

MANUAL DE PRODUCTO



PERENTEROL®

Saccharomyces boulardii **CNCM I-745®**



Categoría:
Probióticos



Laboratorio:
Biocodex, Francia



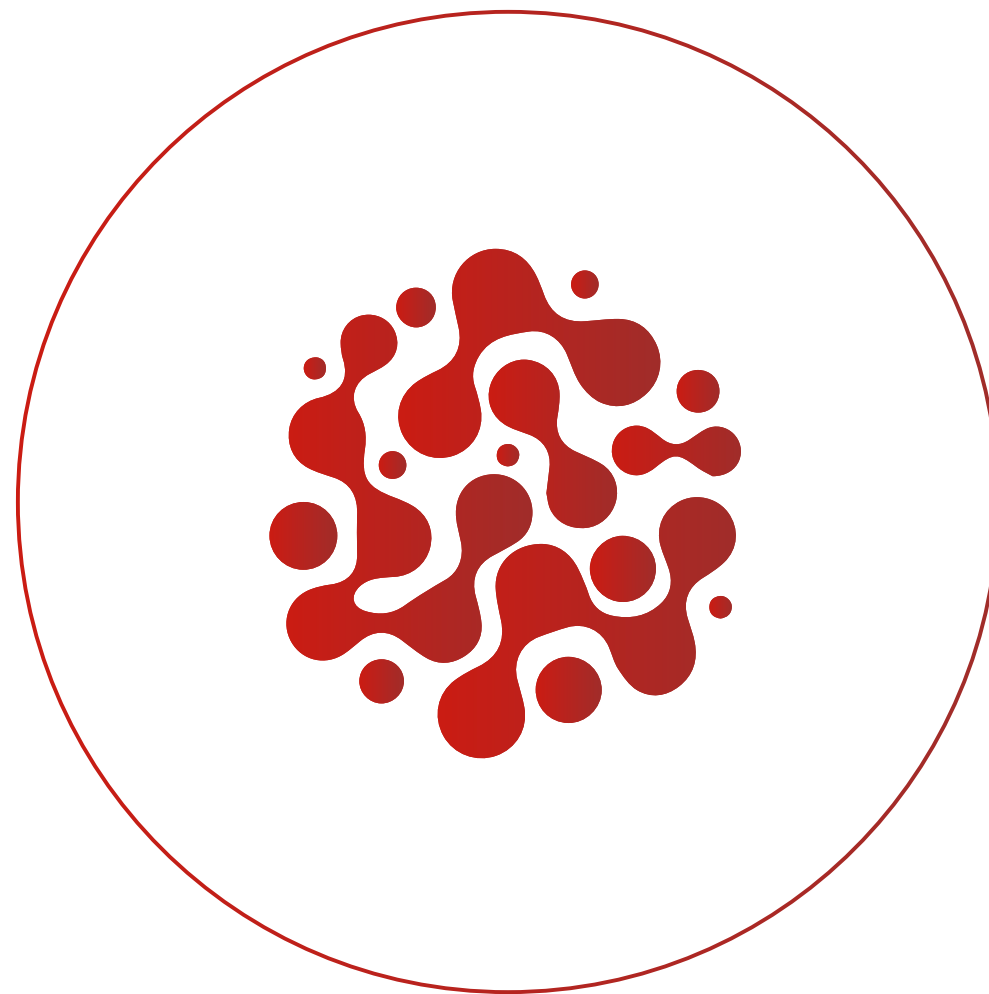
Tiempo de lectura:
32 min.



NOTA

Toda la información contenida en este manual,
es propiedad de Grupo Mercafarma y sus asociados.
Prohibida su reproducción total o parcial.

1. Introducción



La Microbiota Intestinal está conformada por una enorme cantidad de microorganismos, principalmente billones de bacterias que habitan el Tracto Gastro Intestinal, realizando funciones importantes y claves para la salud, generando bienestar del individuo, para mencionar algunos efectos benéficos importantes:

- Tracto Gastrointestinal: Desarrolla mayor integridad de la mucosa, reducción a inflamación, promueve la resistencia a la colonización como mecanismo de protección, descomposición de compuestos nutritivos no fácilmente digeribles, promoción de angiogénesis.
- Sistema Inmune: Promoción de la auto tolerancia inmunitaria, prevención de alergia, Desarrollo, educación y entrenamiento de la inmunidad adaptativa innata.
- Sistema Nervioso Central: Comunicación bidireccional vía Eje Intestino Cerebro, Control de estado de ánimo y felicidad, restauración de las funciones neurocognitivas, prevención de las neuro degeneración.
- Sistema Esquelético: Absorción de calcio, Crecimiento y desarrollo esquelético, remodelación ósea.

1. Introducción

- Metabolismo: Biotransformación de ácidos biliares, Biosíntesis de Vitaminas y Aminoácidos, Producción de ácidos grasos de cadenas cortas (SCFAs), Producción de antioxidantes, Control de almacenamiento de grasas, Modulación de la sensibilidad a insulina, Metabolismo de fármacos, a disbiosis intestinal se define comúnmente como una alteración de la estructura de la comunidad microbiana intestinal.

- Estas interrupciones pueden llevar a:
- Un crecimiento excesivo de microorganismos que tienen el potencial de causar daño, denominados patógenos.⁹
- Una reducción de la diversidad;⁹
- Una pérdida de organismos que son beneficiosos para el huésped.⁹

Por otra parte, el desequilibrio de la Microbiota Intestinal, es decir, Disbiosis Intestinal se define como la Alteración de la estructura de la comunidad de la Microbiota Intestinal; este desequilibrio en la diversidad de la microbiota intestinal puede ser el resultado de la dieta, la exposición a microbios patógenos, el estrés, factores ambientales, fármacos como los antibióticos, las enfermedades como el síndrome del intestino irritable, el envejecimiento, lo que puede manifestarse como diarrea.³

Sin embargo, existen diversas alternativas farmacológicas para tratar la diarrea, una opción muy efectiva lo constituyen los Probióticos y entre éstos Perenterol destaca por la amplia evidencia clínica y el largo historial de éxito terapéutico demostrado.

2. Anatomía y fisiopatología

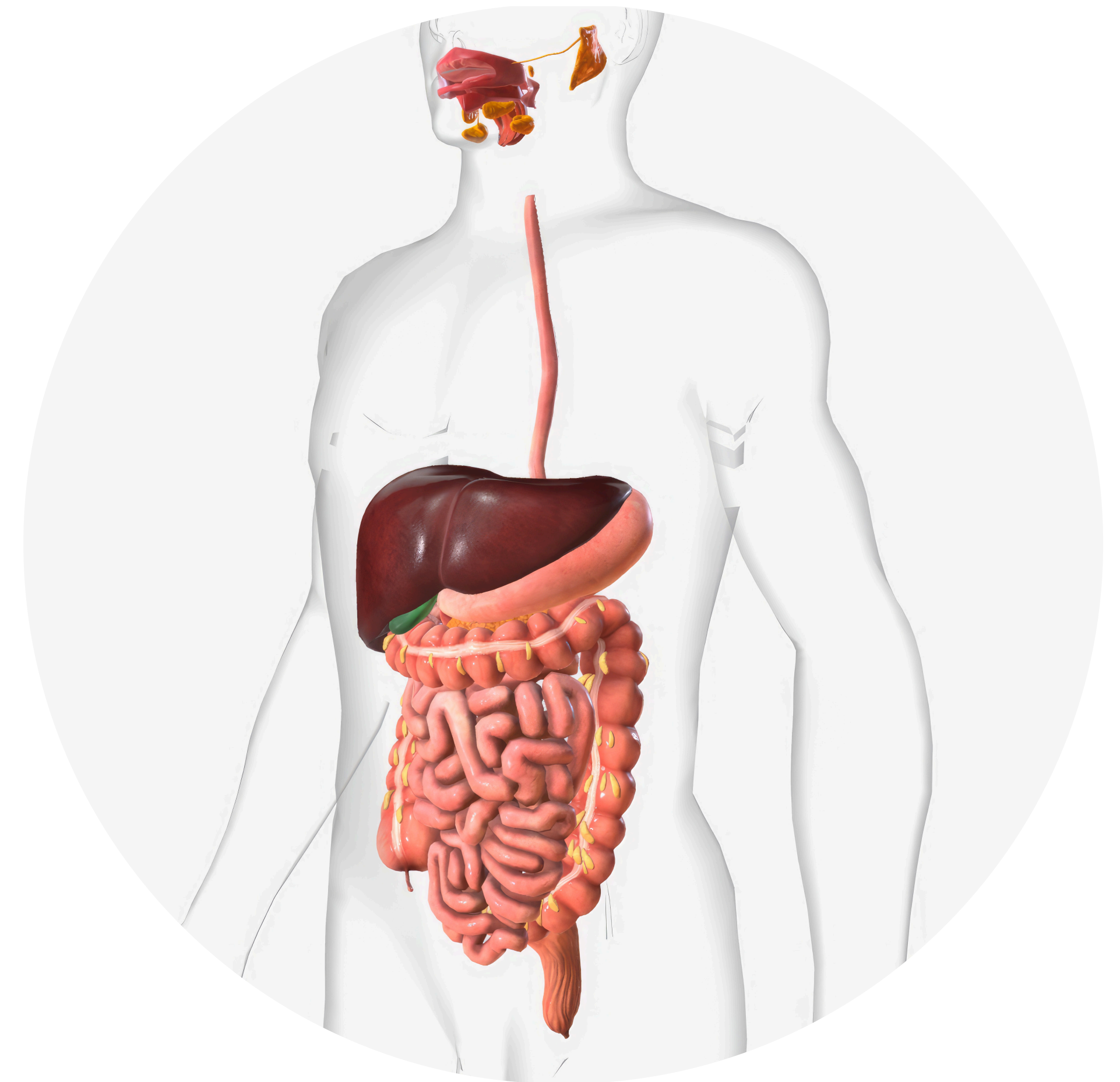
Aparato digestivo

El aparato digestivo es un conjunto de órganos que tienen como misión fundamental la digestión y absorción de nutrientes.

Para lograrlo, es necesario que se sucedan una serie de fenómenos a lo largo de las diferentes partes que lo constituyen. Debemos distinguir entre el tubo digestivo en sí mismo y las llamadas glándulas anexas, es decir, Glándulas salivales, el hígado y el páncreas.

Tubo digestivo

El tubo digestivo está formado por la boca, la faringe, el esófago, el estómago, el intestino delgado y el intestino grueso o colon. En cada una de estas partes del tubo digestivo tienen lugar los diversos eventos que permitirán la digestión y la absorción de los alimentos ingeridos.



2. Anatomía y fisiopatología

Boca

Cavidad que se abre en la parte central e inferior de la cara y por la que se ingieren los alimentos. En la boca encontramos la lengua y los dientes. Es aquí donde vierten su contenido las glándulas salivales y tienen lugar la masticación y salivación de los alimentos. Con la salivación y los fermentos digestivos que contiene la saliva (amilasa salival) se inicia la digestión de los alimentos, formándose el bolo alimenticio. Después de estos procesos se produce la deglución del bolo alimenticio, que es el proceso mediante el cual éste pasa de la boca y faringe al esófago.

Faringe

Se comunica con la boca por la parte anterior, y por la parte posterior con la laringe, de la que está separada por la epiglotis, y con el esófago, al que derrama el bolo alimenticio.

La deglución implica una gran coordinación neuromuscular a nivel de la faringe. Los defectos en estos mecanismos pueden producir el paso de alimentos a las vías respiratorias o en la nariz, en vez de pasar al esófago.

Esófago

Conducto muscular de 18 a 26 centímetros de longitud que recoge el bolo alimenticio una vez terminada la fase bucofaríngea de la deglución. Mediante una serie de movimientos contráctiles de la pared del esófago, el bolo alimenticio sigue su curso hacia el estómago. Por lo tanto, el esófago sólo participa en la progresión ordenada del alimento.

Estómago

El estómago es una dilatación en forma de “J” del tubo digestivo, que se comunica con el esófago a través del cardias, y con el duodeno a través del píloro. Ambos, cardias y píloro, funcionan como una válvula que regula el paso del alimento. El estómago funciona, principalmente, como un reservorio para almacenar grandes cantidades de comida recién ingerida, permitiendo así ingestiones intermitentes. El paso del contenido gástrico al duodeno, que tiene una capacidad volumétrica muy inferior, se produce de forma controlada por el efecto del píloro.

En el estómago se encuentran diferentes tipos de células que participan en la secreción del jugo gástrico. El jugo gástrico contiene ácido clorhídrico y pepsina, responsables de la digestión gástrica del bolo alimenticio.

Además, el estómago facilita la trituración de los alimentos y su mezcla con el jugo gástrico, debido a los movimientos de contracción de sus paredes. Posteriormente, se produce el vaciamiento hacia el duodeno. Una vez mezclado con los jugos gástricos, el bolo alimenticio pasa a llamarse quimo.

2. Anatomía y fisiopatología

Intestino delgado

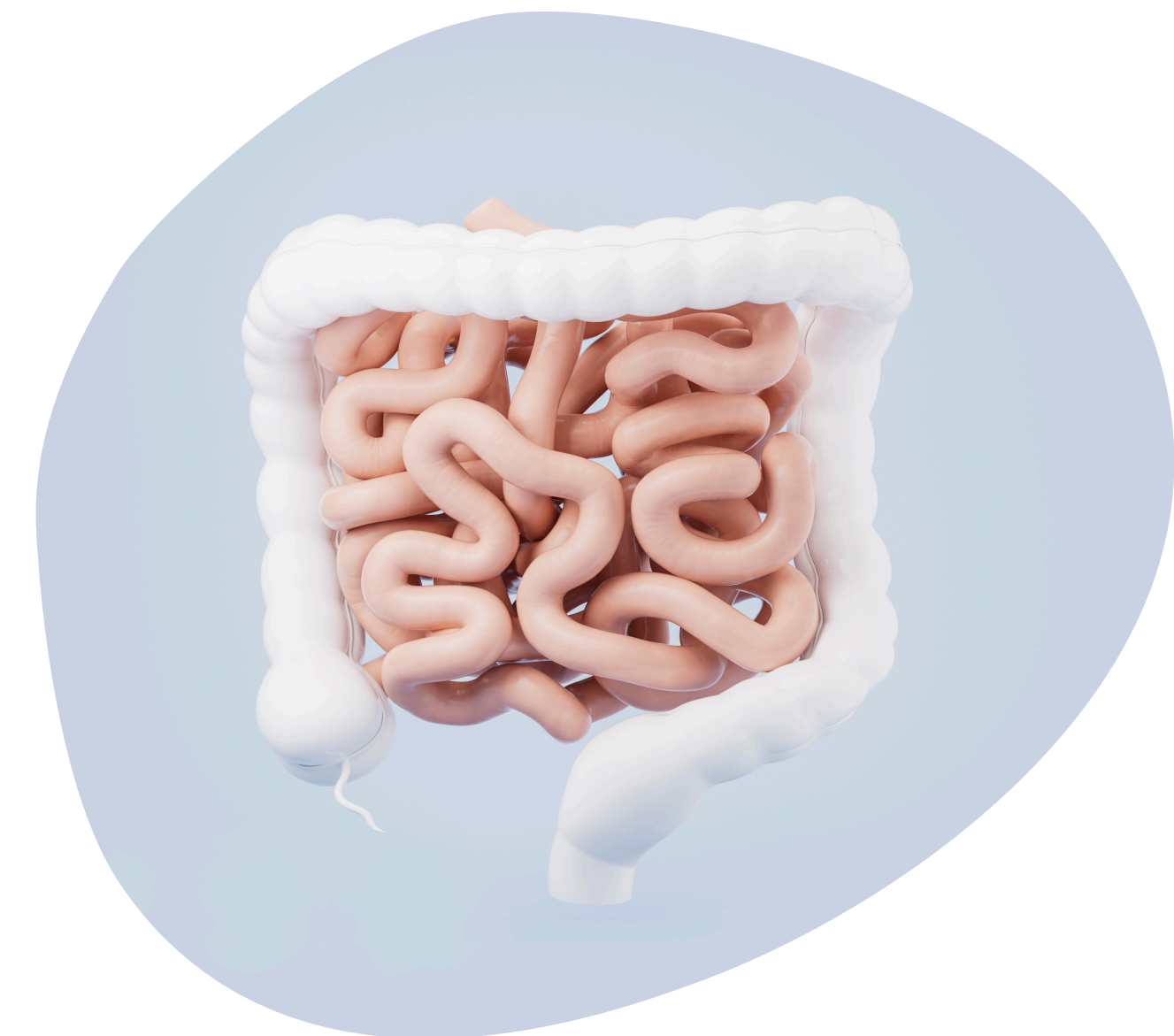
Conducto de 6 a 8 metros de largo, formado por tres tramos: Duodeno, separado del estómago por el píloro, y que recibe la bilis procedente del hígado y el jugo pancreático del páncreas, seguido del yeyuno, y por la parte final llamada íleon. El íleon se comunica con el intestino grueso o colon mediante la válvula ileocecal.

En el intestino delgado continúa la digestión de los alimentos hasta su conversión en componentes elementales aptos para la absorción; y aquí juega un papel fundamental la bilis, el jugo pancreático (que contiene amilasa, lipasa y tripsina) y el propio jugo intestinal secretado por las células intestinales. Una vez mezclado con estas secreciones, el quimo pasa a llamarse quilo. Las paredes del intestino delgado tienen también capacidad contráctil, permitiendo la mezcla de su contenido y su propulsión adelante.

Una vez los alimentos se han escindido en sus componentes elementales, serán absorbidos. En el intestino delgado se absorben los nutrientes y también sal y agua. La absorción es un proceso muy eficiente: menos del 5% de las grasas, hidratos de carbono y proteínas ingeridas se excreta en las heces de los adultos que siguen una dieta normal. La digestión de las grasas (lípidos) de la dieta se produce por efecto de las lipasas, originándose entonces triglicéridos y fosfolípidos que se absorben en el yeyuno.

Para que se produzca este proceso, es necesaria la contribución de las sales biliares contenidas en la bilis. Los hidratos de carbono (almidones, azúcares, etc.) son digeridos mediante las amilasas salival y pancreática, las disacaridasas, formándose monosacáridos que son absorbidos en yeyuno / íleon.

Finalmente, la digestión de las proteínas mediante pepsinas y proteasas (tripsina) da lugar a los péptidos y aminoácidos, absorbidos también en yeyuno / íleon.



2. Anatomía y fisiopatología

Colon

Estructura tubular que mide aproximadamente 1,5 m en el adulto. Se encuentra unido al intestino delgado por la válvula ileocecal y concluye en el ano. El colon presenta una forma peculiar debido a la existencia de unas bandas longitudinales y contracciones circulares que dan lugar a unos bultos llamadas haustras. En el colon distinguimos varias porciones: la primera porción, el ciego, más ancho que el resto, encontramos el apéndice.

El colon ascendente, que se extiende desde el ciego hasta el ángulo o flexura hepática; a este nivel el colon gira y cambia de dirección, llamándose colon transverso. A nivel del bazo encontramos el ángulo esplénico donde el colon vuelve a cambiar de dirección y pasa a llamarse colon descendente. A nivel de la pelvis pasa a llamarse colon sigmoide o sigma, en forma de S, con una mayor movilidad y tortuosidad, y que corresponde a la porción más estrecha del colon. Finalmente, llegamos al recto, que termina en el conducto anal, donde tiene lugar la expulsión de las heces en el exterior. Cada día llegan al colon entre 1200 y 1500 ml de flujo ileal, y entre 200 y 400 ml son excretados al exterior en forma de materia fecal.

La función del colon es almacenar excrementos durante periodos prolongados de tiempo, y mezclar los contenidos para facilitar la absorción de agua, sal y ácidos grasos de cadena corta. Estos últimos se producen durante la fermentación de los restos de nutrientes no absorbidos en el intestino delgado, mediante las bacterias de la flora bacteriana colónica, y son indispensables para la integridad y buena salud de las células del colon.

Los movimientos contráctiles del colon o motilidad del colon, presentan patrones diferentes para cada una de las funciones fisiológicas y regulan la capacidad de absorción de líquidos.

2. Anatomía y fisiopatología

Por ejemplo, el colon tiene la capacidad de aumentar la absorción de líquidos hasta 5 veces cuando es necesario, pero la disminuye si hay un aumento de la motilidad colónica y si se da un acortamiento del tiempo de tránsito colónico. La flora bacteriana intestinal, que se encuentra de forma normal en el colon, está formada por billones de bacterias de cientos de especies diferentes. Los más comunes son Bacteroides, Porphyromonas, bifidobacterias, lactobacilos, Escherichia coli y otros coliformes, enterococos y clostridios. Las bacterias intestinales juegan un papel muy importante en la fisiología del colon, interviniendo en la digestión de los nutrientes y en el normal desarrollo del sistema inmune gastrointestinal.

Glándulas anexas

Glándulas salivales

Hay tres pares: dos parótidas, una a cada lado de la cabeza, por delante del conducto auditivo externo; dos submaxilares, situadas en la parte interna del maxilar inferior, y dos sublinguales bajo la lengua. Todas ellas tienen la función de ensalivar los alimentos triturados en la boca para facilitar la formación del bolo alimenticio e iniciar la digestión de los hidratos de carbono (por efecto de la amilasa salival).

Hígado

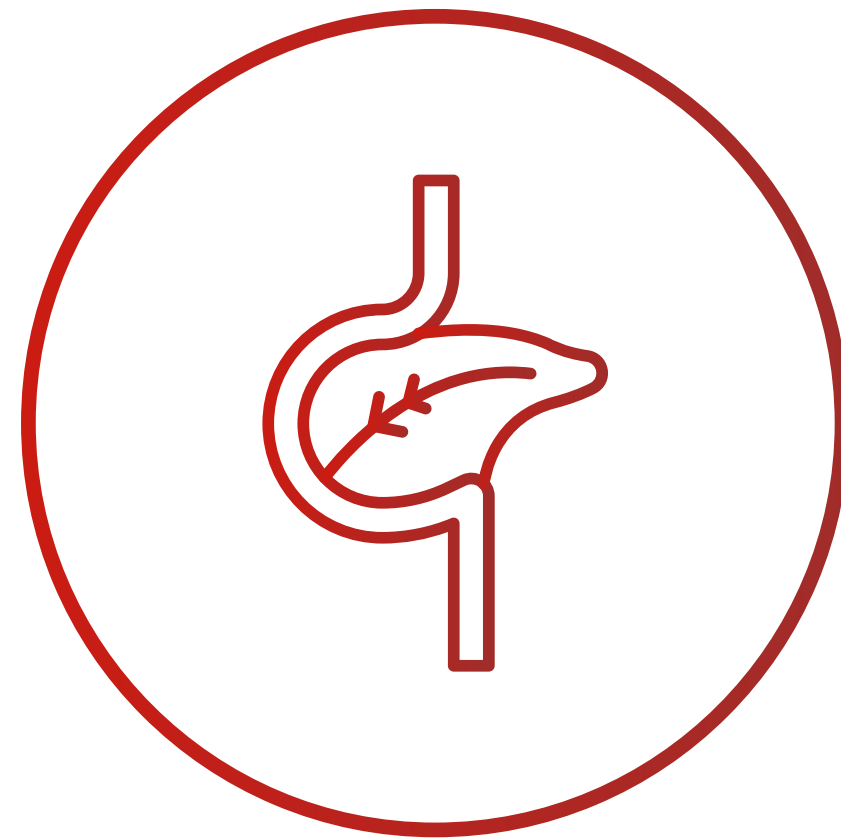
Glándula voluminosa de color rojo oscuro que produce la bilis, que se almacena en la vesícula biliar. Durante las comidas la vejiga biliar se contrae, provocando el paso de bilis en el duodeno, a través del conducto colédoco. La función de la bilis en el intestino delgado es facilitar la digestión de las grasas. Por otra parte, el hígado juega un papel clave en las vías metabólicas fundamentales.

Recibe de la sangre proveniente del intestino los nutrientes absorbidos, los transforma y sintetiza los componentes fundamentales de todos los tejidos del organismo. El hígado contiene también numerosas vías bioquímicas para detoxificar compuestos absorbidos por el intestino delgado.

2. Anatomía y fisiopatología

Páncreas

Glándula de forma triangular situada inmediatamente por debajo del estómago y en contacto con el duodeno, y que tiene una función doble:



- 1.** Páncreas exocrino: fabrica el jugo pancreático que contiene las enzimas digestivas (amilasa, lipasa y tripsina). El jugo pancreático llega al duodeno por el conducto de Wirsung para participar en la digestión de los alimentos.
- 2.** Páncreas endocrino: fabrica varias hormonas que se excretan en la sangre para llevar a cabo funciones imprescindibles para el organismo. La más conocida es la insulina, que regula el metabolismo de los azúcares.

3. Etiología de la enfermedad

Diarrea

La diarrea suele ser una señal de advertencia de una alteración en el ecosistema intestinal.¹⁰

La diarrea puede ser de corta duración (<14 días) en el caso de algunos agentes infecciosos, persistente (>14 días), o puede aparecer mucho después de la alteración inicial del ecosistema de la microbiota, como es el caso de la diarrea causada por antibióticos.



Anualmente, hay 1.7 billones de casos de diarrea infantil en todo el mundo.^{10, 12}

3. Etiología de la enfermedad

Los diferentes tipos de diarrea pueden incluir:

- Diarrea infecciosa (bacteriana, parasitaria o viral)¹⁰ por ejemplo, la enfermedad asociada a *Clostridium difficile*¹³
- Diarrea asociada a antibióticos¹³
- Trastornos no infecciosos (es decir, síndrome del intestino irritable)¹⁴

La diarrea se produce cuando hay interrupción de la función intestinal normal, lo que conduce a un aumento de la secreción de líquido o una falta de absorción de líquido.¹¹ Esto puede ser influenciado por:

- Aumento de la secreción de agua producida por toxinas (por ejemplo, cólera, toxinas de *Clostridium difficile*);¹⁵
- Destrucción de las uniones de las células intestinales, invasión de la mucosa;¹⁵
- Diarrea osmótica causada por una disminución de la disacaridasa necesaria para la digestión de azúcares;^{11,15}
- Aumento de la inflamación.^{11,15}
- Reducción de la barrera de protección y la producción de ácidos grasos de cadena corta debido a la reducción de la diversidad normal de la microbiota.³

3. Etiología de la enfermedad

Tabla 1. Patógenos causantes de diarrea

Virus	Bacterias	Protozoos
<ul style="list-style-type: none">• Rotavirus^{1,2}• Virus Norwalk (norovirus)^{1,2}• Calicivirus• Adenovirus²• Coronavirus• Astrovirus²• Parvovirus	<ul style="list-style-type: none">• <i>Escherichia coli</i>¹• <i>Campylobacter jejuni</i>¹• <i>Salmonella sp</i>¹• <i>Yersinia</i>• <i>Vibrio cholerae</i>• <i>Vibrio parahaemolyticus</i>• <i>Staphylococcus aureus</i>• <i>Clostridium</i>• <i>Aeromonas hydrophila</i>• <i>Bacillus cereus</i>• <i>Listeria monocytogenes</i>• <i>Shigella</i>¹• <i>Klebsiella oxytoca</i>• <i>Mycobacterium</i>	<ul style="list-style-type: none">• <i>Giardia lamblia</i>¹• <i>Schistosoma sp</i>• <i>Strongyloides stercoralis</i>¹• <i>Trichuris trichiura</i>• <i>Cryptosporidium</i>• <i>Entamoeba histolytica</i>¹• <i>Isospora</i>• <i>Cyclospora cayetanensis</i>• <i>Balantidium coli</i>• <i>Dientamoeba fragilis</i>• <i>Angiostrongylus costaricensis</i>

¹Son los responsables del 70% de las diarreas agudas. ²Virus que afectan principalmente a población pediátrica.

Las estrategias de tratamiento recomendadas para la diarrea tienen como objetivo:

- Prevenir/tratar la deshidratación y prevenir daños nutricionales;
- Abordar los síntomas de la diarrea.¹⁰

Los fármacos antidiarreicos se utilizan comúnmente para tratar los síntomas de la diarrea.¹⁶ Los agentes antidiarreicos están clasificados según su modo de acción en: inhibidores del tránsito intestinal; agentes pro-absorbentes, fármacos antiseoretos o agentes intraluminales.¹⁶

Otra estrategia para tratar eficazmente la frecuencia y duración de la diarrea, así como la alteración en el ecosistema de la microbiota intestinal, son los probióticos.⁶

4. Incidencia y prevalencia

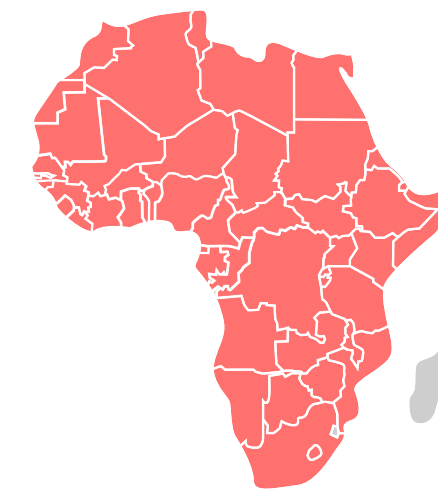
Se estima que cada año la diarrea afecta a una gran cantidad de casos. Entre 744 millones a un billón en África, Asia y Latinoamérica son niños menores de cinco años, de los cuales aproximadamente, entre 2.4 a 3.3 millones mueren por año y 6,600 a 9,000 muertes por día^(17, 28).

Según la Organización Mundial de la Salud los niños menores de cinco años de los países en desarrollo experimentan de 1.6 a 2.3 episodios de diarrea por año, constituyendo el cuarto lugar de mayor causa de morbilidad y mortalidad en el mundo (3,57).

Estudios realizados en India, Gambia, Guatemala y Brasil mostraron que los niños presentaban entre cuatro a ocho episodios de diarrea por año.

En países en desarrollo las enfermedades diarreicas continúan siendo una de las principales causas de morbi-mortalidad en niños menores de cinco años. En promedio los niños padecen de 3.3 episodios de diarrea por año, pero en algunas áreas de Guatemala, el promedio pasa de nueve episodios anuales; es común que en donde estas enfermedades son frecuentes, los niños pasen el 15% de sus vidas con diarrea.

África



Asia



Latinoamérica



*Entre 744 millones a un billón en África, Asia y Latinoamérica son niños menores de cinco años, de los cuales aproximadamente, entre **2.4 a 3.3 millones mueren por año y 6,600 a 9,000 muertes por día**^(17, 28).*

4. Incidencia y prevalencia



En Guatemala la diarrea es la segunda causa de muerte en niños menores de cinco años. Su alta incidencia se debe, entre otras cosas, a la poca educación sobre higiene, hacinamiento, y consumo de aguas contaminadas.

Uno de los principales efectos directos de los episodios de diarrea sobre la nutrición es la disminución en la velocidad de crecimiento y desarrollo de los niños, como consecuencia de la reducción de la ingestión de alimentos, aumento del catabolismo, y de la absorción disminuida de nutrientes y por lo tanto de la desnutrición.

La alimentación durante el episodio diarreico es fundamental para evitar todas las consecuencias antes mencionadas y, se recomienda utilizar alimentos o probióticos además de las sales de rehidratación y zinc.

Cuadro 2. Tasas de diarrea por 1000 habitantes, por entidades federales
Mortalidad infantil de menores de cinco años
en la región de las Américas. -Cifras estimadas 2003-

País	Número de casos	Tasa
EE.UU.	28.002	6,8
Canadá	1.655	5,9
Brasil	58.937	26,6
Colombia	24.202	17,2
Venezuela	10.113	17,2
Guatemala	7.226	37,2
Nicaragua	4.842	29,3
Antillas Holandesas	39	12,9
Guyana	766	47,9
Trinidad y Tobago	243	1,5
Dominica	15	15,3
Cuba	808	5,9
México	43.734	19,7
Honduras	6.396	31,2
Total	354.208	18,3

Abordaje integral de la diarrea.

Saccharomyces boulardii **CNCM I-745[®]**

La eficacia clínicamente probada de *S. boulardii* CNCM I-745 demostrada en numerosos estudios preclínicos y clínicos está respaldada además por revisiones de la literatura rigurosas y sistemáticas soportadas por tamaños de muestra grandes y potencia estadística.

La calidad y la riqueza de la evidencia clínica de *S. boulardii* CNCM I-745 ha dado lugar a que este específico probiótico de levadura sea recomendado por muchas organizaciones internacionales.

5. Farmacología



5.1 Probióticos

Los probióticos son organismos vivos (levaduras o bacterias) que, cuando se toman en cantidades adecuadas, ofrecen un beneficio para la salud del huésped.⁶

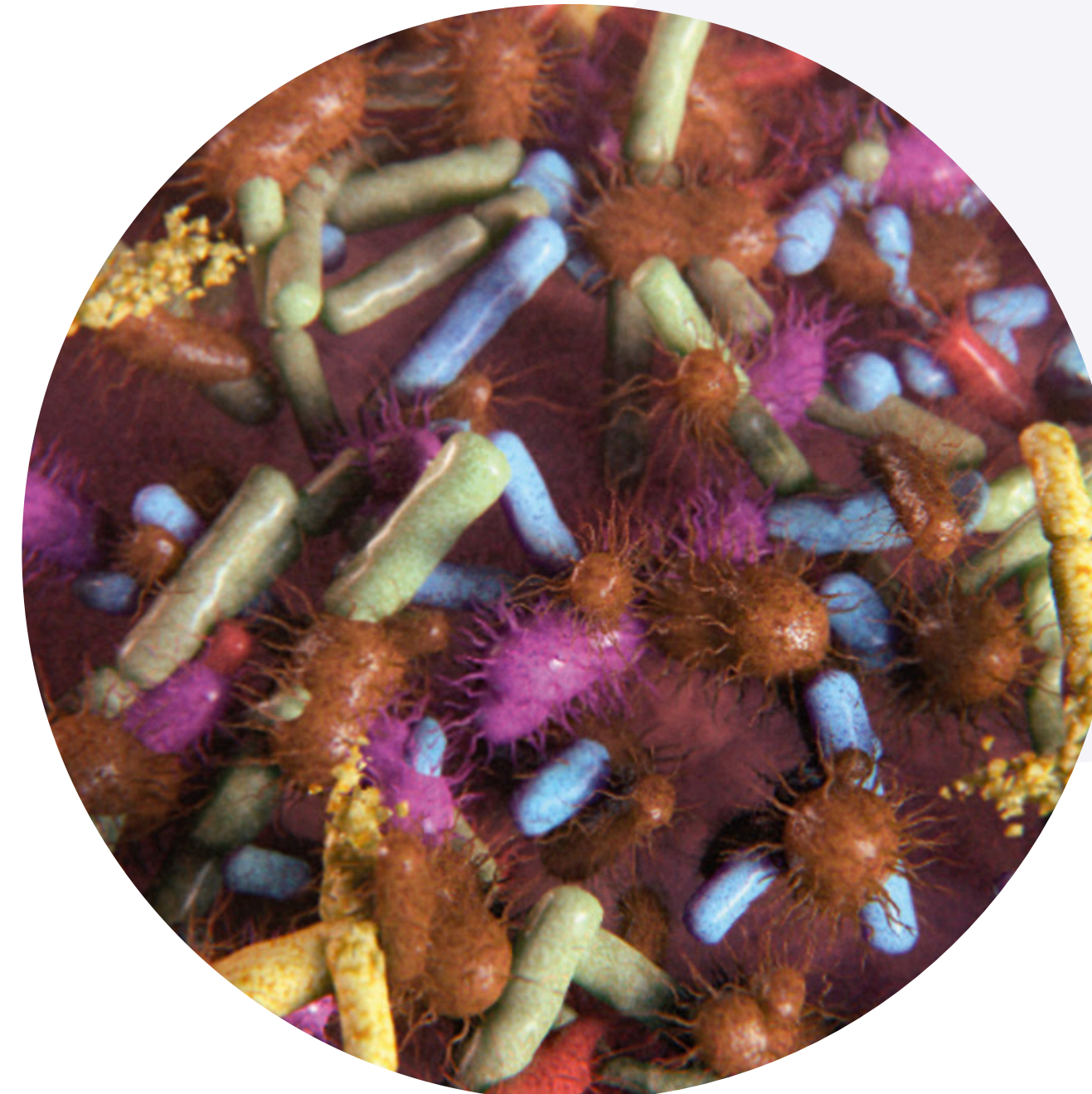
Los Probióticos trabajan afectando el ecosistema del intestino, creando un entorno que favorece el crecimiento de una microbiota intestinal normal, mejorando la fisiología intestinal e influyendo en el sistema inmunitario del huésped.⁶

La influencia más ampliamente reconocida de los probióticos es su efecto sobre la incidencia y gravedad de la diarrea.⁶ Un probiótico que ha demostrado eficacia en el tratamiento de la diarrea es *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745.³

- Un crecimiento excesivo de microorganismos que tienen el potencial de causar daño, denominados patógenos.⁹
- Una reducción de la diversidad.⁹
- Una pérdida de organismos que son beneficiosos para el huésped.⁹

5. Farmacología

Este desequilibrio en la diversidad de la microbiota intestinal puede ser el resultado de la dieta, la exposición a microbios patógenos, el estrés, los factores ambientales, los fármacos como los antibióticos, las enfermedades como el síndrome del intestino irritable, el envejecimiento, lo que puede manifestarse como diarrea.³



Disbiosis
La microbiota intestinal puede verse influenciada por diversos factores fisiológicos, patológicos y ambientales que pueden cambiar su composición y estabilidad, lo que conlleva a un desequilibrio de las especies presentes en el intestino⁸

5. Farmacología

5.2 Una larga historia que prueba la calidad, eficacia y seguridad de *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745

S. boulardii CNCM I-745 es un medicamento probiótico único que se diferencia de otros probióticos bacterianos y de levaduras debido a un largo historial de evidencia clínica y experimental, un proceso de fabricación único, y a los múltiples mecanismos de acción específicos de la cepa.¹⁷

S. boulardii CNCM I-745 fue descubierto por el microbiólogo francés Henri Boulard en 1923 mientras se encontraba en el sudeste asiático, donde se percató que las personas que bebían un brebaje hecho de pieles de mangostán y litchis durante un brote de cólera no desarrollaron diarrea.^{3,18}

Desde que fue originalmente aislado, el *S. boulardii* CNCM I-745 ha sido investigado en más de 100 ensayos clínicos, y desde 1962 fue el primer medicamento probiótico identificado y utilizado en la medicina humana para el tratamiento de la diarrea.^{17,19}

5. Farmacología

5.3 Una designación de cepa única vinculada a beneficios comprobados

Se ha demostrado que la capacidad de un organismo probiótico para ser eficaz es tanto específica de la cepa como de la enfermedad.²¹

Con el fin de vincular los beneficios para la salud a un probiótico, el enfoque más robusto es evaluar la evidencia clínica de la cepa específica o de las combinaciones de cepas que componen el probiótico.⁶ La identidad de la cepa describe el género, especie y la designación de cepa (subespecie) de un probiótico.⁶

En varios meta-análisis se ha puesto de manifiesto que la cepa *S. boulardii* CNCM I-745 es eficaz tanto para el tratamiento como para la prevención de diversas enfermedades gastrointestinales que causan o dan como resultado diarrea en comparación con otras mezclas de cepas probióticas.²¹

Esta eficacia probada se debe a esta designación de cepa única que ha sido reportada en numerosos estudios clínicos rigurosos.^{21,22} *S. boulardii* CNCM I-745 tiene otras varias características que lo hacen perfectamente adecuado para ser un probiótico único. Naturalmente, no es susceptible a los antibióticos, puede sobrevivir a un pH bajo y no coloniza permanentemente el intestino, lo que significa que no altera la composición de la microbiota.^{3,22,23}

5. Farmacología

CEPA: CNCM I-745

ESPECIE:

Bouardi Saccharomyces

Tabla 1: Tabla comparativa de las características de los probióticos bacterianos y los de levadura.

ACCIÓN/PROPIEDAD	BACTERIA	LEVADURA
Presencia en la microbiota humana	99%	<1%
Tamaño de la célula	1 µm	10 µm
Pared celular	Peptidoglycan, LPS, LTA...	Mannose, chitin...
Condiciones de crecimiento pH	6.5 to 7.5	2-7 ²³
Temperatura (C°)	10-80	20-37
Naturalmente no sensible a los antibióticos.	No	Si
Transmisión de material genético	Si	No

_PS: lipopolisacárido; LTA: ácido lipoteicoico. Adaptado de Czerucka D. Farmacología y terapéutica alimentaria. 2007; 26:767-778.²⁴

5. Farmacología

5.4 Un proceso de fabricación único para un probiótico eficaz y de alta calidad

Uno de los criterios para determinar la calidad de un probiótico es su proceso de fabricación.²⁵

Además, para ser clasificado como medicamento, un probiótico debe cumplir con estrictas normas de calidad, fabricación, precomercialización y seguridad.²⁵ *S. boulardii* CNCM I-745 fue el primer medicamento probiótico y su eficacia está respaldada por evidencia clínica sólida y una fabricación de la más alta calidad.¹⁸

Además de las diferencias entre las cepas de probióticos, también existen diferencias en la formulación de los probióticos y los procesos de fabricación que influyen en la calidad, estabilidad y eficacia del producto y sus beneficios para la salud.

Por lo tanto, se recomienda resaltar otras propiedades o datos e incluir: ^{6,25}

- **Cepa (s) identificadas en el probiótico;**
- **Estado del probiótico (suplemento dietético o fármaco) e indicaciones terapéuticas si es un medicamento probiótico;**
- **Recuento viable de cada cepa al final de su vida útil;**
- **Condiciones de almacenamiento recomendadas;**
- **Seguridad bajo las condiciones de uso recomendadas;**
- **Dosis recomendada.**

5. Farmacología

Muchos de estos elementos están influenciados por la calidad de la fabricación.²⁵ De hecho, durante el proceso de fabricación existen una variedad de factores que pueden afectar la viabilidad de un probiótico, tales como:²⁵

- **Condiciones de fermentación (condiciones de crecimiento, sustratos de crecimiento);**
- **Método de concentración del cultivo;**
- **Método de estabilización (liofilización, secado por calor, secado por aspersión);**
- **Formato del producto final y condiciones de almacenamiento (sobres, cápsulas; temperatura ambiente vs. refrigeración).**

Los probióticos secados al calor pierden eficacia rápidamente y no son estables a temperatura ambiente en comparación con el método de liofilización (secado por congelación) de la preparación de *S. boulardii* CNCM I-745, que promueve una velocidad de revitalización y crecimiento más rápidos.³

S. boulardii CNCM I-745 liofilizado se produce en una sola planta de fabricación ubicada en el norte de París en Francia.²⁶ Este único centro de producción para *S. boulardii* CNCM I-745 tiene una de las plataformas de liofilización más grandes del mundo. El laboratorio cubre 27.000 m² que permite una alta calidad y consistencia de producción para el probiótico que se exporta a más de 100 países de todo el mundo.^{26,27}

Los materiales usados para cultivar y fermentar la levadura, así como el envasado del producto final, se someten a las más estrictas evaluaciones de control de calidad y automatización que están certificadas por las Buenas Prácticas de Manufactura (GMP) para asegurar la preservación de la actividad y eficacia del producto final.²⁶ Este estricto control de calidad y automatización han dado como resultado que *S. boulardii* CNCM I-745 haya recibido el reconocimiento por parte de varias agencias de administración de salud al ser catalogado como un medicamento de la más alta calidad, incluyendo:²⁶

- **Agencia Europea de Medicamentos, Europa;**
- **Agencia Nacional para la Seguridad de Medicamentos y Productos Sanitarios, Francia;**
- **Agencia Brasileña de Regulación Sanitaria, Brasil.**

6. Familias de medicamentos

<i>Componente</i>	<i>Funcionalidad</i>	<i>Recomendación</i>
Almidón amilasa- tabla4 sistente/ goma-guar	Fermenta en el colon, produciendo ácidos grasos de cadena corta que favorecen la reabsorción de agua y Na ⁺ en el colon	No existe evidencia para su uso sistemático en los niños con GEA
Carbohidratos no absorbibles	Similar al grupo anterior	No existe evidencia para su uso sistemático en los niños con GEA
Glutamina	Favorece la reabsorción de agua por transporte combinado con aminoácidos	No existe evidencia para su uso sistemático en los niños con GEA
Zinc	El déficit de Zn se asocia a una disminución en la reabsorción de agua y electrolitos	Reduce la severidad de la diarrea en niños malnutridos. No estudios fiabes en nuestro medio
Probióticos	Efecto trófico, competitivo	El uso de SRO con probióticos mejora la evolución y pronóstico de las GEA

7. Estudios clínicos

Estudio Clínico / Estudio Experimental

Medicine

ABIERTO

Estudio aleatorizado de comparación directa de probióticos de *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 versus *Bacillus clausii* de múltiples cepas, para el tratamiento de la gastroenteritis aguda pediátrica.

Jaime Altchen^a, Mabel V. Carosella^b, Ana Ceballos^c, Ulises D'Andrea^d, Sandra M. Jofre^e, Carolina Marotta^e, Domingo Mugerí^e, Liliana Sabbaj^e, Adriana Soto^f, Constant Josse^g, Francois Montestruc^g, Lynne V. McFarland^{h*} 

Resumen

Antecedentes: La elección de un probiótico apropiado para la gastroenteritis aguda pediátrica (GEA) puede ser confusa. Nuestro objetivo era comparar la eficacia y seguridad de 2 probióticos (*Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 frente a una mezcla de 4 cepas de *Bacillus clausii* O/C, SIN, N/R, T) para el tratamiento de GEA pediátrica.

Métodos: Un ensayo aleatorizado, paralelo, de 2 brazos, reclutó a niños (de 6 meses a 5 años) con diarrea aguda de leve a moderada, de 8 centros en Argentina. Un total de 317 niños fueron inscritos y aleatorizados de forma ciega, a 5 días de *S. boulardii* CBCM I-745 (n=159) o una mezcla de 4 cepas de *B. clausii* (n=158), y luego seguidos por 7 días después del tratamiento con probióticos. Se recolectó una muestra de heces al momento de la inclusión para la identificación de patógenos. El resultado primario fue la duración de la diarrea, definida como el tiempo desde el reclutamiento hasta la última deposición suelta, seguido por el primer período de 24 horas con mejoría en la consistencia de las deposiciones. Los resultados secundarios incluyeron frecuencia de heces sueltas/día, severidad de la diarrea, número que no reportó diarrea en el día 6, tiempo hasta la primera deposición formada, recurrencia de la diarrea al final del estudio y resultados de seguridad.

Resultados: Trescientos doce niños (98%) completaron el estudio. *S. boulardii* CBCM I-745 mostró una reducción significativa (P=0,04) en la duración media de la diarrea (64,6 horas, intervalo de confianza del 95% [IC] 56,5-72,8) en comparación con los que recibieron *B. clausii* (78,0 horas, IC 95% 69,9-86,1). Ambos probióticos mostraron una mejoría en los resultados secundarios y fueron bien tolerados.

Conclusión: En este estudio, *S. boulardii* CBCM I-745 demostró mejor eficacia que la mezcla de *B. clausii* para reducir la duración de la diarrea aguda pediátrica.

Abreviaturas: SP = según protocolo, IC = intervalo de confianza, IdT = intención de tratar, SRO = solución de rehidratación oral, GEA pediátrica = gastro enteritis aguda pediátrica, ECA = estudios controlados aleatorizados.

Palabras clave: *Bacillus clausii*, diarrea, gastroenteritis, probióticos, *Saccharomyces boulardii*.

1. Introducción

La gastroenteritis aguda pediátrica (GEA pediátrica) es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en niños menores de 5 años, especialmente en países en vías de desarrollo, y tiene un impacto significativo en el bienestar físico y emocional del niño y sus padres [1-3]. Los padres de niños con GEA tienen múltiples preocupaciones, desde temor a que su hijo pueda sufrir una deshidratación significativa y malestar, hasta la incapacidad de los padres para aliviar rápidamente los síntomas, o problemas para administrar la solución de rehidratación oral (SRO), o los efectos disruptivos de esta enfermedad en el sueño de los padres, el trabajo y las rutinas del hogar [4].

Las recomendaciones internacionales actuales de tratamientos para la GEA pediátrica incluyen:

rehidratación oral, alimentación oral continua, medicamentos antiinfecciosos (si se determina la etiología) y algunos recomiendan probióticos [5,6]. Los probióticos son microbios vivos que tienen beneficios en la salud de un huésped cuando se administran en dosis adecuadas [7]. Pero no todas las cepas de probióticos son efectivas para la GEA pediátrica, ya que se ha encontrado que la eficacia es específica de la cepa y de la enfermedad [8].

Elegir un probiótico apropiado para la GEA pediátrica puede ser un desafío, y depende de varios factores: la capacidad de la cepa o cepas para restaurar el microbioma alterado que se encuentra en la GEA pediátrica [9-11], la disponibilidad del probiótico de alta calidad en el país del niño [12], y un consenso sobre cuáles cepas probióticas tienen suficiente evidencia de eficacia y seguridad [13].

Altchen et al. • Medicine (2022) 101:36

www.md-journal.com

Metaanálisis recientes y revisiones sistemáticas, que utilizan grupos de datos obtenidos de estudios controlados aleatorizados (ECA), encontraron que tres tipos de probióticos: *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745, *Lactobacillus rhamnosus* GG y *Lactobacillus reuteri* son eficaces para el tratamiento de la GEA pediátrica, pero las recomendaciones para la mezcla de cuatro cepas (*Bacillus clausii* O/C, SIN, N/R T) son contradictorias [6, 14-17]. El consenso sobre cuáles cepas probióticas utilizar se ha visto obstaculizado por la heterogeneidad presente en estos ECA agrupados (*pooled RCTs*) debido a las diferencias en las poblaciones de estudio, la ubicación geográfica, y la etiología de la GEA pediátrica, entre otros factores [6]. Las comparaciones directas “cara a cara” con 2 probióticos diferentes probados dentro de la misma población de estudio y área geográfica pueden ayudar a decidir cuál probiótico es el mejor, pero esto se ha realizado con poca frecuencia [18-21].

El objetivo de este estudio es comparar directamente 2 probióticos diferentes, ampliamente disponibles, con el fin de proporcionar recomendaciones basadas en evidencia a los proveedores de atención médica para el tratamiento de la GEA pediátrica.

2. Métodos

2.1. Diseño del estudio

El estudio SABINA (*S. boulardii* en niños en Argentina) fue un ensayo aleatorizado, paralelo, de 2 brazos. Se

reclutaron niños de la consulta ambulatoria atendidos por diarrea aguda de leve a moderada, de 8 consultorios pediátricos en Argentina. Para este estudio se siguieron los estándares consolidados de las pautas para el reporte de ensayos (ver la Tabla S1, Contenido digital complementario 1, <http://links.lww.com/MD/H250>, que enumera los estándares consolidados para el reporte de los elementos de la lista de verificación de ensayos [22]).

2.2. Ética

El estudio fue conducido de acuerdo con la Declaración de Helsinki y las guías de las Buenas Prácticas Clínicas del Consejo Internacional de Armonización. Se obtuvo el Consentimiento Informado de los padres del niño previo a la inscripción en el estudio. El estudio fue aprobado por los Comités de Ética de la Investigación en cada centro del estudio, y el mismo se registró en el Registro de Ensayos Clínicos (Clinicaltrials.gov: NCT03539913 [30 de mayo de 2018]).

2.3. Participantes

Los pacientes fueron llevados a los centros médicos por sus padres, por la aparición aguda de diarrea. Antes de que los pacientes ingresaran al estudio, se les pidió a los investigadores que realizaran un examen completo del paciente y una entrevista a sus padres, la cual debía incluir información sobre el historial médico del niño, viajes recientes, vacunación reciente, ingesta de tratamientos previos, modificación en sus hábitos alimenticios o en su comportamiento. Este paso de selección permitió a los

JA, MVC, AC, SMJ, CM, DM, LS y AS recibieron honorarios de BicoDEX como investigadores del estudio. No tienen ningún otro conflicto de interés que declarar. FM y CJ son consultores pagados de BicoDEX. LVM está en el Consejo Asesor de Microbioma y es un conferencista pagado por BicoDEX, Francia, y recibió una tarifa de consultoría por escribir el manuscrito. El patrocinador (BicoDEX, Francia) participó en el diseño del estudio, análisis e interpretación de los datos, redacción del informe y la decisión de enviar el documento para su publicación.

Los datos que respaldan los hallazgos de este estudio están accesibles desde un tercero, pero se aplican restricciones para su disponibilidad, pues se utilizaron bajo licencia para el estudio actual, por lo que no están accesibles públicamente. Los datos están disponibles por los autores bajo previa solicitud razonable y con el permiso del tercero.

El contenido digital complementario está disponible para este artículo.

^a Consultorio de Pediatría Maza, Buenos Aires, Argentina, ^b Grupo Pediátrico Belgrano, Buenos Aires, Argentina, ^c Instituto Médico Río Cuarto, Río Cuarto, Argentina, ^d Vacunatorio Provincial de San Juan, San Juan, Argentina, ^e Consultorio Privado, Buenos Aires, Argentina, ^f Clínica Mayo SRL, San Miguel de Tucumán, Argentina, ^g eXSTAT, F-92240 Malakoff, Francia, ^h Public Health Reserve Corps, Seattle, WA, USA.

*Correspondencia: Lynne V. McFarland, Public Health Reserve Corps, 6047 38th Avenue NE, Seattle, WA 98115, USA (correo electrónico: mcfarland.lynne.v@gmail.com).

Copyright © 2022 el (los) autor(es). Publicado por Wolters Kluwer Health, Inc. Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de Creative Commons Attribution-Non Commercial License 4.0 (CCBY-NC), donde está permitido descargar, compartir, combinar, transformar y construir el trabajo, siempre que se cite correctamente. El trabajo no puede ser utilizado comercialmente sin permiso de la revista.

Cómo citar este artículo: Altchen J, Carosella MV, Ceballos A, D'Andrea U, Jofre SM, Marotta C, Mugerí D, Sabbaj L, Soto A, Josse C, Montestruc F, McFarland LV. Estudio aleatorizado de comparación directa de probióticos de *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 versus *Bacillus clausii* de múltiples cepas, para el tratamiento de la gastroenteritis aguda pediátrica. *Medicine* 2022;101:35(e30500).

Recibido: 22 de febrero de 2022 / Recibido de forma final: 2 de agosto de 2022 / Aceptado: 4 de agosto de 2022.

<http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000030500>

7. Estudios clínicos

Altcheh et al. • Medicine (2022) 101:36

www.md-journal.com

investigadores excluir otras causas subyacentes de diarrea aguda, como la ingesta de antibióticos, u otras razones enumeradas anteriormente. Los investigadores pudieron determinar así si el paciente sufría de GEA pediátrica, según la definición de la Organización Mundial de la Salud^[1]. Los criterios de inclusión son los siguientes: niños (de 6 meses a 5 años) que presentaban diarrea aguda. Los criterios de exclusión incluyeron: incapacidad para tomar medicamentos orales, >50% de lactancia materna, desnutrición severa, deshidratación severa que requiriera rehidratación intravenosa, enfermedad subyacente crónica como infección sistémica, trastorno gastrointestinal grave o inmunocomprometido, tratamiento con antibióticos sistémicos o agentes antifúngicos dentro de las últimas dos semanas, utilización de medicamentos que alteren la motilidad, tales como laxantes, antieméticos, antiseoretos o adsorbentes, opiáceos, etc., dentro de la última semana, consumo de probióticos o prebióticos dentro de la última semana, hipersensibilidad conocida a los probióticos, o contraindicaciones para la administración de probióticos (como el uso de un catéter venoso central), o participación simultánea en otro ensayo clínico.

2.4. Definiciones de GEA pediátrica

La GEA pediátrica se diagnosticó como: niños que presentaban diarrea aguda (3 o más heces sueltas o líquidas en un período de 24 horas), dentro de las 24 horas anteriores, pero por menos de 5 días, según la definición de GEA pediátrica de la OMS y otras pautas estándar^[1,23]. Las heces líquidas-sueltas se definieron mediante la Escala de heces de Bristol^[24]. La severidad de la GEA pediátrica en el momento del ingreso y durante el transcurso del estudio se definió mediante la Escala Vesikari Modificada, una escala validada de severidad de gastroenteritis aguda en poblaciones de niños^[23,24]. Las puntuaciones de 0 a 8 reflejan una enfermedad leve, de 9 a 10 reflejan una enfermedad moderada y 11≥ reflejan una enfermedad severa. La Escala Vesikari Modificada tiene una puntuación total de 20 puntos y contiene 7 variables ponderadas por igual: duración de la diarrea y vómito, número máximo de deposiciones diarreas y episodios de vómito en un período de 24 horas, lectura de fiebre más alta, visitas al proveedor de atención médica y tratamientos administrados (ver Tabla S2, Contenido digital complementario 2, <http://links.lww.com/MD/H251> que describe los factores medidos en esta herramienta).

2.5. Aleatorización

Los niños fueron aleatorizados de forma ciega a 1 de 2 grupos: *S boulardii* CNCM I-745 o la mezcla de

probióticos de 4 cepas (*B clausii* O/C, SIN, N/R, T) estratificados en el sitio, utilizando un diseño de bloques aleatorio. La lista de aleatorización fue generada por una Organización de Investigación por Contrato independiente (Theradis Pharma, Cagnes-sur-Mer, Francia), utilizando un *software* generador de números aleatorios (proporción de asignación 1:1).

2.6. Intervenciones del estudio

Los probióticos de intervención del estudio fueron *S boulardii* CNCM I-745 (Floratil[®], Bicodex, Francia) en sobres (250mg) o una mezcla de 4 cepas de *B clausii* O/C, SIN, N/R, T (Enterogermina[®], Sanofi, Laboratoire Unither, Francia) en viales de 5ml que contienen 2 x 10⁹ esporas. Las dosis utilizadas en el estudio fueron las indicadas en la ficha técnica/prospecto de los 2 productos: 1 sobre (250mg) dos veces al día para *S boulardii* CNCM I-745 (es decir, unidades formadoras de colonias totales por día (ufc)/d fue 1 x 1010 ufc/d) y 1 vial dos veces al día para *B clausii* O/C, SIN, N/R, T (es decir, 4 x 10⁹ ufc/d). Ambos medicamentos del estudio se administraron durante 5 días. Según lo recomendado por las pautas europeas para GEA pediátrica, se ofrecieron sobres de SRO durante el estudio^[23]. Theradis Pharma preparó las cajas con los medicamentos del estudio de acuerdo con la lista de aleatorización y los números consecutivos del estudio asignados. Las cajas selladas de la medicación del estudio eran idénticas en su apariencia exterior, a prueba de manipulaciones y del mismo peso, por lo que la asignación del medicamento fue hecha de forma ciega (médico y padres). Se enviaron bloques de cajas del estudio a cada centro para ser asignados en orden ascendente a medida que ingresaban al estudio. Una vez abiertas las cajas del medicamento del estudio, las diferentes formulaciones (sobres y viales) desenmascararon el tratamiento. La primera dosis del tratamiento se tomó durante la consulta de ingreso al estudio.

2.7. Recopilación de datos

Los datos fueron recopilados en diarios completados por los padres (síntomas diarreicos, reacciones adversas y dosis del estudio tomadas) y fueron verificados por los investigadores del estudio en los formularios de reporte de caso mediante entrevistas telefónicas diarias durante los primeros 5 días. Se realizó un período de seguimiento de 7 días sin tratamiento para documentar cualquier recurrencia de diarrea o reacciones adversas tardías. Se recolectó una muestra de heces en el momento del enrolamiento y se analizó en busca de patógenos intestinales.

2.8. Análisis estadístico

2.8.1. Cálculo del tamaño de muestra. La determinación del tamaño de la muestra se basó en los siguientes supuestos para detectar una diferencia en la duración media de la diarrea de al menos 12 horas: una desviación estándar de 36 horas, una potencia del 80% y un nivel de significancia bilateral de $\alpha=5\%$. Se calculó que se necesitarían al menos 286 niños para este ensayo.

2.8.2. Resultado primario. El análisis primario se realizó mediante un análisis por intención de tratar (IdT) que incluyó a todos los niños elegibles que recibieron al menos 1 dosis del medicamento del estudio y tuvieron al menos 1 evaluación de desenlace de la diarrea durante el estudio. El resultado primario se evaluó mediante un modelo de análisis de covarianza que comparó la duración media ajustada de la diarrea (horas) entre los grupos de tratamiento. El modelo incluyó el tratamiento y el centro como efectos de clasificación fijos y la edad (años), y el tiempo transcurrido desde el inicio de la diarrea en el Día 1 (días) como covariables de referencia. El resultado se reporta como medias ajustadas por Mínimos Cuadrados (medias de Mínimos Cuadrados con un intervalo de confianza [IC] del 95%) y se utilizó un nivel de significancia bilateral de $p<0.05$. También se calcularon las duraciones medias no ajustadas de la diarrea para cada probiótico, con el fin de evaluar el impacto del ajuste de los factores descritos anteriormente. El resultado primario se evaluó como el tiempo hasta el punto final del evento utilizando la metodología de Kaplan-Meier y la prueba de rango logarítmico asociada.

2.8.3. Análisis de sensibilidad. Se realizaron análisis de sensibilidad de la duración de la diarrea en 3 parámetros (la duración total de la diarrea, la etiología de la diarrea y un análisis Según Protocolo (SP). Los análisis de sensibilidad se realizaron evaluando la duración total de la diarrea (desde el día del inicio de la diarrea, anterior al enrolamiento en el estudio, hasta el día de cese de la diarrea o el final del estudio) para cada grupo de probióticos. La duración media de la diarrea también se analizó mediante el análisis Según Protocolo (SP), que excluyó a los participantes del estudio con violaciones importantes al protocolo (pérdida durante el seguimiento, < 80% de cumplimiento con el medicamento del estudio, ingesta de medicamentos excluidos (antidiarreicos o antibióticos), medicación del estudio incorrecta administrada, retiro del consentimiento o diarrea no definida el día del ingreso al estudio).

2.8.4. Análisis secundarios. El análisis de los resultados secundarios binarios (como el número de informes de recuperación en el día 6) se realizó mediante la prueba exacta de Fisher o las pruebas de Chi-cuadrado. Los

análisis estadísticos se realizaron utilizando el *software* SAS[®] v9.4 (Instituto SAS, Cary, NC).

2.9. Evaluaciones de resultados

El criterio de valoración primario fue la duración media (horas) de la diarrea aguda, definida como el tiempo desde la primera toma del tratamiento del estudio hasta el momento del cese de la diarrea. El cese de la diarrea se definió como el primer día calendario con solo heces blandas-sólidas (tipos 1 a 5 en la Escala de heces de Bristol)^[24]. Los resultados secundarios incluyeron la frecuencia de niños con heces sueltas el día 6, la gravedad de la diarrea el día 6, la cantidad de heces sueltas el día 6, frecuencia de curación el día 6, el tiempo hasta la primera deposición formada y la cantidad de recurrencias de la diarrea antes del día 12. La gravedad de la enfermedad se midió mediante la Escala Vesikari Modificada, una escala de 20 puntos basada en la gravedad de la diarrea, vómito, fiebre, medicamentos requeridos y cantidad de visitas al hospital^[25,26]. Los datos de seguridad se basaron en los eventos adversos emergentes del tratamiento y se evaluaron en todos los participantes elegibles que tomaron al menos 1 dosis del tratamiento del estudio.

3. Resultados

3.1. Características de la población del estudio

Un total de 317 niños fueron evaluados e inscritos entre el 19 de junio de 2017 y el 9 de junio de 2018, de los cuales 159 fueron asignados al azar a *S boulardii* CNCM I-745 (*S boulardii*) y 158 a la mezcla de *B clausii* (*B clausii*), como se muestra en la Figura 1. Un total de 312 niños (98%) completaron el estudio (4 interrumpieron prematuramente su participación en el grupo de *S boulardii* debido al retiro del consentimiento o al inicio de un criterio de exclusión, y 1 participante del grupo de *B clausii* abandonó el estudio debido a un evento adverso serio. Para los análisis, se consideraron 315 pacientes (157 *S boulardii*; 158 *B clausii*) en la intención de tratar (IdT) y 263 en el análisis Según Protocolo (SP), (133 *S boulardii*; 130 *B clausii*). Dos participantes fueron excluidos el Día 1 antes de la administración del medicamento del estudio. La demografía de los sujetos y las características iniciales de los 2 grupos de estudio fueron comparables (Tabla 1), excepto que más participantes en el grupo *B clausii* (89.9%) habían sido vacunados contra el rotavirus en los 2 años anteriores en comparación con los del grupo *S boulardii* (80.9%). La mayoría (96%) fueron inscritos con diarrea leve y el 4% con diarrea moderada. Durante el estudio, la mitad de los niños recibieron SRO (n=81, 51.6% en el grupo *S boulardii* y n=66, 41.8% en el grupo *B clausii*).

7. Estudios clínicos

Altcheh et al. • Medicine (2022) 101:36

www.md-journal.com

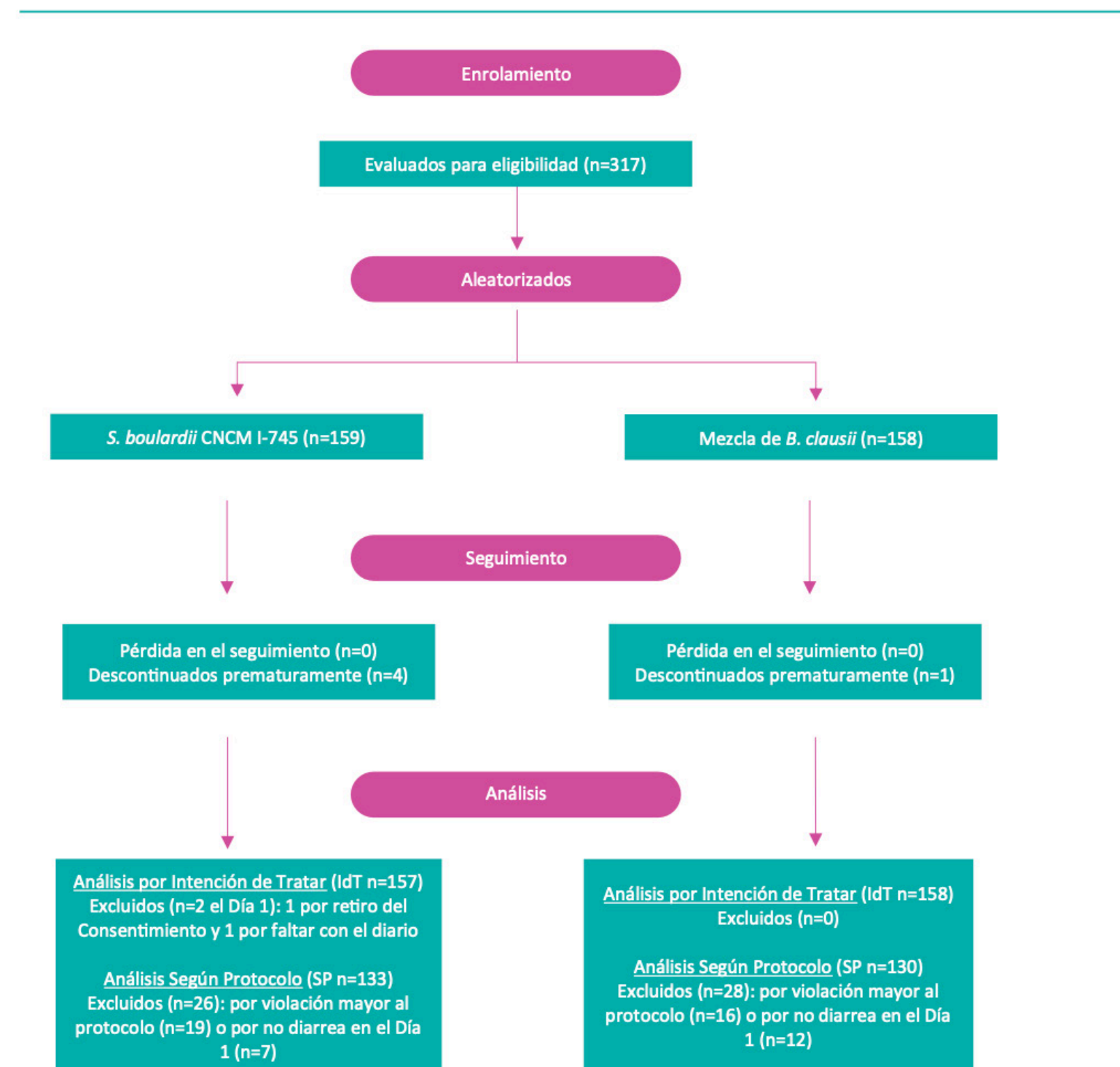


Figura 1. Diagrama de flujo CONSORT de los participantes del estudio. CONSORT = estándares consolidados para el reporte de estudios (por sus siglas en inglés).

3.2. Duración de la diarrea

3.2.1. Eficacia del resultado primario. La duración media ajustada de la diarrea se redujo significativamente en el grupo de *S. boulardii* CNCM I-745 (64.61 horas, IC del 95%: 56.45 – 72.76, $p=0.04$) en comparación con el grupo de *B. clausii* O/C, SIN, N/R, T (77.98 horas, IC del 95%:

69.86–86.11), como se muestra en la Figura 2. *S. boulardii* CNCM I-745 redujo significativamente la duración media de la diarrea en -11.98 horas (IC del 95%: -0.73 a -23.22, $p=0.04$), como se muestra en el diagrama de Kaplan-Meier (Fig. 3). En el análisis de tiempo hasta el evento utilizando el modelo proporcional de Cox, el

7. Estudios clínicos

Tabla 1
Características de los participantes del estudio y síntomas de la enfermedad en el momento del enrolamiento

Característica	<i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745 (n=157)	<i>Bacillus clausii</i> O/C, SIN, N/R, T (n=158)
Género, n (%)		
Femenino	67 (42.7)	72 (45.6)
Edad		
Media ± DE (meses)	26.8±15.5	24.0±14.2
Rango (meses)	6.2-69.9	6.0-71.3
Peso corporal		
Media ± DE (Kg)	12.8±3.7	11.9±3.0
Rango (Kg)	10.2-15.1	9.7-13.9
Amamantó desde el nacimiento, n (%)	152 (96.8)	154 (97.5)
Antecedentes médicos, n (%)*		
Infecciones y contaminaciones	7 (4.5)	10 (6.3)
Trastornos respiratorios	2 (1.3)	2 (1.3)
Trastornos gastrointestinales	3 (1.9)	0
Condiciones de la piel	0	3 (1.9)
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	1 (0.6)	0
Neoplasias (benignas/malignas/no especificado)	0	1 (0.6)
Gravedad de la diarrea, n (%) †		
Leve	153 (97.5)	150 (94.9)
Moderada	4 (2.5)	8 (5.1)
Severa	0	0
Deshidratación, n (%)		
Ninguna	155 (99.4)	158 (100)
Leve	1 (0.6)	0
Severa	0	0
No reportada	1	0
Estatus nutricional, n (%)		
Sobrepeso/obesidad	2 (1.3)	0 (0)
Normal	155 (98.7)	158 (100)
Desnutrición	0 (0)	0 (0)
Historia de vacunación contra rotavirus, n (%)	127 (80.9)	142 (89.9)
Tiempo desde la vacunación contra rotavirus, media ± DE (días)	581.9±408.7	518.5±365.0
Historia reciente de diarrea en la familia, n (%)	30 (19.1)	28 (17.7)
Duración de la diarrea antes del Día 1, media ± DE (días)	1.9±0.9	2.2±1.0
Etiología de la diarrea, n (%)‡		
No determinada	114 (72.6)	122 (77.24)
Rotavirus	13 (8.3)	11 (6.9)
Adenovirus	7 (4.5)	10 (6.3)
<i>Shigella</i>	9 (5.7)	6 (3.8)
<i>Campylobacter</i>	6 (3.8)	2 (1.3)
<i>Salmonella</i>	4 (2.5)	2 (1.3)
<i>Escherichia coli</i> 0:157	1 (0.6)	0

% = porcentaje, n = número de pacientes, DE = desviación estándar.

* Cualquier condición médica incluye: infecciones y contaminaciones (bronquitis, rinitis, bronquiolitis, gastroenteritis, influenza, conjuntivitis, infección del tracto urinario, sarpullido viral o laringitis), trastornos respiratorios (asma, trastorno bronquial, tos), trastornos gastrointestinales (enfermedad por reflujo gastroesofágico o hernia hiatal), afecciones de la piel (dermatitis), trastornos congénitos, familiares y genéticos (cardiopatías congénitas) y neoplasias (hemangioma).

† Gravedad medida con la Escala de Vesikari Modificada (0-8 leve, 9-10 moderada, >11 grave).

‡ Excluyendo muestras de heces no recolectadas (n=8) y datos faltantes (n = 1).

índice de riesgo también indicó que *S. boulardii* CNCM I-745 redujo significativamente la mediana de horas hasta el cese de la diarrea en comparación con el grupo *B. clausii* (índice de riesgo = 0.75, IC del 95%: 0.60–0.95, p=0.02). El efecto de ajustar por centro de estudio, edad y tiempo desde el inicio de la diarrea fue leve, ya que la duración media no ajustada de la diarrea fue similar a las medias ajustadas, con una diferencia no ajustada entre los 2 grupos de -13.38 horas (IC del 95%: -1.86 a -24.89, p=0.02).

3.2.2. Análisis de sensibilidad.

3.2.2.1. Duración total de la diarrea. La duración total desde el inicio también fue significativamente más corta en el grupo de *S. boulardii* (112.2 horas, IC del 95%: 103.8–120.7, p=0.05) en comparación con 131.4 horas (IC del 95%: 123.0–139.9) en el grupo de *B. clausii* (Tabla 2).

3.2.2.2. Análisis según protocolo. Cuando se excluyeron 52 niños con violaciones importantes al protocolo, se incluyeron 263 niños en el análisis Según Protocolo (SP). Se observaron resultados similares para la duración media de la diarrea para ambos grupos de probióticos en comparación con el análisis por intención de tratar (ITT), con una diferencia de 11.86 horas entre los 2 grupos de probióticos (95% IC: 0.71 – 23.01, p=0.04), como se muestra en la Figura 2 y Tabla 2.

3.2.2.3. Por etiología de la diarrea. La etiología causante de la diarrea no se determinó para la mayoría de los participantes del estudio, lo que limita las conclusiones sólidas con respecto a la eficacia de los 2 probióticos por etiología. Sin embargo, en los 70 casos en los que se pudo determinar la etiología, *S. boulardii* CNCM I-745 redujo significativamente la duración media de la diarrea en aquellos con etiologías bacterianas (88.6+64.7 horas, p=0.04) en comparación con *B. clausii* (139.9+47.6 horas). La duración de la diarrea fue similar para las etiologías virales de la diarrea entre los 2 grupos de estudio (Tabla 2).

3.3. Resultados secundarios

Ambos probióticos mostraron una mejoría en los resultados secundarios (frecuencia y gravedad de la diarrea, tiempo hasta la primera deposición formada y recurrencias de la diarrea), como se muestra en la Tabla 2. La frecuencia media de deposiciones por día al Día 6, cantidad de niños con deposiciones sueltas el Día 6, la cantidad de curaciones para el Día 6 y el tiempo hasta la primera deposición formada, fueron similares para ambos grupos de probióticos. La recurrencia de la diarrea dentro de los 7 días del seguimiento fue baja, tanto en el grupo de *S. boulardii* (1.9%), así como en el de *B. clausii* (0.6%). No se pudieron determinar las diferencias en la gravedad de la diarrea evaluada mediante la Escala de Vesikari

Modificada, ya que el 96% de las diarreas se clasificaron como leves y solo 12 participantes tenían síntomas de diarrea moderada en el momento de la inclusión en el estudio.

3.4. Seguridad y tolerabilidad

La duración media del tiempo de toma de la medicación del estudio fue similar (4.4±0.5 días) para los que tomaban *S. boulardii* y (4.5±0.4 días) para los que tomaban *B. clausii*. El cumplimiento de ambos tratamientos del estudio fue muy bueno (98.5% en el grupo de *S. boulardii* y 99.3% en el grupo de *B. clausii*).

La frecuencia de eventos adversos fue baja (6, 3.8% en el grupo de *S. boulardii* y 9, 5.7% en el grupo de *B. clausii*) y de tipo similar (ver Tabla S3, Contenido Digital Suplementario 3, <http://links.lww.com/MD/H252> que muestra eventos adversos). La mayoría de los eventos fueron leves y se resolvieron en 1 a 9 días. Un participante en cada grupo informó un evento adverso grave (síndrome urémico hemolítico con o sin anemia), pero ambos se consideraron no relacionados con el tratamiento del estudio.

4. Discusión

En esta población de niños ambulatorios con diarrea aguda de leve a moderada atendidos en múltiples consultorios privados en Argentina, *S. boulardii* CNCM I-745 fue superior a la mezcla de 4 cepas de *B. clausii* en la reducción significativa de la duración media de la diarrea aguda en 12 horas. Esto parece ser clínicamente relevante para los niños y reduce las preocupaciones de los padres. La eficacia superior de *S. boulardii* fue sólida en los análisis de sensibilidad, ya que redujo significativamente la duración total de la diarrea (desde el inicio de los síntomas antes de la inscripción en el estudio) y siguió siendo significativa después de excluir a los sujetos que incurrieron en violación al protocolo, así como a los que no cumplieron. Curiosamente, *S. boulardii* también fue más eficaz para las etiologías bacterianas en comparación con *B. clausii*. Las diferencias en la eficacia pueden estar relacionadas con los diferentes mecanismos de acción de estos 2 probióticos. La eficacia de *S. boulardii* CNCM I-745 resulta de múltiples mecanismos de acción, incluida la capacidad de restaurar el microbioma intestinal beneficioso que se ha interrumpido, la reducción de la secreción de cloruro asociada con el rotavirus y las acciones contra patógenos bacterianos intestinales específicos (ej. *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Campylobacter*, *Shigella*), incluida la unión directa del patógeno, la producción de fosfatasa y proteasas antitoxinas, la interferencia con los sitios de unión del patógeno en la mucosa intestinal y la estimulación de la IgA secretora^[9-11, 27, 28]. Aunque se ha demostrado que la mezcla de 4 cepas de *B. clausii* tiene efectos inmunomoduladores y producción de factores

antibacterianos, éstos no se documentaron para las etiologías bacterianas intestinales que causan GEA pediátrica^[16], lo que puede explicar la menor eficacia para las etiologías bacterianas en comparación con la cepa de *S. boulardii*. Otros resultados secundarios para GEA pediátrica (frecuencia y gravedad de la diarrea, tiempo hasta la primera deposición formada y recurrencias de la diarrea) mejoraron ligeramente para *S. boulardii* CNCM I-745, pero no fueron estadísticamente significativos en comparación con la mezcla de *S. boulardii*.

Este estudio confirma la superioridad de *S. boulardii* CNCM I-745 sobre *S. clausii* encontrada en otros 3 ensayos de comparación directa. Vineeth et al encontraron una reducción significativa en los días de diarrea en niños indios tratados con *S. boulardii* CNCM I-745 (media de 2.9±0.03 días, p=0.008) en comparación con los tratados con la mezcla de 4 cepas de *B. clausii* (media de 3.9±0.6 días)^[20]. Reddy et al también encontraron una reducción significativa en los días de diarrea en niños indios con *S. boulardii* en comparación con *B. clausii* (3.4±0.5 días y 4.3±0.5 días, respectivamente, p=0.001)^[21]. Asmat et al encontraron que más niños pakistaníes tratados con *S. boulardii* se curaron (45%) en comparación con *B. clausii* (26%), pero no se proporcionaron datos sobre la duración de la diarrea^[19].

La elección de un probiótico apropiado puede ser un desafío debido a las diferencias en la disponibilidad, costo, calidad variable y diferencias en eficacia^[12,13]. Además, los ECA para GEA pediátrica han utilizado diferentes medidas de resultados y poblaciones de estudio, lo que dificulta las conclusiones firmes^[29,30]. Las pautas internacionales recomiendan el uso de 4 probióticos (*S. boulardii* CNCM I-745, *L. rhamnosus* GG, *L. reuteri* DSM17938 o una mezcla de 2 cepas de *L. rhamnosus* 19070 y *L. reuteri* DSM12246), junto con SRO (si está deshidratado) y zinc (si es deficiente), pero no recomendaron el uso de la mezcla de 4 cepas de *B. clausii*^[6]. Li et al realizaron un metaanálisis en red de 21 tipos diferentes de probióticos (84 estudios), y concluyeron que *S. boulardii* puede ser el probiótico más eficaz para reducir la duración de la diarrea (en comparación con el placebo)^[31].

Una fortaleza de nuestro estudio es que el ensayo se realizó en condiciones cercanas a las de la vida real y los niños fueron tratados como pacientes ambulatorios, lo cual es típico para los casos leves a moderados de GEA pediátrica. Además, el estudio se realizó con 2 probióticos disponibles en Argentina.

Nuestro estudio tuvo varias limitaciones: nuestro ensayo clínico de comparación directa carecía de un grupo de control con placebo o sin probióticos, pero se encuentran eficacias similares cuando se usan controles con placebo, con la única diferencia en el tamaño del efecto. Los metaanálisis de datos agrupados de ECA en niños con GEA pediátrica hospitalizados o ambulatorios han encontrado que ambos probióticos fueron más eficaces en comparación con el placebo o los controles de tratamiento

7. Estudios clínicos

Altcheh et al. • Medicine (2022) 101:36

www.md-journal.com

estándar abiertos. McFarland et al combinaron estudios de GEA pediátrica en la India y encontraron una reducción significativa de la duración de la diarrea en comparación con el placebo o los controles sin tratamiento, tanto para *S*

bouardii (DME = -1.9 días, p=0.001, basado en 7 ECA) como para la mezcla de 4 cepas de *B clausii* (DME = -1.4 días, p=0.04, basado en 4 ECA)^[17]

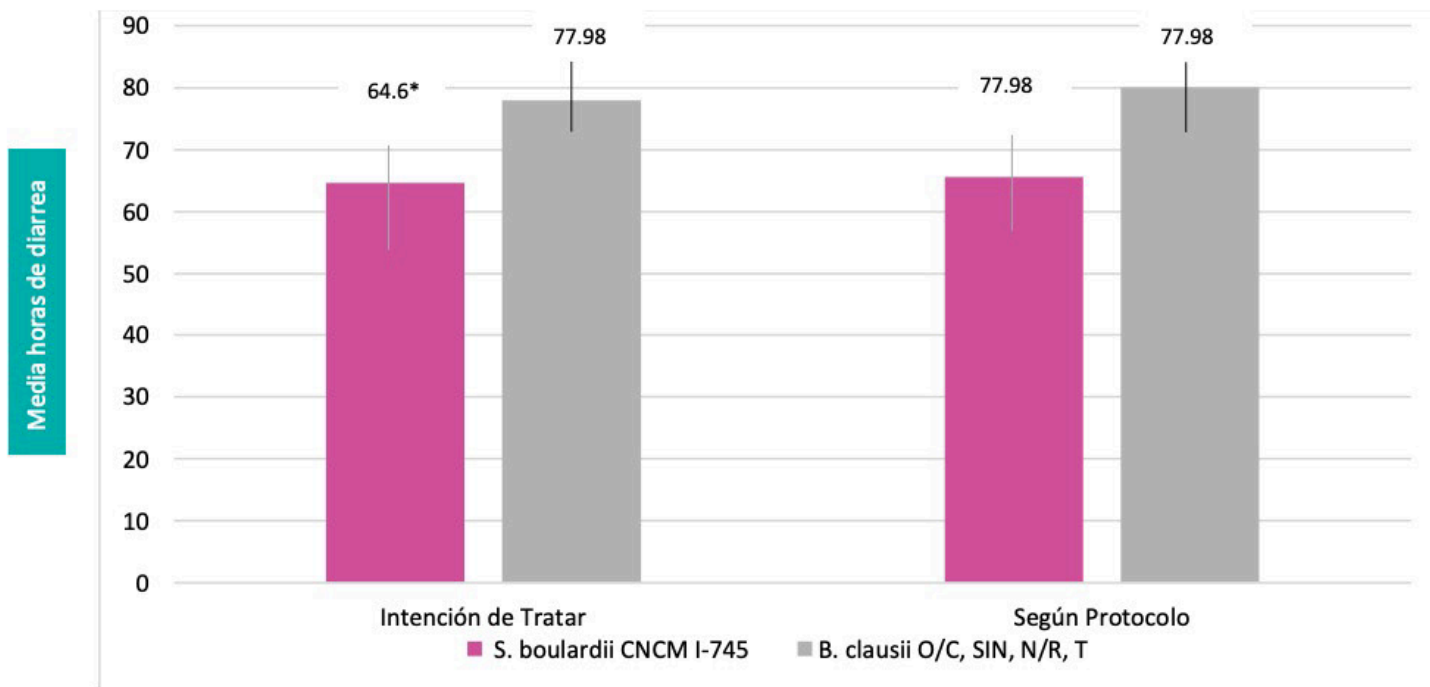


Figura 2. Duración media ajustada de la gastroenteritis aguda pediátrica (diarrea por horas), por tipo de análisis y tipo de

Feizizadeh et al incluyeron 22 ECA realizados en 12 países diferentes y encontraron que *S bouardii* redujo la duración de la diarrea en -0.8 días^[30]. Szajewska et al incluyeron 23 ECA en su metaanálisis de ensayos de *S bouardii* de 11 países diferentes y encontraron que niños con GEA pediátrica que no recibieron tratamiento (control/placebo) tuvieron un promedio de 1 día adicional de diarrea (media 4.4+2 días) en comparación con los que recibieron *S bouardii* (media de 3.3+1.6 días), con una reducción significativa en la duración de la diarrea (DME = -1.1 días, IC 95%: -1.3 a -0.8, p<0.05)^[15]. Además, los que recibieron *S bouardii* tuvieron estancias hospitalarias más cortas (8 ECA, DME=-0.8 días, IC del 95%: -1,3 a -0.3)^[15]. Collinson et al también encontraron una reducción significativa en la duración de la diarrea (-1 día) en su metaanálisis de 11 ECA con *S bouardii*^[32]. No se encontraron metaanálisis de solamente GEA pediátrica adquirida en la comunidad y probióticos. Ianiro et al combinaron 6 ECA con *B clausii* y encontraron un grado menor de reducción en la duración de la diarrea en comparación con placebo (DME = -0.4 días, IC del 95%: -0.69 a -0.07, p=0.02)^[16]. Estos datos muestran que el grado

de reducción en la duración de la diarrea entre los grupos de tratamiento es similar en estudios directos de probiótico a probiótico comparados con estudios que compararon probióticos contra un grupo de control con placebo. La eficacia de *S bouardii* sobre *B clausii* está respaldada incluso cuando no se usan controles con placebo. La mayoría de los ensayos que probaron alguno de estos 2 probióticos no se basaron en la edad o peso de los niños. Otra limitación es que la evaluación de los resultados no fue cegada durante todo el estudio, debido a las diferentes formulaciones de los 2 probióticos (sobres o ampollas). Sin embargo, en el momento de la asignación del tratamiento del estudio, el medicamento se entregó de forma ciega, debido a que el empaque del estudio era idéntico. La posibilidad de generalizar los resultados del estudio puede no ser aplicable a niños con GEA más grave, o si están hospitalizados, ya que los niños del estudio tenían GEA de leve a moderada, y fueron vistos como pacientes ambulatorios.

Los datos de seguridad indicaron que ambos tipos de probiótico fueron bien tolerados, lo que se confirmó en otros estudios de *S bouardii* CNCM I-745^[6,17], y *B*

clausii^[16,33], pero se reportaron casos raros de septicemia para ambos probióticos^[34,35]. Las recomendaciones para futuros estudios incluyen la necesidad de utilizar definiciones estándar y resultados de la GEA pediátrica comunes estándar, con el fin de que los

resultados de los diferentes ensayos sean comparables. Sería útil recopilar datos de costos de los diferentes tratamientos con probióticos para documentar las mejoras en costo para las administraciones y los profesionales de la salud.

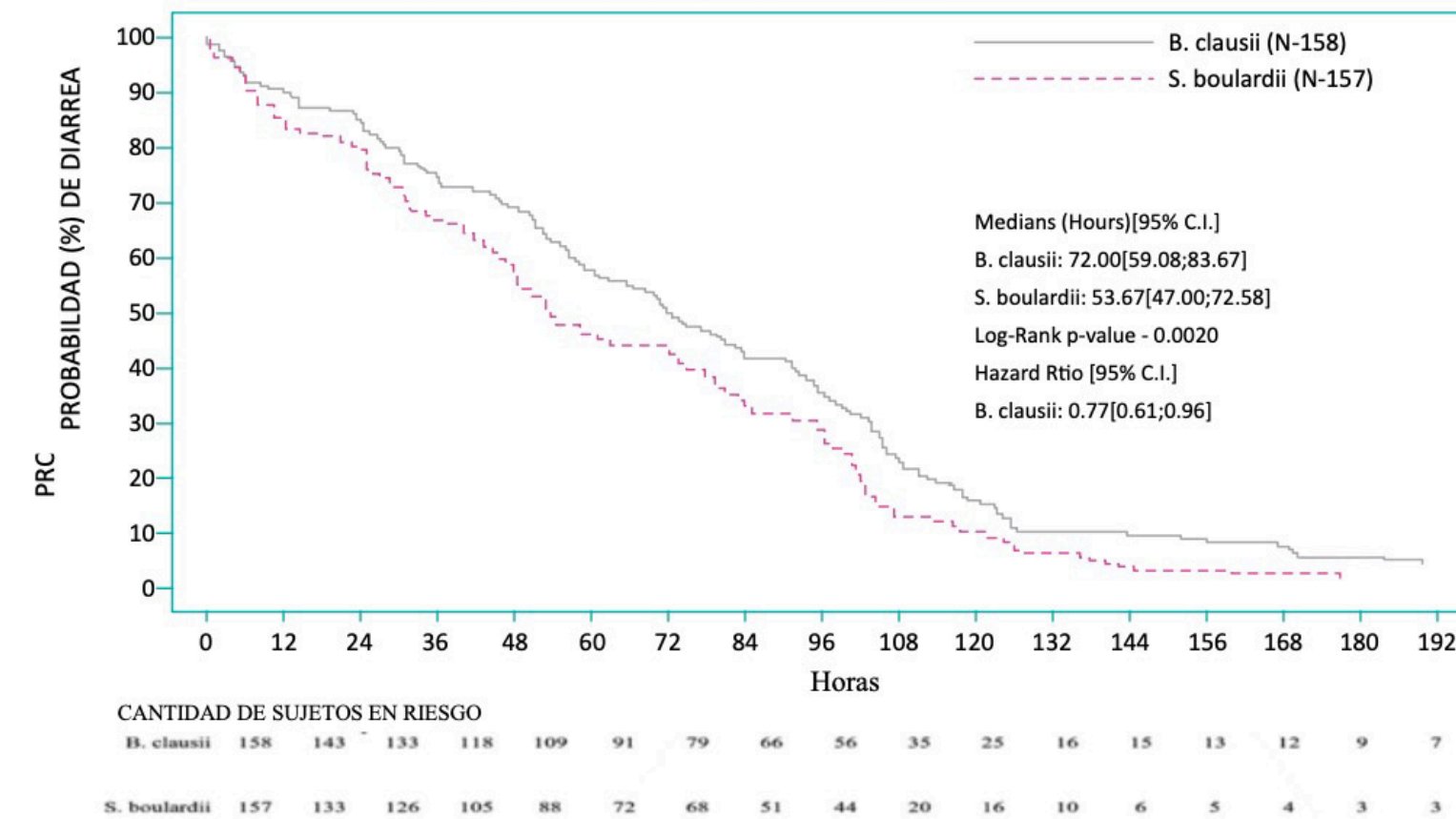


Figura 3. Diagrama de Kaplan-Meier de probabilidad de diarrea por horas para los 2 grupos de probióticos (*Bacillus clausii* O/C, SIN, N/R, T y *Saccharomyces bouardii* CNCM I-745).

Tabla 2

Resultado primario, análisis de sensibilidad y resultados secundarios.

	<i>Saccharomyces bouardii</i> CNCM I-745	<i>Bacillus clausii</i> O/C, SIN, N/R, T	Valor de p
Resultado primario			
Duración media de la diarrea durante el estudio ajustada, hrs (95% IC), IdT*	(n=157)64.61 (56.45,72.76)	(n=158)77.98 (69.86, 86.11)	0.04
Análisis de sensibilidad			
Duración media total de la diarrea, hrs (95% IC)†	112.2 (103.8, 120.7)	131.4 (123.0, 139.9)	0.05
Duración media de la diarrea durante el estudio ajustada, hrs (95% IC), Análisis SP*	(n=133)65.58 (57.65, 73.51)	(n=130)80.08 (72.06, 88.09)	0.04
Media ± DE duración de la diarrea por etiología‡			
Bacteriana	88.6±64.7 (n=19)	139.9±47.6 (n=10)	0.04
Viral	54.9±26.6 (n=20)	59.9±34.6 (n=21)	0.60
Resultados secundarios			
Frecuencia de deposiciones/día en el Día 6 (media ± DE)	1.0±1.2	1.1±1.4	0.50
Cantidad de niños (%) con heces sueltas en el Día 6	34 (21.7)	36 (23.1)	0.95
Cantidad de niños (%) curados en el Día 6	119 (76.3)	113 (71.5)	0.38
Tiempo hasta la primera deposición formada, promedio en hrs (95% IC)	71.4 (62.0, 82.2)	76.5 (71.4, 94.0)	0.11
Recurrencia de la diarrea antes del Día 12, cantidad (%)	3 (1.9)	1 (0.6)	0.37
Cumplimiento, % (>80% de las dosis tomadas)	98.5±6.5	99.3±3.6	0.22

Análisis SP = Análisis Según Protocolo, IC = Intervalo de Confianza, hrs = horas, IdT = Intención de Tratar, DE = Desviación Estándar.
 *Ajustado por centro de estudio, edad (años) y días de diarrea previos al enrolamiento.
 †Duración total de diarrea desde el inicio hasta su finalización durante el estudio, evaluada por los padres.
 ‡Etiología bacteriana (*Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*) o viral (rotavirus, adenovirus).

7. Estudios clínicos

5. Conclusiones

En este estudio aleatorizado de comparación directa, *S. boulardii* CNCM I-745 fue el más eficaz para reducir la duración de la GEA pediátrica. La reducción en la duración de la diarrea es un resultado importante, tanto para los padres/cuidadores, como para sus médicos, y alivia la carga de la atención médica.

Contribuciones de autor

Nos gustaría agradecer a la Dra. Leylen Colmegna, de LAT Research CRO, por su gestión local del estudio. Conceptualización: Jaime Altcheh, Ana Ceballos, Ulises D'Andrea, Sandra M. Jofre, Carolina Marotta, Domingo Mugerí, Liliana Sabbaj, Adriana Soto. Curación de datos: Jaime Altcheh, Mabel V. Carosella. Adquisición de fondos: Jaime Altcheh. Análisis formal: Constant Josse, Francois Montestuc. Investigación: Jaime Altcheh, Mabel V. Carosella, Ana Ceballos, Ulises D'Andrea, Sandra M. Jofre, Carolina Marotta, Domingo Mugerí, Liliana Sabbaj, Adriana Soto, Constante Josse. Metodología: Ana Ceballos, Domingo Mugerí, Liliana Sabbaj, Adriana Soto, Francois Montestuc. Administración del proyecto: Jaime Altcheh, Mabel V. Carosella, Ulises D'Andrea, Sandra M. Jofre, Carolina Marotta. Supervisión: Jaime Altcheh, Mabel V. Carosella, Liliana Sabbaj. Redacción – borrador original: Jaime Altcheh, Lynne V. McFarland. Redacción – revisión y edición: Jaime Altcheh, Mabel V. Carosella, Ana Ceballos, Ulises D'Andrea, Sandra M. Jofre, Carolina Marotta, Domingo Mugerí, Liliana Sabbaj, Adriana Soto, Lynne V. McFarland.

Referencias

- [1] Organización Mundial de la Salud (OMS). Enfermedad diarreica. 2 de mayo de 2017. Disponible en: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/diarrhoeal-disease>. [Fecha de acceso 9 de septiembre de 2020].
- [2] UNICEF. “Diarrea octubre 2019”. 2019. Disponible en: <https://data.unicef.org/topic/child-health/diarrhoeal-disease/>. [Fecha de acceso 27 de octubre de 2020].
- [3] “Global Burden of Disease” (GBD) 2016 Colaboradores de enfermedades diarreicas. Estimaciones de la morbilidad y mortalidad a nivel nacional, regional y global, y etiologías de diarrea en 195 países: un análisis sistemático para el estudio de la Carga Global de Enfermedad (GBD), 2016. Lancet Infect. Dis. 2018;18:1211-28.

[4] Mast TC, DeMuro-Mercon C, Kelly CM, et al. El impacto de la gastroenteritis por rotavirus en la familia. BMC Pediatr. 2009;9:1-9.

[5] Guarino A, Aguilar J, Berkley J, et al. Gastroenteritis aguda en niños del mundo: ¿qué hay que hacer? J Ped Gastroenterol Nutr. 2020;70:694-701.

[6] Szajewska H, Guarino A, Hojsak I, et al. Uso de probióticos para el manejo de la gastroenteritis aguda en niños: una actualización. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2020;71:261-9.

[7] Hill C, Guarner F, Reid G, et al. Documento de consenso de expertos: declaración de consenso de la Asociación Científica Internacional de Probióticos y Prebióticos sobre el alcance y el uso apropiado del término probiótico. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2014;11:506-14.

[8] McFarland LV, Evans CT, Goldstein EJC. Cepa-especificidad y enfermedad-especificidad de la eficacia probiótica: una revisión sistemática y metaanálisis. Front Med. 2018;5:1-14.

[9] Davis EC, Dinsmoor AM, Wang M, et al. Composición del microbioma en poblaciones pediátricas desde el nacimiento hasta la adolescencia: impacto de la dieta y las intervenciones prebióticas y probióticas. Dig Dis Sci. 2020;65:706-22.

[10] Dinleyici EC, Martínez-Martínez D, Kara A, et al. Análisis de series temporales de la microbiota de niños con diarrea infecciosa aguda y su recuperación tras el tratamiento. Front Microbiol. 2018;9:1230.

[11] Monjaraz EMT, Arellano KRI, Mayer AL, et al. Microbiota intestinal en niños mexicanos con diarrea aguda. Un estudio observacional. Ped Infect Dis J. 2021;40:704-9.

[12] Vanhee LM, Goemé F, Nelis HJ, et al. Control de calidad de quince productos probióticos que contienen *Saccharomyces boulardii*. J Appl Microbiol. 2010;109:1745-52.

[13] Sniffen JC, McFarland LV, Evans CT, et al. Elección de un producto probiótico apropiado para su paciente: una guía práctica basada en la evidencia. PLoS One. 2018;13:e0209205e0209205.

[14] Szajewska H, Kolodziej M, Gieruzczak-Bialek D, et al. Revisión sistemática con metaanálisis: *Lactobacillus*

Altcheh et al. • Medicine (2022) 101:36

www.md-journal.com

rhamnosus GG para el tratamiento de la gastroenteritis aguda en niños: una actualización de 2019. Alim Pharm Therap. 2019; 49:1376-84.

[15] Szajewska H, Kolodziej M, Zalewski BM. Revisión sistemática con metaanálisis: *Saccharomyces boulardii* para el tratamiento de la gastroenteritis aguda en niños: una actualización de 2020. Aliment Pharmacol Ther. 2020;51:678-88.

[16] Janiro G, Rizzatti G, Plomer M, et al. *Bacillus clausii* para el tratamiento de la diarrea aguda en niños: una revisión sistemática y metaanálisis de ensayos controlados aleatorizados. Nutrients. 2018;10:1074.

[17] McFarland LV, Srinivasan R, Setty RP, et al. Probióticos específicos para el tratamiento de la gastroenteritis aguda pediátrica en la India: una revisión sistemática y un metaanálisis. J Ped Gastro Tuerca Rep. 2021;2:e079.

[18] Majamaa H, Isolauri E, Saxelin M, et al. Bacterias del ácido láctico en el tratamiento de la gastroenteritis aguda por rotavirus. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1995;20:333-8.

[19] Asmat S, Shaukat F, Asmat R, et al. Comparación de la eficacia clínica de *Saccharomyces boulardii* y ácido láctico como probióticos en la diarrea pediátrica aguda. J Coll Médicos Surg Pak. 2018;28:214-7.

[20] Vineeth S, Saireddy S, Keerthi T, et al. Eficacia de *Bacillus clausii* y *Saccharomyces boulardii* en el tratamiento de la diarrea rotaviral aguda en pacientes pediátricos. Indonesia J Clin Pharm. 2017;6:91-8.

[21] Reddy BS, Paul S, Vohra P. Comparación del papel de *Bacillus clausii* y *Saccharomyces boulardii* en la diarrea acuosa aguda. Presentación de posters en Pedgastrocon, 29 y 30 de septiembre de 2013; Puno, India.

[22] Moher D, Hopewell S, Schulz KF, et al. CONSORT 2010 explicación y elaboración: guías actualizadas para el reporte de ensayos aleatorizados de grupos paralelos. J Clin Epidemiol. 2010;65:e1-37.

[23] Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D, et al. Sociedad Europea de Enfermedades Infecciosas Pediátricas. Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica/Sociedad Europea de Enfermedades Infecciosas Pediátricas, guías basadas en evidencia para el tratamiento de la gastroenteritis aguda en niños en Europa: actualización de 2015. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2014;59:132-52.

[24] Ghanma A, Puttemans K, Deneyer M, et al. La escala de heces infantil de Amsterdam es más útil para evaluar a niños que no han aprendido a ir al baño que la escala de heces de Bristol. Acta Pediatr. 2014;103:e91-2.

[25] Freedman SB, Eltorkey M, Gorelick M. Evaluación de una puntuación de gravedad de gastroenteritis para uso en entornos ambulatorios. Pediatrics. 2010;125:e1278-85.

[26] Schnadower D, Tarr PI, Gorelick MH, et al. Validación de la Escala Vesikari Modificada en niños con gastroenteritis en 5 servicios de emergencia de EE.UU. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2013;57:514-9.

[27] Pais P, Almeida V, Yilmaz M, et al. *Saccharomyces boulardii*: ¿qué hace que un probiótico sea exitoso? J Fungi (Basilea). 2020;6:78.

[28] Czerucka D, Rampal P. Diversidad de los mecanismos de acción de *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 contra las infecciones intestinales. World J Gastroenterol. 2019;25:2188-203.

[29] Depoorter L, Vandeplass Y. Probióticos en pediatría: una revisión y guía práctica. Nutrients. 2021;13:2176.

[30] Feizizadeh S, Salehi-Abargouei A, Akbari V. Eficacia y seguridad de *Saccharomyces boulardii* en diarrea aguda. Pediatrics. 2014;134:e176-91.

[31] Li Z, Zhu G, Li C, et al. ¿Cuál es el probiótico más efectivo para el tratamiento de la diarrea aguda en niños? Un metaanálisis de red bayesiano de ensayos controlados aleatorizados. Nutrients. 2021;13:4319.

[32] Collinson S, Deans A, Padua-Zamora A, et al. Probióticos para el tratamiento de la diarrea infecciosa aguda. Cochrane Database Syst Rev. 2020;12:CD003048.

[33] de Castro JA, Villa-Real Guno MJ, Pérez MO. *Bacillus clausii* como tratamiento adyuvante para la diarrea aguda adquirida en la comunidad entre niños filipinos: un estudio abierto, multicéntrico a gran escala (CODDLE). Trop Dis Travel Med Vacc. 2019;5:14.

[34] Joshi S, Udani S, Sen S, et al. Septicemia por *Bacillus clausii* en un paciente pediátrico después de tratamiento con probióticos. Ped Infect Dis J. 2019;38:e228-30.

[35] Kothari D, Patel S, Kim SK. Los suplementos probióticos podrían no ser universalmente efectivos ni seguros: una revisión. Biomed Pharmacother. 2019;111:537-47.

ESTUDIO CIENTÍFICO

DIARRREA AGUDA



PERENTEROL
Saccharomyces boulardii CNCM I-745®

7. Estudios clínicos

Prevención de la diarrea asociada con antibióticos en niños y adultos

“ Saccharomyces boulardii reduce significativamente el riesgo de diarrea asociada con antibióticos tanto en niños como en adultos. ”

► META-ANÁLISIS

Szajewska H, Ko-odziej M., et al. 2015. Revisión sistémica con metanálisis: Saccharomyces boulardii en la prevención de la diarrea asociada con antibióticos.57

S. boulardii es eficaz para reducir el riesgo de diarrea asociada con antibióticos en niños y adultos.

Este meta-análisis investigó ensayos controlados aleatorios para determinar la eficacia de Saccharomyces boulardii en la prevención de la diarrea asociada con antibióticos en niños y adultos.

Diseño:

- Búsqueda de bases de datos para ensayos controlados aleatorios (ECA).
- Publicados hasta mayo de 2015.
- El Registro Central Cochrane de Ensayos Controlados; MEDLINA; EMBASE.
- La calidad de la evidencia se evaluó utilizando las directrices de la Calificación de Recomendaciones, Valoración, Desarrollo y Evaluación (GRADE).
- Criterios de inclusión para los estudios: Se consideraron los ECAs que investigan a adultos y niños que recibieron terapia antibiótica, y donde los brazos experimentales recibieron S. boulardii a cualquier dosis/duración; o placebo/sin tratamiento para el grupo de control.

Medida de los resultados

- Resultados primarios: Medición de la incidencia de diarrea o diarrea asociada con antibióticos.

Resultados:

Estudios revisados

- 21 estudios.
- 12 estudios fueron controlados con placebo.
- 5 ensayos en adultos, 6 ensayos en niños.
- 4780 participantes (2441 tratados con S. boulardii y 2339 en el grupo de control).

Efectos de las intervenciones:

Resultados primarios:

- Diarrea: Por cada 10 pacientes que reciben diariamente S. boulardii con antibióticos, 1 menos desarrollaría diarrea (NNT: 10, IC 95%: 9-13).

• Diarrea asociada con antibióticos

Niños: En 6 ECAs (n = 1653) en donde se comparó los resultados del tratamiento con S. boulardii vs. placebo (o sin tratamiento) se redujo el riesgo de diarrea del 20,9% al 8,8% (RR: 0,43, IC del 95%: 0,30-0,60, NNT: 9, IC del 95%: 7-12). (Figura 2.1)

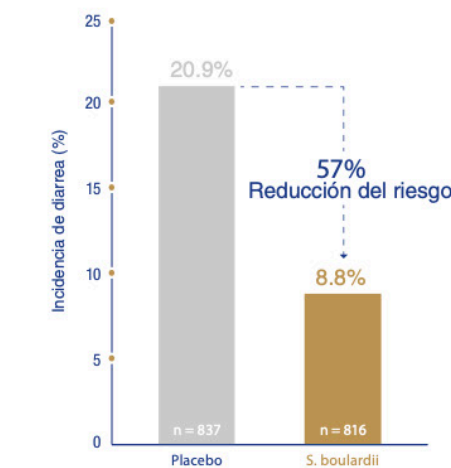


Figura 2.1: Saccharomyces boulardii en la reducción del riesgo de diarrea asociada con antibióticos (DAA) en niños en comparación con el placebo.

Adultos: En 15 ECAs (n=3114) en donde se comparó los resultados del tratamiento con S. boulardii vs. placebo (o sin tratamiento) se redujo el riesgo de diarrea del 17,4% al 8,2% (RR: 0,49, IC del 95%: 0,38-0,63, NNT: 11, IC del 95%: 9-15). (Figura 2.2)

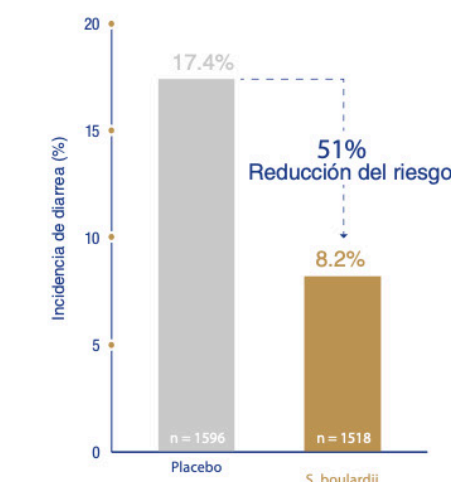


Figura 2.1: Saccharomyces boulardii en la reducción del riesgo de diarrea asociada con antibióticos (DAA) en adultos en comparación con el placebo.

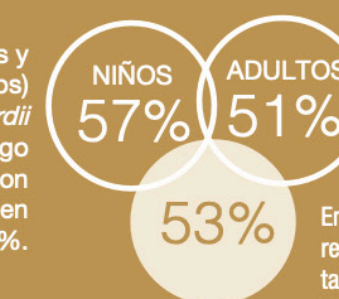
En general: el tratamiento con S. boulardii frente a placebo o sin tratamiento redujo el riesgo de DAA en pacientes (niños y adultos) tratados con antibióticos del 18,7 al 8,5% (RR: 0,47, IC del 95%: 0,38-0,57, modelo de efecto aleatorio). Por lo tanto, el efecto del tratamiento con S. boulardii sobre la prevención de la DAA en niños y adultos es una reducción del riesgo de DAA en un 53%.

Medida de resultados secundarios:

Consulte la sección Prevención de la infección recurrente por Clostridium difficile.

CONCLUSIÓN

Una revisión sistemática de 21 ensayos y 4780 participantes (adultos y niños) demostró que *Saccharomyces boulardii* reduce de manera efectiva el riesgo relativo de la diarrea asociada con antibióticos en niños en un 57% y en adultos en un 51%.



En general, hubo una reducción del riesgo del 53% tanto en niños como en adultos.

7. Estudios clínicos

Prevencción de la diarrea asociada con antibióticos en niños

EVIDENCIA CLÍNICA

Shan L-S, et al. 2013.

Prevencción y tratamiento de la diarrea con *Saccharomyces boulardii* en niños con infecciones respiratorias agudas bajas.67

Saccharomyces boulardii CNCM I-745 previno y redujo el riesgo de diarrea asociada con antibióticos en niños en un 78%.

Este estudio tuvo como objetivo determinar la eficacia de *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 en la prevencción y tratamiento de la diarrea y la diarrea asociada con antibióticos en niños.

Diseño:

- Ensayo clínico abierto, aleatorizado y controlado.
- Pacientes de 6 meses a 14 años (n = 333) con infección respiratoria aguda baja que reciben antibióticos por vía intravenosa.
- Tratamiento:
 - Antibióticos + 250 mg dos veces al día de *S. boulardii* CNCM I-745 (n = 167);
 - Antibióticos sin terapia adicional (n = 166).

Medidas de los resultados:

Resultados primarios:

- Frecuencia de diarrea y diarrea asociada a antibióticos (DAA).
La diarrea está definida como ≥ 3 deposiciones blandas o acuosas por día durante un mínimo de 48 horas. Ocurren durante y/o hasta 2 semanas después de la interrupción del tratamiento con antibióticos.
- Diarrea asociada con antibióticos definida como la diarrea resultante de:
 - Infección por *C. difficile*;
 - Causa inexplicable (cultivos de heces negativos)

Resultados:

Resultados primarios:

- Diarrea: *S. boulardii* CNCM I-745 redujo el riesgo de diarrea al tomarse conjuntamente con antibióticos frente a antibióticos solos en un 73% (n=11/139, 7,9% vs. n=42/144, 29,2%; RR: 0,27, IC del 95%: 0,13-0,55).

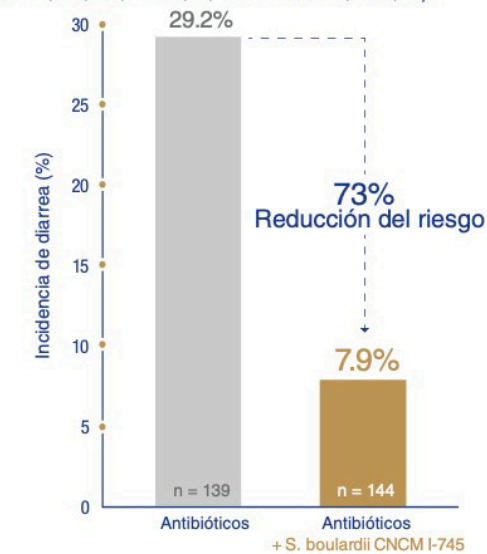


Figura 2.3: *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 en la reducción del riesgo de diarrea en comparación con el tratamiento solo con antibióticos.

- Diarrea asociada con antibióticos: *S. boulardii* CNCM I-745 redujo el riesgo de la diarrea asociada con antibióticos* vs. antibióticos solos en un 78% (n=6/139, 4,4% vs. n=28/144, 19,4%; RR : 0,22, IC del 95%: 0,09-0,55).

*DAA definida como la diarrea resultante por: *Clostridium difficile* y/o una causa inexplicable (cultivos de heces negativos).

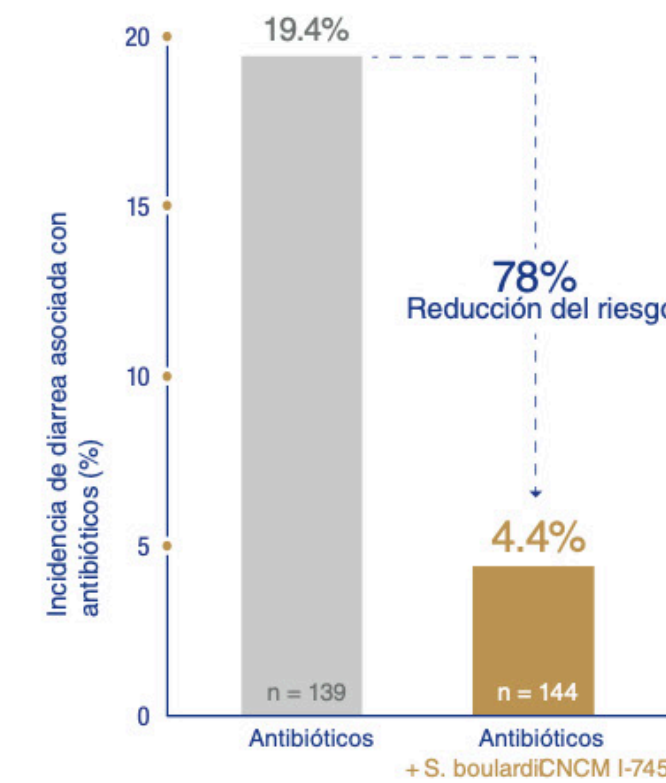


Figura 2.4: *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 en la reducción del riesgo de la DAA en comparación con el tratamiento con antibióticos solo.

CONCLUSIÓN

En niños que toman antibióticos, *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 reduce el riesgo de desarrollar diarrea en un 73%

73%

78%

y el riesgo de diarrea asociada con antibióticos en un 78%.

7. Estudios clínicos

Prevencción de la diarrea asociada con antibióticos en adultos

EVIDENCIA CLÍNICA

Can M, et al. 2006.
Saccharomyces boulardii profiláctico en la prevención de la diarrea asociada con antibióticos: un estudio prospectivo.⁷⁰

S. boulardii CNCM I-745 redujo la incidencia de diarrea en adultos durante la terapia con antibióticos.

Este estudio tuvo como objetivo determinar si S. boulardii CNCM I-745 podría prevenir el desarrollo de DAA en adultos si se toma durante la terapia con antibióticos.

Diseño:

- Ensayo doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo.
- Pacientes de 25 a 50 años (n=151).
- Tratamiento:
Antibióticos + 250 mg dos veces al día de S. boulardii CNCM I-745 (n = 78)
Antibióticos + placebo (n=73), administrados hasta 48 horas después de iniciar la terapia con antibióticos y durante la duración del tratamiento con antibiótico.

Criterios de valoración:

Resultados primarios:

- Incidencia de diarrea y diarrea asociada con antibióticos.
- Diarrea: Ocurre durante y/o hasta 4 semanas después de la interrupción del tratamiento con antibióticos.
- Diarrea asociada con antibióticos (DAA):
- Ocurre durante y/o hasta 4 semanas después de la interrupción del tratamiento con antibióticos y dieron positivo para la Toxina A de C. difficile.

Resultados:

Resultados primarios:

- Diarrea: La incidencia de diarrea en los pacientes que recibieron S. boulardii CNCM I-745 fue significativamente menor (n=1/73, 1,4%) vs. placebo (n=7/78, 9%; p<0,05).

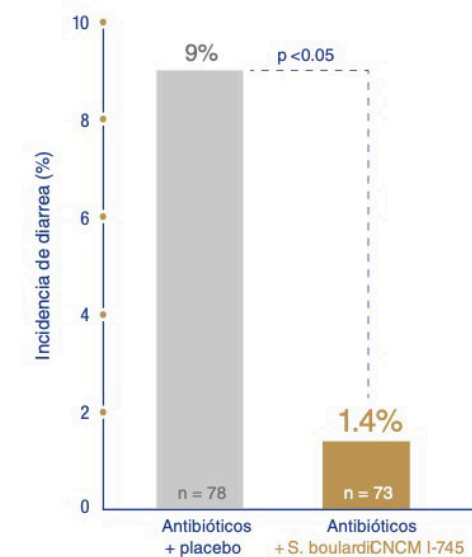


Figura 2.6: Saccharomyces boulardii CNCM I-74 en la reducción de la incidencia de la diarrea en comparación con los antibióticos y el placebo.

- DAA: No hubo incidencia de casos positivos de toxina A de C. difficile en pacientes tratados con S. boulardii (n=0/73, 0%) vs. placebo (n=2/78, 2,6%; p<0,05).

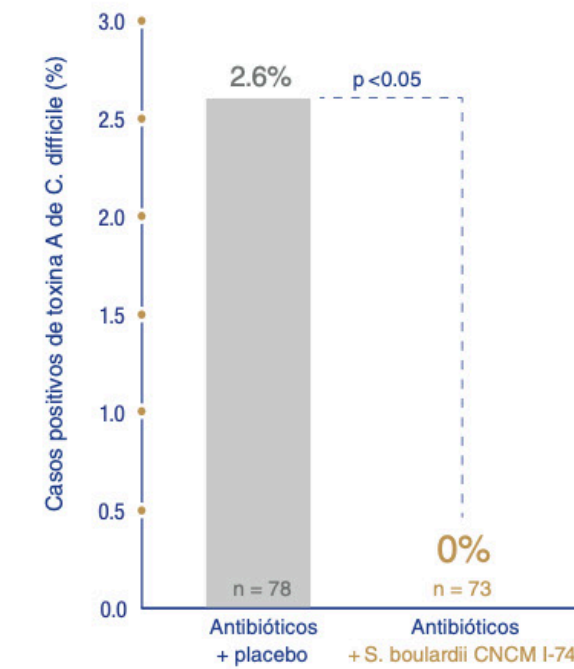


Figura 2.7: Saccharomyces boulardii CNCM I-745 en la reducción de la incidencia de DAA en comparación con antibióticos y placebo.

CONCLUSIÓN

La administración de *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 durante la terapia con antibióticos reduce significativamente la incidencia de diarrea y de diarrea asociada con antibióticos en adultos.

RECOMENDACIONES DE S. boulardii PARA LA PREVENCIÓN DE LA DIARREA ASOCIADA CON ANTIBIÓTICOS EN ADULTOS

INDICACIÓN	SOCIEDAD	RECOMENDACIÓN
ADULTOS		
Diarrea asociada con antibióticos	Organización Mundial de Gastroenterología 2017	Nivel de evidencia 1 para el uso de <i>S. boulardii</i> CNCM I-745 en la prevención de la diarrea asociada con antibióticos en diversos entornos clínicos (pacientes hospitalizados y ambulatorios) ⁶

8. INFORMACIÓN DEL PRODUCTO

La información que a continuación se detalla ha sido tomada de la bibliografía brindada por Laboratorios BIOCODEX, 1 avenue Blaise Pascal, 60000 Beauvais Francia.

9. COMPOSICIÓN

Cada cápsula o sobre de PERENTEROL contiene *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 liofilizado 250 mg, excipiente c.s.p.

10. ACCIÓN TERAPÉUTICA

Restaurador de la microbiota intestinal (antes llamada Flora Intestinal)

11. INDICACIONES

Diarreas agudas o crónicas, inespecíficas, alimentarias, bacterianas o virales; gastroenteritis, enterocolitis, colitis, prevención y tratamiento de diarrea de viaje, Disbiosis del intestino, principalmente en el tratamiento (durante o después) de antibióticos o quimioterapéuticos.

12. Características farmacológicas

12.1 Propiedades farmacodinámicas

Saccharomyces boulardii CNCM I-745 siendo una levadura y no una bacteria es genéticamente resistente a la acción de los antibióticos, antibacterianos y sulfonamidas.

Las actividades farmacológicas de *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 en el individuo comprenden esencialmente:

- **Síntesis de vitaminas del grupo B: Vitamina B1, Vitamina B2, ácido pantoténico, vitamina B6 y ácido nicotínico.**
- **La inhibición in vitro e in vivo del crecimiento de diversos microorganismos tales como bacterias y *Candida albicans***
- **La acción sobre el sistema inmunitario demostrada en particular durante las infecciones experimentales.**

12.2 Propiedades farmacocinéticas

Experimentalmente, en el individuo, después de la dosis única, las células vivas aparecen muy rápidamente en el estómago, el duodeno y el yeyuno. El duodeno se comporta como un lugar de tránsito rápido.

12. Características farmacológicas

El yeyuno en cambio, conserva cantidades apreciables de células vivas, pasada la primera hora. En el ileón, el máximo se alcanza en una hora. A nivel cecal, el máximo se logra alrededor de la sexta hora. 24 horas después de la ingestión subsisten todavía cantidades nada despreciables de células vivas. Por consiguiente, *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 es resistente a las secreciones gástricas, pancreáticas e intestinales. Por otra parte, no se demostró, ninguna implantación ni multiplicación en el medio intestinal, en el hombre se hallan las células vivas aún en las heces.

Saccharomyces boulardii CNCM I-745 siendo una levadura y no una bacteria es genéticamente resistente a la acción de los antibióticos, antibacterianos y sulfonamidas.

Las actividades farmacológicas de *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 en el individuo comprenden esencialmente:

- **Síntesis de vitaminas del grupo B: Vitamina B1, Vitamina B2, ácido pantoténico, vitamina B6 y ácido nicotínico.**
- **La inhibición in vitro e in vivo del crecimiento de diversos microorganismos tales como bacterias y *Candida albicans*.**
- **La acción sobre el sistema inmunitario demostrada en particular durante las infecciones experimentales.**



13. Mecanismo de acción

***Saccharomyces boulardii* CNCMI - 745¹³**

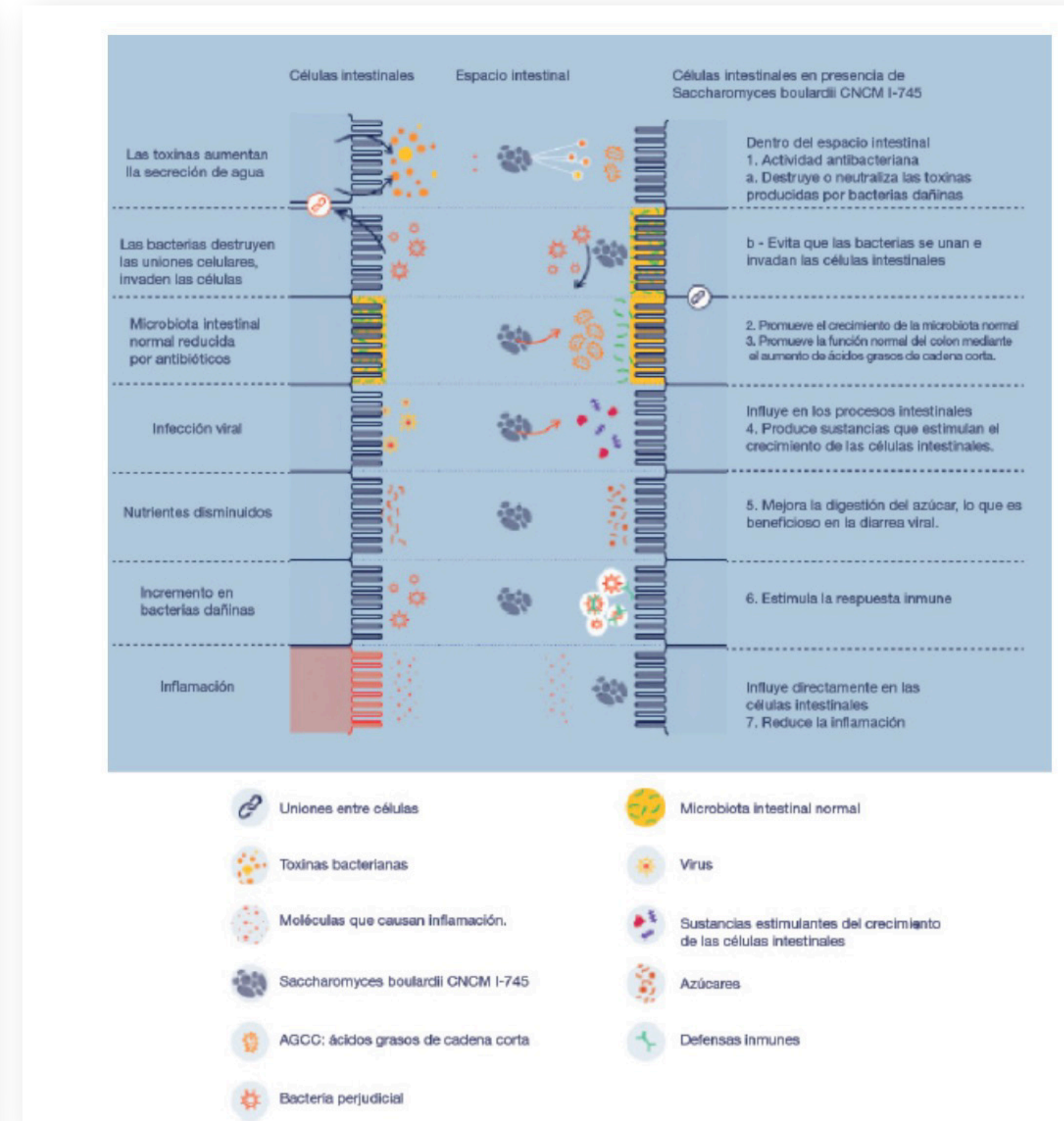
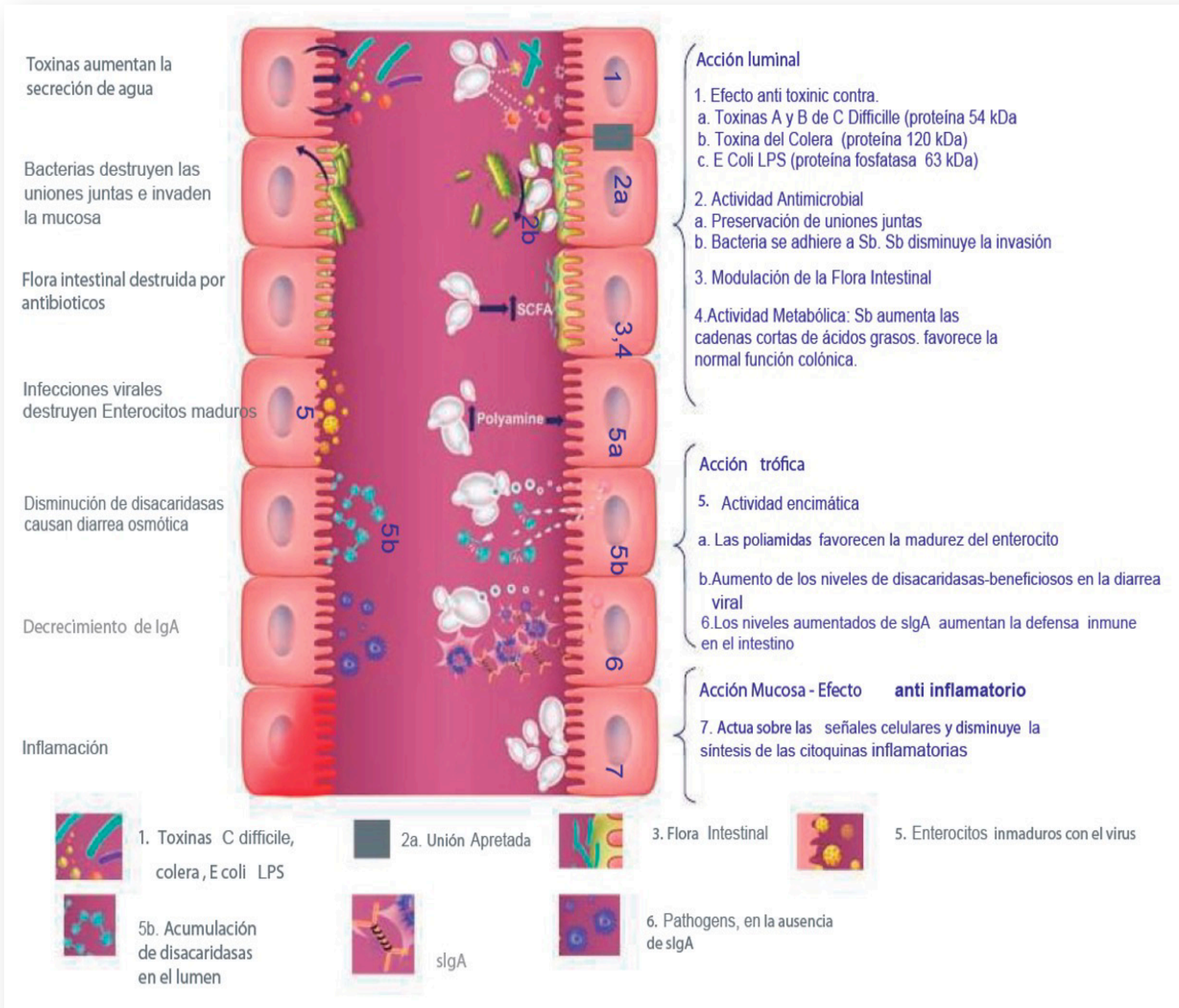


Saccharomyces boulardii CNCMI I-745 aborda las causas de la diarrea a través de múltiples mecanismos de acción probados (MoA) en una amplia gama de objetivos.²⁸

Actúa directamente dentro de la luz intestinal (acción luminal), indirectamente para influir en la producción de enzimas (acción trófica), o al afectar la mucosa, incluida la actividad antiinflamatoria (acción en la mucosa), más detalle a continuación a través de la ilustración siguiente.^{18,14}

13. Mecanismo de acción

Mecanismo de acción



13. Mecanismo de acción

13.1 Acción luminal

Efecto antitoxinas

S. boulardii CNCM I-745 ejerce efectos antitoxina al bloquear los sitios receptores de la toxina o al unirse directamente a la toxina.¹⁸ Esto se ha demostrado para toxinas como la toxina A de *Clostridium difficile*, la toxina del cólera y el lipopolisacárido de *Escherichia coli*.

- Toxina A de *C. difficile*: *S. boulardii* CNCM I-745 secreta una proteasa de 54 kDa que inhibe los efectos de la Toxina A de *C. difficile* al unirse a su receptor.²⁹
- Toxina del cólera: *S. boulardii* CNCM I-745 produce una proteína de 120 kDa que inhibe la adenilato ciclasa y la secreción de cloro inducida por la toxina.³⁰ También se ha informado que el *S. boulardii* CNCM I-745 puede unirse directamente a las toxinas del cólera.³¹
- Lipopolisacárido de *E. coli*: *S. boulardii* CNCM I-745 produce una proteína fosfatasa de 63 k-Da que causa la desfosforilación de LPS y en consecuencia, inhibe la toxicidad de la endotoxina de la superficie de *E. coli*.³²

13. Mecanismo de acción

Actividad antimicrobiana

S. boulardii CNCM I-745 evita que los microbios patógenos invadan y accedan a las células intestinales, inhibiendo la unión, la proliferación y la actividad patogénica.²⁸

Preservación de uniones estrechas

La adhesión de bacterias a la mucosa intestinal suele ser un paso importante en la patogenicidad.²⁸ Al destruir las uniones estrechas entre las células (barreras físicas que controlan el movimiento de líquidos, electrolitos e impiden el acceso a las células). Las bacterias pueden acceder y destruir las células intestinales, así como alterar el movimiento de los líquidos.^{33,34}

S. boulardii CNCM I-745 ayuda a preservar la integridad de las uniones estrechas al inhibir la fosforilación de la cadena ligera de miosina, una proteína que participa en el mantenimiento de las uniones estrechas.^{17,34,35,38}

Esta preservación de las uniones estrechas evita la invasión por: *Escherichia coli* enteropatógena y enterohemorrágica: *S. boulardii* CNCM I-745 actúa sobre los cambios estructurales causados por estas bacterias inhibiendo la fosforilación de la tirosina y la actividad de la quinasa, así como previniendo la muerte celular inducida por las bacterias.³⁵ También inhibe el número de bacterias que se adhieren a las células.³⁵

13. Mecanismo de acción

Infección por *Shigella flexneri*: *S. boulardii* CNCM I-745 reduce las respuestas inflamatorias y restaura la integridad de la barrera y las funciones alteradas por *S. flexneri*; una bacteria que causa cambios en la permeabilidad de la unión estrecha e induce una respuesta inflamatoria impulsada por las proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPK), NF-KB e IL-8.³⁷

Reducción de la invasión y la proliferación

- *S. boulardii* CNCM I-745 evita que los patógenos se adhieran a las células intestinales actuando como un señuelo en la unión a cepas bacterianas y afectando el crecimiento de patógenos. Las acciones que han sido demostradas para los microbios, incluyen:
- *Salmonella*: *S. boulardii* CNCM I-745 previno la muerte inducida por *Salmonella typhimurium* en ratones y el desplazamiento de las bacterias al hígado.³⁸ Los estudios por imágenes demostraron que la bacteria estaba ligada por la levadura y *S. boulardii* CNCM I-745 inhibiendo las respuestas pro inflamatorias inducidas por la bacteria.³⁸
- *Entamoeba histolytica*: Los estudios in vitro han demostrado que las sustancias producidas por la levadura compiten con los glóbulos rojos por los sitios de adhesión en la ameba.³⁹
- *Cándida albicans*: El tratamiento con *S. boulardii* CNCM I-745 da lugar a una disminución de la adhesión, el crecimiento y las respuestas inflamatorias contra este hongo patógeno altamente oportunista, responsable de infecciones localizadas y sistémicas, y se ha demostrado que se produce a través de sustancias secretadas, incluido el ácido cáprico.^{40,41}

13. Mecanismo de acción

Inhibición del estrés oxidativo y la secreción de cloro

- El rotavirus causa diarrea acuosa principalmente por el aumento de la secreción de cloro, que también se asocia con un aumento de las especies de oxígeno reactivo.⁴² In vitro, *S. boulardii* CNCM I-745 produce metabolitos que inhiben el estrés oxidativo inducido por el rotavirus y el aumento de la secreción de cloro.⁴² Se ha demostrado que también se inhibe la secreción de cloro mediada por toxinas (por ejemplo, por la toxina del cólera).³⁰

Modulación de la microbiota intestinal

Los estudios que investigan el impacto de *S. boulardii* CNCM I-745 en la microbiota intestinal han demostrado que no tiene ningún impacto en la microbiota intestinal de los pacientes sanos, sino que actúa en la composición durante los estados de desequilibrio, como la disbiosis intestinal causada por el tratamiento con antibióticos.^{3,43}

Se ha demostrado que *S. boulardii* CNCM I-745, al reducir los cambios en la composición de la población bacteriana, acelera la composición de la microbiota intestinal y la recuperación de la diversidad tras el tratamiento con antibióticos y la diarrea crónica.⁴⁴

Restauración de la actividad metabólica

La administración de *S. boulardii* CNCM I-745 se ha asociado con un aumento significativo en la producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC), en particular acetato, butirato y propionato.^{45,46}

Estos compuestos desempeñan un papel en la función normal del colon, incluida la absorción de líquidos.⁴⁵ También se ha demostrado que la levadura aumenta el metabolismo de los ácidos biliares fecales, que está relacionado con la restauración de la microbiota intestinal.⁴⁷

13. Mecanismo de acción

13.2 Acción trófica

Actividad enzimática

En estudios preclínicos, se demostró que *S. boulardii* CNCM I-745:

- incrementa los niveles de enzimas, tales como la lactasa, α -glucosidasa y fosfatasa alcalina,^{17,46} que participan en la actividad intestinal normal;⁴⁶
- incrementa la producción de poliaminas, sustancias involucradas en la maduración de los enterocitos, la expresión de enzimas, los mecanismos de transporte de la membrana y la renovación de las células epiteliales;⁴⁸
- incrementa las disacaridasas, que aumentan la digestión del azúcar. La diarrea osmótica causada por rotavirus es el resultado de una malabsorción de nutrientes, como el azúcar;^{49,51}
- mejora la absorción de D-glucosa acoplada a Na⁺ y la expresión del cotransportador sodio-glucosa tipo 1 (SLGT1), estimulando la absorción de la glucosa.⁵⁰
- produce una leucina aminopeptidasa perteneciente a la familia de las metaloproteasas del zinc, que aumenta la proteólisis de pequeños péptidos facilitando así su absorción.⁵²

13. Mecanismo de acción

13.3 Acción mucosa efecto antiinflamatorio

S. boulardii CNCM I-745 tiene un efecto antiinflamatorio, reduciendo la inflamación en el intestino al modular las señales celulares y disminuyendo la síntesis de citoquinas inflamatorias.⁵⁴ Esto incluye la inhibición de: la activación de NF-κB que resulta en una expresión disminuida de las citoquinas inflamatorias como IL-8, IFN-TNF-α e IL-6;⁵⁵ la activación de las proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPK), al contrarrestar la infección por *Salmonella* (en ratones).^{54,56}

Estimulación inmune

S. boulardii CNCM I-745 mejora la respuesta del huésped a la presencia de bacterias patógenas mediante la estimulación de la inmunoglobulina A secretada (sIgA). Por ejemplo, los niveles circulantes de IgA anti-toxina A de *Clostridium difficile* aumentaron considerablemente durante el tratamiento con *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745.⁵³

Estos múltiples mecanismos de acción beneficiosos de *S. boulardii* CNCM I-745 demuestran que este probiótico de levadura de una sola cepa actúa a través de un abordaje integral de la diarrea, previniendo y tratando las causas y síntomas de la diarrea de diferentes etiologías; así como reduciendo las bacterias, los cambios en la composición de la población bacteriana y la restauración de la microbiota intestinal.

14. Guías internacionales que recomiendan el uso de *S. boulardii*

RECOMENDACIONES PARA EL USO DE *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 EN NIÑOS

En base a la evidencia clínica y de meta-análisis contundentes, *S. boulardii* ha sido recomendado por múltiples organizaciones internacionales, regionales y locales para tratar la diarrea.

INTERNACIONAL

Tabla 7: Recomendaciones internacionales para el uso de *Saccharomyces boulardii* en trastornos gastrointestinales en niños.

INDICACIONES	SOCIEDAD	RECOMENDACIÓN
Diarrea asociada a antibióticos	Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica 2016	Recomendación contundente para prevenir la DAA ⁶⁹
	Organización Mundial de Gastroenterología 2017	Nivel de evidencia 1 en el uso de <i>S. boulardii</i> para prevenir la diarrea asociada a antibióticos ⁶
<i>Helicobacter pylori</i>	Organización Mundial de Gastroenterología 2017	Nivel de evidencia 2 en el uso de <i>S. boulardii</i> CNCM I-745 para reducir el riesgo de efectos secundarios de la terapia de erradicación de <i>H. pylori</i> y aumentar la tasa de erradicación ⁶
	Informe del Consenso de Maastricht V 2016	<i>S. boulardii</i> ha sido investigado exhaustivamente y se ha demostrado que es eficaz para reducir los efectos secundarios gastrointestinales asociados a las terapias de erradicación de <i>H. pylori</i> . ⁷²
<i>Clostridium difficile</i>	Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica 2018	Recomendación contundente del uso de <i>S. boulardii</i> para reducir la frecuencia de diarrea asociada a <i>Clostridium difficile</i> . ⁶⁹
Diarrea aguda	Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica 2014	Recomendación contundente en el tratamiento de la gastroenteritis aguda adicional a la solución de rehidratación oral. ⁸²
	Organización Mundial de Gastroenterología 2017	Nivel de evidencia 1 en el uso de <i>S. boulardii</i> para tratar la diarrea aguda en adultos y niños ⁶

15. Presentaciones, posología y forma de administración

PRESENTACIONES: Cápsula o Sobre de 10 unidades por caja, Dispensador de 30 cápsulas o Dispensador de 50 sobres.

POSOLOGÍA: 1 Cápsula o sobre cada 12 horas.

FORMA DE ADMINISTRACIÓN: Vía oral, Administrar preferiblemente antes de las comidas. Las cápsulas se traban enteras con un vaso de agua, los sobres se vierten en un vaso con agua o papilla, el polvo queda suspendido y puede ingerirse oralmente.

16. EFECTOS SECUNDARIOS

Los datos sobre reacciones adversas proceden tanto de ensayos clínicos como de la experiencia post-commercialización. Frecuentes (>1/100 a 1/1000) o Efecto adverso muy raro (puede afectar hasta a 1 de 10.000 personas tratadas)

- La administración puede provocar muy rara flatulencia y estreñimiento.
- También se pueden manifestar como todo componente reacciones de hipersensibilidad en forma de picor, urticaria, erupción cutánea localizada o en todo el cuerpo (conocida como exantema local o generalizado)

17. CONTRAINDICACIONES

Pacientes inmunodepresivos u hospitalizados debido a enfermedad grave o alteración o debilitamiento del sistema inmune.

18. INTERACCIONES

No administrar con: antifúngicos orales o sistémicos, bebidas o alimentos muy calientes (> 50°C), helados o que contengan alcohol.

19. Advertencias y precauciones

La diarrea podría ser uno de los síntomas más drámaticos de enfermedades subyacentes. En adultos y en niños mayores de 6 años si la diarrea persiste después de 2 días, si aparece sangre en las heces o si aparece fiebre, se debe reconsiderar el tratamiento y la necesidad de introducir rehidratación oral o parenteral.

En niños menores de 2 años, se recomienda el consejo de un médico. Una vez que se detiene la diarrea, el tratamiento puede continuarse durante algunos días. El tratamiento no sustituye a la rehidratación cuando es necesaria. La dosis de rehidratación y su vía de administración (oral-IV) deben adaptarse a la gravedad de la diarrea y a la edad y estado de salud del paciente.

En niños menores de 2 años: puede ser necesario el consejo de un profesional de la salud debido a la posibilidad de una afección subyacente. La rehidratación puede ser el tratamiento principal de la diarrea aguda en los niños y debe considerarse sistemáticamente.⁷³ En niños de 2 a 6 años: la rehidratación puede ser el principal tratamiento de la diarrea aguda en niños. La prevención o curación de la deshidratación se realiza mediante la complementación con soluciones orales.

Se recomiendan las soluciones orales ya preparadas y las instrucciones de reconstitución y uso deben ser estrictamente seguidas. La concentración de Na⁺ debe estar dentro de un rango de 30-60 mmol/L; los concentrados más bajos deben ser utilizadas en estados de deshidratación no graves. Los suplementos de Cl⁻ y K⁺ pueden ser necesarios para compensar la pérdida digestiva.

Las concentraciones recomendadas de soluciones de glucosa están dentro de un rango de 74-110 mmol/L. La combinación de proteínas hidrolizadas o aminoácidos no muestra mejoras significativas en la rehidratación o el estado nutricional. Se debe proponer que el infante beba con mucha frecuencia, es decir, cada 15 minutos. A modo de ejemplo, el volumen de la solución de rehidratación a proponer debe ser equivalente a la pérdida de peso, es decir, 50-100 mL para deshidratación entre el 5-10% del peso corporal. En caso de diarrea severa o prolongada, vómitos constantes o rechazo a la comida, se debe considerar la rehidratación oral o parenteral.

19. Advertencias y precauciones

Se debe informar a los pacientes y cuidadores de la absoluta necesidad de bebidas abundantes que contengan sal o azúcar para compensar la pérdida hídrica por diarrea (la ingesta diaria promedio es de 2 litros de agua) y para mantener el régimen alimentario durante los episodios de diarrea, se deberá excluir alimentos crudos, frutas, verduras verdes, los alimentos picantes, los alimentos congelados o las bebidas congeladas y se favorecerá el consumo de carne a la parrilla y arroz. Se puede considerar la supresión de la leche y los productos lácteos.

En adultos y niños mayores de 6 años: Si la diarrea persiste después de 2 días, se debe revisar el tratamiento y se debe considerar la necesidad de introducir rehidratación oral o parenteral. Se debe informar a los pacientes de la necesidad absoluta de bebidas abundantes que contengan sal o azúcar para compensar la pérdida hídrica debida a la diarrea (la ingesta diaria promedio es de 2 litros de agua) y para mantener el régimen alimentario durante los episodios de diarrea, se deberá excluir alimentos crudos, frutas, verduras verdes, los alimentos picantes, los alimentos congelados o las bebidas congeladas y se favorecerá el consumo de carne a la parrilla y arroz.

Embarazo y lactancia

Estudios realizados indican que puede ser administrado durante el embarazo y la lactancia.

20. Referencias

1. Thursby E, Juge N. Introduction to the human gut microbiota. *Biochemical Journal*. 2017;474(11):1823-1836. doi:10.1042/BCJ20160510
2. Butel MJ et al. The developing gut microbiota and its consequences for health. *Journal of Developmental Origins of Health and Disease*. 2018;9(6):590-597. doi:10.1017/S2040174418000119
3. Moré MI, Swidsinski A. *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 supports regeneration of the intestinal microbiota after diarrheic dysbiosis - A review. *Clinical and Experimental Gastroenterology*. 2015;8:237-255. doi:10.2147/CEG.S85574
4. Sokol H. Microbiota and barrier effect. In: Marteau P, Dore J, eds. *Gut Microbiota: A Full-Fledged Organ*. Paris: John Libby Eurotext; 2017:65-71.
5. Lozupone CA et al. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature*. 2012;489(7415):220-230. doi:10.1038/nature11550
6. Guarner F et al. Probiotics and prebiotics. *World Gastroenterology Organisation Global Guidelines*. 2017:1-35
<https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/probiotics-and-prebiotics/probiotics-and-prebiotics-english>.
7. Butel M et al. Microbiota development: from the in utero period to the first few years of life. In: Marteau P, Dore J, eds. *Gut Microbiota: A Full-Fledged Organ*. Paris: John Libbey Eurotext; 2017:25-34.
8. Collignon A et al. Gut microbiota evolution up to senescence. In: Marteau P, Dore J, eds. *Gut Microbiota: A Full-Fledged Organ*. Paris: John Libbey Eurotext; 2017:35-43.
9. Petersen C, Round JL. Defining dysbiosis and its influence on host immunity and disease. *Cellular Microbiology*. 2014;16(7): 1024-1033. doi:10.1111/cmi.12308
10. World Health Organisation. WHO Diarrheal Disease Fact Sheet. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diarrhoeal-disease>. Published 2017. Accessed February 24, 2020.
11. Navaneethan U, Giannella RA. *Diarrhea: Diagnostic and Therapeutic Advances*.; 2014. doi:10.1007/978-1-60761-183-7
12. Jernberg C et al. Long-term impacts of antibiotic exposure on the human intestinal microbiota. *Microbiology*. 2010;156(11):3216-3223. doi:10.1099/mic.0.040618-0

MANUAL DE **PRODUCTO**



MARKETING



Detalles de
la marca



Razón de marca

Especialidades médicas



- PED
- GET PED
- MG
- GET

- MI
- GO
- NUTRI

Razón de marca

PERENT

(Es un nombre propio que viene de la palabra pérenne del francés que significa persistente).

ENTERO

(Se refiere a intestino y tracto digestivo).

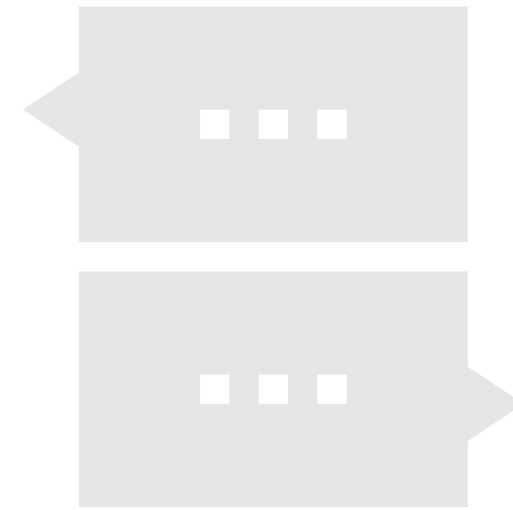
Posicionamiento

“

Levadura probiótica única para la
disbiosis intestinal.

”

Slogan



"Epoca de lluvia: *Elija primero la eficacia,
elija Perenterol.*
Resto del año: Juntos es mejor"

Rejas

"**ALFA:** PED, ALFA MG, ALFA MI
DELTA: PED, DELTA MG, DELTA GO, DELTA MI,
SV: PED, SV MG, SV MI, SV GO,
HN: MG, HN MI, HN PED, HN GO."

Promesa básica del producto

- 1- La levadura *Saccharomyces boulardii* CNCM-I745 250 mg es una cepa única fabricada en Francia por el laboratorio Biocodex.
- 2- Una levadura que funciona para la recuperación y modulación de la microbiota intestinal cuando existen desbalances en la misma (dibiosis).
- 3- Presenta un nivel alto de evidencia para tratar diarrea aguda pediátrica, diarrea asociada a antibióticos y como coadyuvante del tratamiento de erradicación de *H pylori*, lo que le ha permitido ser recomendado por diferentes guías como lo son ESPGHAN y WGO.
- 4- Es uno de los probióticos con mas evidencia científica, con mas 70 años de comercialización en el mercado y más de 100años de su descubrimiento.
- 5- Cuenta con 7 mecanismos de acción identificados que explican la efectividad del producto.
- 6- Debido a que es una levadura no es susceptible al tratamiento de antibióticos y se puede utilizar de forma concomitante.
- 7-El producto esta disponible en sobres y cápsulas para la conveniencia del paciente.
- 8-La producción conlleva un proceso de liofilización (secado en frío) que permite mantener la vitalidad de la levadura, se fabrica en Francia por Biocodex.
- 9- La cepa esta registrada en el instituto Pasteur de Francia Sb CNCM I-745.
- 10-En estudios (Brazil) se confirma tiene mayor velocidad de activación en el tracto gastro intestinal vs otras cepas de *Saccharomyces boulardii*.

FODA de marca

Fortalezas

Evidencia científica y respaldo en guías internacionales.

Debilidades

No tiene indicación contundente para síndrome de intestino irritable, hacen falta más estudios en este tema.

Oportunidades

Ser el probiótico de elección en la disbiosis asociada a antibióticos, impactar a consumidor final, desarrollo de una extensión de línea enfocado en componentes funcionales.

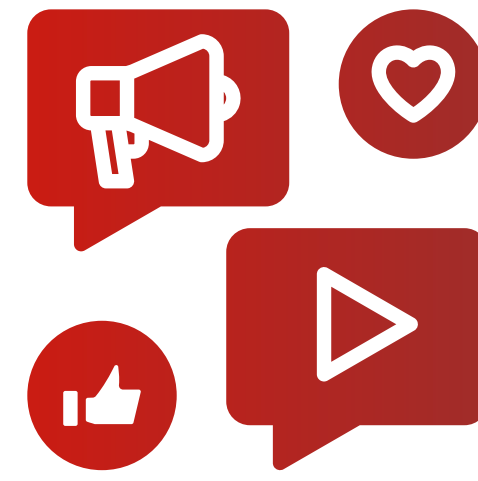
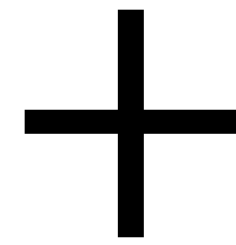
Amenazas

Gran cantidad de copias de Sb, surgimiento de nuevos probióticos con componentes funcionales.

Acción de marca



Discusión



Redes Sociales

Ejemplo de Role Play

"Doctor, En estos meses que tenemos mayor incidencia de casos de diarrea aguda, tenga presente PERENTEROL.

Le recuerdo los 4 aspectos que hacen que PERENTEROL un probiótico de referencia para el manejo de la diarrea aguda en niños y adultos:

- 1-**Respaldo internacional, WGO (Organización Mundial Gastroenterología) le da un nivel de evidencia 1.
- 2-**PERENTEROL cuenta con más de 130 estudios clínicos de los cuales 29 son en diarrea aguda y 13 metaanálisis.
- 3-**Liofilización protege la vitalidad de la cepa, esto asegura la reactivación y efectividad de esta.
- 4-** 7 mecanismos de acción que demuestran los beneficios para sus pacientes

Por lo tanto, PERENTEROL tiene muchas razones para ser su probiótico de elección en diarrea aguda, recuerde que es fácil de administrar en el caso de sobres lo pueden tomar directo o bien diluirlo en agua.

PERENTEROL *Saccharomyces boulardii* CNCM-I745, Levadura probiótica única para la disbiosis intestinal

PERENTEROL en 2 presentaciones, sobres y cápsulas, 1 sobre o cápsula cada 12h por 5 días, fabricado en Francia por Biocodex."

3 competidores importantes



- Enterogermina**
- Biogaia**
- Multiflora**
- Lacteol
- Vivera
- Belenus
- Boweflor
- Florenterol
- Phara Enterobiotics

Competidores



Cuadro competidores (FODA/Solgan)

"Enterogermina/ Pancitas felices/ Protege, Restura , Alivia y Fortalece

F: Conveniencia de administración (viales líquidos)/ presentación monodosis/ Publicidad en medios (alto conocimiento de marcas mamás)

D: Sin evidencia científica/ No recomendado por ESPGHAN para diarrea/ Sensible a antibióticos.

A: pérdida de apoyo de parte de los médicos de forma gradual

O: no identificado

Biogaia: Potencia para completar microbioma y fortalecer Inmunidad

F: Presentación de gotas para bebés/ Respaldo en cólico infantil y diarrea/ Vitamina D para sistema inmune

D: No tiene recomendación en disbiosis por antibióticos/

A: la aparición a futuro de alguna copia de L reuteri, de momento no la hay.

O: no identificado

Multiflora/ La evolución del tratamiento de SII y Diarrea

F: 3 diferentes presentaciones y enfoque en SII, Combinación de prebióticos y probióticos

D: falta de estudios multicepas/ alto costo

A: no tiene respaldo para diarrea sin embargo se prescribe

O: Tratamientos con mayor duración por paciente"

Manejo de objeciones

1. ¿Enterogermina lo que me gusta es que es fácil de que lo tome el paciente?

a. RESPUESTA: En el caso de PERENTEROL es muy fácil de administrarlo considerado el sabor a tutti frutti y lo pequeño que es el volumen de cada sobre (pruébelo), lo puede tomar directo el paciente o lo puede diluir en un pequeño volumen de agua. Un tip adicional es que si lo desea sin sabor puede obtenerlo de la cápsula, abriendo la misma y diluyendo.

2. ¿Mire el precio de Perenterol es más alto que otras copias de Sb? R// El tratamiento completo de Perenterol sera una inversión de Q220 para los 5 días, lo importante es que Perenterol es liofilizado, tiene 250mg, tiene una cepa identificada y su proceso de manufactura es de alta calidad, por lo tanto usted va asegurar seguir las guías de tratamiento y tener una mayor efectividad en sus pacientes.

3. ¿Pero mire considero que son mejor las multicepas, ya que mas cepas es mejor? R// Doctor se conoce que los beneficios de los probióticos son cepa especificos, es decir cada cepa tendrá su área de acción, en el caso de las multicepas en la diarrea aguda no tienen el respaldo que se espera, y al mismo tiempo la interacción entre todas las cepas no esta documentado, considero para diarrea, diarrea asociada a antibióticos, hpylori, c difficile, su mejor opción es Perenterol.

4- La cápsula se rompió al momento de romper el foil? Es importante identificar que el foil de la cápsula se debe de retirar en lugar de presionarlo, ya que la cápsula es blanda y se podrá lastimar, ver instrucciones en el empaque del producto.

5-Perenterol aumentó el nivel de levaduras en las pruebas de heces? R// esto es normal que suceda por la naturaleza del probiótico, sin embargo es de forma temporal ya que Perenterol no coloniza el colón.

Campaña

“Juntos es mejor”

Los antibióticos son necesarios, sin embargo afectan la microbiota causando disbiosis, la cual tiene impacto a corto plazo y largo plazo para la salud, por lo tanto es importante proteger la microbiota intestinal de su paciente con Perenterol.

“Elija la eficacia”

Para la diarrea aguda Perenterol es el probiótico de referencia y el estudio de SABINA, comparativo vs Enterogermina muestra la eficacia de Perenterol."