 3

EVOLUCIÓN CLÍNICA AL TERCER DÍA DE TRATAMIENTO

Evolución	Saccharomyces boulardii		Placebo	
	No.	%	No.	%
Desaparece diarrea	217	82.2	28	11
Disminuye diarrea	40	15.2	95	37
Persiste diarrea	7	2.6	134	52
Total	264	100	257	100

P < 0.05 GL: 2

TABLA 4

EFICACIA DEL TRATAMIENTO DE ACUERDO A ETIOLOGÍA DEL CUADRO DIARREICO

Examen	Saccharomyces boulardii		Placebo	
	No.	%	No.	%
Rotavirus positivo	96	44	12	43
Wright positivo	87	40	6	21
Parásitos	34	16	10	36
Total	217	100	28	100

P < 0.05 GL: 2

TABLA 5

MEJORÍA CLÍNICA SEGÚN EL TIPO Y LOS DÍAS DE TRATAMIENTO

Días Tratamiento	Saccharomyces boulardii		Placebo	
	No.	%	No.	%
Día 1	83	31.4	1	0.4
Día 2	189	71.6	10	4
Día 3	217	82.2	28	11
Total	264	100	257	100

P < 0.05 GL: 2

DISCUSIÓN.

En el presente estudio se encontró que el agente causal más frecuente en la producción de diarrea líquida aguda identificado fue Rotavirus en 42.8% de los pacientes; y en segundo lugar la etiología bacteriana, se comprobó la presencia de *E. coli* (76% de los coprocultivos) lo que coincide con las bibliografías internacionales (1,2,4). Es importante mencionar que las diarreas de origen parasitario ocupan un importante lugar en las cuales *E. histolytica* representó el 50% de los casos.

Se encontró que la mayor parte de nuestros pacientes está en el grupo de lactantes (< 2

años) que también coincide con lo descrito en otras publicaciones (3,5).

Hay un alto porcentaje de mejoría clínica dada por cese de evacuaciones diarreicas en 82.2%; disminución en el número de las mismas en 15.2% y solo persistencia del cuadro diarreico en 2.6% en el grupo que recibió SB en comparación con el grupo placebo lo que también concuerda con los estudios previos realizados que reportan mejoría clínica de 80 y 90% (15-16). Se encontró además que SB disminuyó la evolución del cuadro diarreico independiente del agente etiológico causal.

Se observó disminución de las evacuaciones diarreicas incluso en las primeras 24 horas de inicio de tratamiento (17). Es im-

portante resaltar que en todos los pacientes se continuó alimentación láctea normal. No se reportó efectos secundarios en el uso de SB.

El *Saccharomyces boulardii* usado en el tratamiento de diarrea aguda en infantes y niños pequeños produce reducción significativa en el número de las evacuaciones e incluso el cese de las mismas desde un período temprano (24 horas) de inicio de la terapia, y puede usarse independiente del agente etiológico del proceso diarreico. No produce efectos secundarios y es bien tolerado por los niños.

Saccharomyces boulardii es una levadura (preparado liofilizado por vía oral) que puede indicarse para el tratamiento de diarrea aguda en niños menores de 5 años, paralelo al uso de soluciones de rehidratación oral.

AGRADECIMIENTO.

Al personal de laboratorio del Instituto Hondureño de Seguridad Social por su valioso apoyo técnico y a la casa farmacéutica Merck por su colaboración, dotándonos de *Saccharomyces boulardii* y el material para detección de rotavirus, con los que fue posible la realización de estudio.

BIBLIOGRAFÍA.

- Organización Panamericana de la Salud Manual de Tratamiento de la Diarrea; 1987.
- Ramaswamy k, Jacobson K, Infectious diarrhea in children. Gastroenterology clinics (publicación en serie electrónica) 2001 Sept; (15 pantallas) Disponible de: URL <http://www.mdconsult.com/das/journal/view/htm>.
- Uganci N, Polat T, Uysalol M, Cetinkaya F, Evaluación de la eficacia de *Saccharomyces boulardii* en niños con diarrea aguda. Arch Gastroenterol Hepatol 2001; 20: (No. 3-4). (Nº. 3-4)
- Organización Panamericana de la Salud Uso racional de los medicamentos en el manejo de la diarrea aguda en niños; 1991.
- Catanzaro J A, Green I, Microbial Ecology and Probiotics in human medicine (part II). Alt Med Rev 1997; 2(4): 296-305.
- D'souza AI, Rajkumar C, Cooke J, Bulpitt CJ, Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhea: meta-analysis. BMJ 2002 Jun 8; 324 (7350): 1361.
- Probiotics, [publicación en serie electrónica], 1999 Aug (5 pantallas) Disponible de: www.healthnotes.com.
- Mcfarland LV, Surawicz CM, Greenberg RN, Elmer GW, Moyer KA, Melcher SA, Bowen KE, Cox JL, Prevention of B - lactam - associated diarrhea by *Saccharomyces boulardii* compared with Placebo. AJG 1995; Vol. 90 No. 3: 439-448.
- Mcfarland LV, Bernasconi P. *Saccharomyces boulardii*: a review of an innovative biotherapeutic agent. Microbial Ecology in Health and Disease. 1993; 6: 157-171.
- Czerucka D, Nano JL, Bernasconi P, Rappal P. Effect of *Saccharomyces boulardii* on Cholera toxin-induced cAMP level in rat epithelial intestinal cell lines. Gastroenterol Clin Biol 1989; 13(4): 383-387.
- Buts JP, Keyser N, Raedemaeker L, *Saccharomyces boulardii* enhances rat intestinal Enzyme expression by endoluminal release of polyamines, Pediatrics 1994; 36(4): 522-527.
- Buts JP, Corthier G, Delmee M, *Saccharomyces boulardii* for *Clostridium difficile* associated enteropathies in infante, J Pediatr Gastroenterol Nutr, 1993; 16: 419-425.
- Pothoulakis C, Kelly CP, Joshi MA, Gao N, O'Keane CJ, Castagliuolo I, Lamont JT, *Saccharomyces boulardii* inhibits *Clostridium difficile* Toxin A Binding and Enterotoxigenicity in Rat Ileum. Gastroenterology 1993; 104: 1108-1115.
- Mcfarland LV, Surawicz CM, Greenberg RN, Fekety R. A randomized placebo-controlled trial *Saccharomyces boulardii* with standard antibiotics for *Clostridium difficile* disease. JAMA June 22/29, 1994; 271(24): 1913-1918.

15. Manzano TF, Carbajal RA, Garza AC Saccharomyces cerevisiae Hansen CBS 5926 2n diarreas agudas Comp Inv Clin Lat Am Mex 1986; 6: 29-33.
16. Chapoy P, Traitement des diarrhees aiguës in fantiles: essai controle de Saccha romyces bou-lardii Ann Ped 1985 : 36 : 561-63
17. Cetina-Sauri G, Sierra Basto G, Evaluation of Saccha romyces boulardü for the treatment of acute diarrhea in pediatric patients. Ann Ped 1994,41(6): 397-400.