

- Brun Y, Wang XP, Willemot J, Sevenet T, Demenge P. Experimental study of antidiarrheal activity of Salicairine. *Fundam Clin Pharmacol* 1998; 12: 30-6.
- Salazar-Lindo E, Santisteban-Ponce J, Chea-Woo E, Gutierrez M. Racecadotril in the treatment of acute watery diarrhea in children. *N Engl J Med* 2000; 343(7): 463-7.
- Mensa L, Marco F, Vila J, Gascón J, Ruiz J. Quinolone resistance among *Shigella* spp. isolated from travellers returning from India. *J Clin Microbiol Infect* 2008; 14: 279-81.
- Li ST, Grossman DC, Cummings P. Loperamide therapy for acute diarrhea in children: systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2007; 4: e98.
- Loeb H, Vandenplas Y, Wursch P, Guesry P. Tannin-rich carob pod for the treatment of acute-onset diarrhea. *J. Pediatr Gastroenterol Nutr* 1989; 8: 480-5.
- Plein K, Burkard G, Hotz J. Treatment of chronic diarrhea in Crohn disease. A pilot study of the clinical effect of tannin albuminate and ethacridine lactate. *Fortschr Med* 1993; 111: 114-8.
- Ziegenhagen DJ, Raedsch R, Kruis W. Traveler's diarrhea in Turkey. Prospective randomized therapeutic comparison of charcoal versus tannin albuminate/ethacridine lactate. *Med Klin* 1992; 87: 637-9.
- Belknap D, Davidson LJ, Smith CR. The effects of psyllium hydrophilic mucilloid on diarrhea in enterally fed patients. *Heart Lung* 1997; 26: 229-37.
- Edelman R. Prevention and treatment of infectious diarrhea. Speculations on the next 10 years. *Am J Med* 1985; 78: 99-106.

Análisis comparativo de dos cohortes de pacientes pediátricos con diarrea aguda y respuesta a la solución de rehidratación oral (SRO) frente a SRO + tanato de gelatina

J. Esteban Carretero, F. Durbán Reguera¹, S. López-Argüeta Álvarez² y J. López Montes³

Servicios de Gastroenterología y ¹Urgencias. Hospital Torrecárdenas. ²Medicina General y Enfermedades Infantiles. Clinic Prescribes. ³Medicina General y Enfermedades Infantiles. Roquetas de Mar, Almería

RESUMEN

Objetivo: el estudio tiene como objetivo observar la respuesta al tratamiento con SRO o SRO + tanato de gelatina en dos cohortes de pacientes pediátricos que presentan diarrea aguda, siendo el número de deposiciones a las 12 horas desde el tratamiento inicial el criterio principal de valoración de la eficacia.

Métodos: en el estudio se incluyeron niños de entre 3 meses y 12 años de edad. Únicamente se incluyeron niños con diarrea aguda, con más de 3 deposiciones líquidas y menos de 72 horas de evolución. Se registró la variable principal del número de deposiciones y de análisis como número absoluto, categorizado como ≤ 3 y ≥ 4 deposiciones en 12 horas y como un índice de disminución de deposiciones (IDD). Se registraron otras variables clínicas como peso, fiebre, vómitos, características de las deposiciones y signos de peritonitis/sepsis.

Resultados: las características principales para las dos poblaciones fueron una edad media de 2,3 años en el grupo de SRO y de 2,6 años en el grupo de SRO + tanato de gelatina. Los niños menores de 2 años representaban el 59,8% de los integrantes del grupo de SRO y el 54,3% de los del grupo de SRO + tanato de gelatina. Se registraron variables clínicas como vómitos, deshidratación, peso, fiebre, vómitos, características de las deposiciones y signos de peritonitis/sepsis. Se creó un índice de disminución de las deposiciones (IDD = final [12 h] - deposiciones iniciales/deposición inicial) para comparar los dos grupos. Encontramos una diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos ($p < 0,0001$), el SDI del grupo de SRO fue de -0,1894 y el del grupo de SRO + tanato de gelatina fue -0,6023.

Conclusiones: observamos una disminución significativa en el número de deposiciones y una mejora en la consistencia de las deposiciones en el grupo de SRO + tanato de gelatina. Otras variables clínicas como vómitos, deshidratación, peso, deposiciones con sangre y signos de peritonitis/sepsis no mostraron ninguna diferencia estadística entre los dos grupos de tratamiento, pero se observó una tendencia general hacia la mejoría. El índice de disminución de las deposiciones (IDD) muestra una reducción del 18% en el número de deposiciones en el grupo de SRO y del 60% en el grupo de SRO + tanato de gelatina. El uso de SRO + tanato de gelatina se asoció a un mayor descenso en el IDD. El tanato de gelatina disminuyó el número de deposiciones a las doce horas del tratamiento en niños.

Palabras clave: Diarrea aguda. Tanato de gelatina. Taninos. Infección intestinal.

INTRODUCCIÓN

En la década de los 80 la mortalidad global anual por diarrea aguda se estimaba en 4,6 millones de personas. Desde la introducción de las terapias de rehidratación oral la mortalidad ha descendido a 2,5 millones de personas al año, dato este no suficientemente contrastado. En cualquier caso, las cifras de mortalidad siguen siendo muy elevadas.

Se estima que la diarrea aguda es la tercera causa de muerte (15%) en niños menores de 5 años que habitan en países en vías de desarrollo y tan sólo superado por la

El estudio se realizó según los principios de la Declaración de Helsinki.

mortalidad perinatal (23%) e infección respiratoria aguda (18%) (1).

La infección intestinal es, con mucho, la causa más común de diarrea aguda. Hay dos factores de riesgo muy definidos que sobresalen sobre los demás como es habitar en las zonas más deprimidas del mundo (subcontinente Indio, África y Latinoamérica) y la edad pediátrica, especialmente recién nacidos y preescolares. Otros factores de riesgo como la inmunosupresión, viajeros, tomadores de inhibidores de la secreción ácida y antibióticos gozan de un papel menos relevante (2).

En la diarrea aguda infecciosa el proceso de estímulo de la secreción intestinal se induce, en la mayoría de los casos, por enterotoxinas que se ligan a receptores en el polo apical del enterocito y a otras células, como las enterocromafines. Se activa una cascada intracelular de "segundo mensajero" (especialmente, en el caso de la toxina del *V. Cholerae*), la sustancia P, VIP y receptores 5 HT y que originan unos cambios en la concentración intracelular de AMPc permitiendo la apertura de los canales de Cl que culmina en un flujo neto de cloro hacia la luz intestinal. El sodio intenta mantener la electroneutralidad y secundariamente hay un movimiento pasivo de agua para mantener la isotonicidad. Se han buscado múltiples sustancias que antagonicen los efectos prosecretorios de estas sustancias (3).

Según la OMS el tratamiento recomendado para tratar la diarrea aguda consiste en rehidratación oral y sólo en determinadas situaciones muy concretas puede ser útil el uso de ciertos antibióticos, de inhibidores de la motilidad como la loperamida, o bien de sustancias que disminuyan la secreción de agua y electrolitos como el racecadotril. Es bien conocido que la administración de fármacos que disminuyan la motilidad puede favorecer el sobrecrecimiento bacteriano.

Algunos estudios controlados han demostrado la eficacia de los taninos en el tratamiento de la diarrea aguda, siendo su efecto superior a placebo (4) con acortamiento del tiempo de diarrea y ausencia de efectos indeseables, lo que es avalado además por un alto volumen de prescripción, que supera las 350.000 unidades de tanato de gelatina.

El tanato de gelatina polvo es un compuesto mixto de ácido tánico y gelatina. El ácido tánico es un polímero de ácido gálico y glucosa y posee una gran capacidad de formar complejos macromoleculares con proteínas a la que se fija mediante enlaces de hidrógeno (propiedad astringente), polisacáridos, ácidos nucleicos, esteroides, alcaloides y saponinas. Se le atribuyen también, propiedades antibacterianas y antioxidantes.

Se ha demostrado que los taninos son capaces de inhibir la toxina de *Vibrio Cholerae*, disminuyendo la capacidad de formación de AMPc intracelular, vía inhibición de la ADP ribosilación, y por tanto, disminución de la secreción intestinal de cloro y agua. La toxina colérica (TC) es una proteína oligomérica formada por una unidad A simple y 5 subunidades B, su acción biológica comienza

con la unión de la unidad B con el receptor GM de la membrana apical del enterocito, lo que origina una serie de cambios en la molécula de la TC que provoca inserción de la subunidad A dentro de la célula, resultando una activación de la adenil ciclasa lo que induce entre otras la activación de prostaglandinas lo que provoca una acumulación de Na y agua dentro de la luz intestinal. Los taninos son capaces de inhibir la actividad de la ADP ribosil transferasa (5), probablemente mediante la formación de agregados macromoleculares con la TC, lo que impide su fijación a los receptores GM de la porción apical del enterocito y por tanto inhibe la síntesis de AMPc (6).

Los ácidos tánicos tienen varios efectos indeseables a nivel gastrointestinal, inducen síntomas digestivos como náuseas y vómitos e inhiben la absorción de Fe y otros metales. La utilización de derivados tánicos como el tanato de albúmina y tanato de gelatina que se hidroliza en gelatina y ácidos tánicos a nivel intestinal, evitan de esta manera el efecto gastrolesivo del ácido tánico sobre la mucosa gástrica. Hay muy pocos estudios sobre el efecto de los taninos sobre la motilidad intestinal, pero parecen confirmar la ausencia de efecto inhibidor de la misma (7).

El objetivo de este estudio es demostrar, en la población española, la efectividad clínica y la seguridad de tanato de gelatina en población pediátrica, en condiciones habituales de prescripción, así como valorar su rapidez de acción que según algunos estudios es inferior a doce horas.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional de dos cohortes de pacientes (SRO y SRO + tanato de gelatina) con diarrea aguda en centros médicos de Almería, España. Los criterios de inclusión fueron: niños de entre 3 meses y 12 años de edad, pacientes con diagnóstico de diarrea aguda, tres o más deposiciones líquidas al día y menos de 72 horas de evolución. Los criterios de exclusión fueron: diarrea crónica o tóxica, uso de un antidiarreico (excepto tanato de gelatina) y la imposibilidad de realizar un seguimiento del paciente durante más de 12 horas. Se permitió el uso de antibióticos en ambos grupos, según el criterio del médico encargado del tratamiento. La variable principal del estudio fue el número de deposiciones en dos puntos temporales, el inicial y 12 h más tarde. Además del número de deposiciones registramos las características de la deposición, la presencia de sangre en la deposición, los vómitos, la deshidratación y los signos de peritonitis o sepsis y el peso. Se recogieron las variables sociodemográficas habituales, como el sexo y la edad.

Análisis estadístico

Se realizó un control de calidad inicial de la base de datos para asegurar que los datos utilizados para el análisis estadístico eran adecuados. Se analizó la eficacia del trata-

miento como el descenso en los síntomas de diarrea a las 12 horas de tratamiento. Para conseguirlo, analizamos las diferencias entre el periodo basal y el final para las variables recogidas en el estudio en cada grupo de pacientes, mediante la prueba de McNemar 2 x 2 para las variables categóricas y la prueba de Wilcoxon para las variables cuantitativas (cuando no se dieron las condiciones de normalidad). Para las comparaciones entre los tratamientos de los dos grupos en el momento inicial y 12 h después utilizamos la prueba de Chi cuadrado o la prueba exacta de Fisher para las variables categóricas y la prueba de la t o la prueba de la U Mann-Whitney (cuando no se dieron las condiciones de normalidad) para las variables cuantitativas.

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 329 niños en el estudio. 28 pacientes no cumplieron los criterios de inclusión y, por tanto, no se fueron incluidos en el análisis. Se incluyó un total de 211 pacientes en el análisis final, distribuidos de la manera siguiente: 114 pacientes en el grupo de SRO y 97 pacientes en el grupo de SRO + tanato de gelatina.

Características sociodemográficas

La edad media de la población del estudio fue de 2,5 años (DE \pm 2,42), con una mediana de 1,7 años. El 54,1% de los pacientes eran de sexo masculino y el 42,7% sexo femenino. La edad media en el grupo de SRO fue de 2,3 años (DE \pm 2,46) y en el grupo de SRO + tanato de gelatina de 2,6 años (DE \pm 2,39). Los niños menores de 2 años representaban el 59,8 y el 54,3% en los grupos de SRO y SRO + tanato de gelatina, respectivamente. La distribución por sexos en el grupo de SRO fue del 50% para cada uno, mientras que en el grupo de SRO + tanato de gelatina el 59% fueron hombres y el 41% mujeres.

Características clínicas

El número absoluto de deposiciones en el momento inicial para el grupo de SRO fue de 114 y en el grupo de SRO + tanato de gelatina fue de 93. La media inicial fue de 7,26 (DE \pm 2,95) deposiciones en el grupo de SRO y de 6,19 (DE \pm 1,76) deposiciones en el grupo de SRO + tanato de gelatina. El número medio de deposiciones a las 12 horas fue de 5,86 (DE \pm 2,45) en el grupo de SRO y de 2,06 (DE \pm 1,04) en el grupo de SRO + tanato de gelatina. Las diferencias en cuanto al número de deposiciones en el momento inicial fueron estadísticamente significativas ($p = 0,01$) entre los grupos, al inicio y al final (12 h) ($p < 0,0001$). Se creó un índice de disminución de deposiciones (IDD = final (12 h) - deposiciones iniciales/deposición inicial) con el fin de comparar los dos grupos. En-

contramos una diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos ($p < 0,0001$): el IDD del grupo de SRO fue del 18,9% (DE \pm 20,2) y el del grupo de SRO + tanato de gelatina fue del 60,2% (DE \pm 18,8). Asimismo, agrupamos el número de deposiciones como ≥ 4 y < 4 y también hallamos diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de tratamiento al inicio y al final del tratamiento ($p = 0,037$).

También observamos una mejora en la consistencia de las deposiciones desde el inicio hasta el final (12 h) en los dos grupos de deposiciones líquidas del 90,3 y 97,8% para los grupos SRO y SRO + tanato de gelatina respectivamente hasta el 71,9 y el 28,3% al final del tratamiento en los grupos de SRO y SRO + tanato de gelatina respectivamente.

La presencia de vómitos al inicio era del 78,1% en el grupo de SRO y del 72,6% en el grupo de SRO + tanato de gelatina. Al final del periodo (12 h), los vómitos estaban presentes en un 41,6% en el grupo de SRO y en un 35% en el grupo de SRO + tanato de gelatina. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos. En cuanto a la deshidratación, observamos una deshidratación del 9,7% en el grupo de SRO y del 12% en el grupo de SRO + tanato de gelatina al inicio, y una deshidratación del 0,9% en el grupo de SRO y del 4,5% en el grupo de SRO + tanato de gelatina al final del tratamiento. Una vez más, no se observaron diferencias estadísticamente significativas.

En el momento inicial, se detectó diarrea con sangre únicamente en el 2,7% de los pacientes del grupo de SRO y en el 8,4% de los del grupo de SRO + tanato de gelatina. El grupo de SRO se mantuvo en los mismos valores, mientras que el grupo de SRO + tanato de gelatina mostró una disminución hasta del 3,3%. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento. En lo que respecta al peso y los signos de peritonitis/sepsis no encontramos ninguna diferencia estadística entre ambos grupos. La variable fiebre mostró una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,0001$) entre los dos grupos al final del tratamiento. Sin embargo, observamos una disminución de los valores de la temperatura en los dos grupos de estudio, de 37,81 a 36,98 °C en el grupo de SRO y de 37,7 a 36,6 °C en el grupo de SRO + tanato de gelatina.

DISCUSIÓN

La muerte por diarrea y deshidratación es la segunda causa de muerte en la población infantil después de la neumonía. Las sales de rehidratación oral (SRO) con bajas concentraciones de glucosa y sal permiten manejar con eficacia la diarrea infantil y reducir drásticamente el número de muertes en la infancia en países en vías de desarrollo.

El objetivo del presente estudio era estudiar la eficacia del tratamiento con SRO + tanato de gelatina frente al tratamiento con SRO solo, medido como el cese en las

deposiciones diarreas a las 12, 24 y 48 horas del inicio del tratamiento, en la población pediátrica. Los datos presentados muestran la eficacia y seguridad de tanato de gelatina en combinación con SRO en el tratamiento de la diarrea aguda en niños de 3 meses a 12 años.

Doscientos once niños con diarrea aguda de menos de 72 horas de evolución y más de tres deposiciones diarreas diarias cumplieron criterios de inclusión y fueron incluidos en el estudio.

Los niños fueron asignados aleatoriamente a uno de los dos grupos de estudio (SRO, $n = 114$, o SRO + tanato de gelatina, $n = 97$). El análisis estadístico de las características sociodemográficas basales muestra que los dos grupos son comparables.

Desafortunadamente, existe una diferencia basal en la principal variable de estudio, el número de deposiciones de los pacientes, siendo el grupo tratado con tanato de gelatina + SRO el que partió de un número menor de deposiciones antes de empezar el tratamiento ($p < 0,05$). Sin embargo, para determinar la eficacia de la terapia SRO + tanato de gelatina se creó un índice de disminución en el número de deposiciones (reducción en el número de deposiciones = (deposiciones finales - deposiciones al inicio) / deposiciones al inicio), encontrándose una diferencia estadísticamente significativa en el descenso medio de deposiciones ($p < 0,0001$). A las 12 horas de iniciar el tratamiento antidiarreico, el descenso en el número de deposiciones fue de 18% para el grupo SRO y de 60% para el grupo SRO + tanato de gelatina.

En ambos grupos se observó una mejoría en la consistencia de las deposiciones, de líquidas al inicio a blandas/duras a las 12 horas del inicio del tratamiento. A pesar que la mejora fue más marcada en el grupo de SRO + tanato de gelatina, esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

Se objetivó un descenso entre la temperatura corporal inicial y final del estudio en ambos grupos de pacientes que se relacionó con la resolución del cuadro diarreico.

No se encontraron diferencias significativas entre los grupos al inicio y final del tratamiento en cuanto a las demás variables recogidas: aparición de diarreas sanguinolentas, peso del paciente, peritonitis, sepsis, presencia de vómitos o deshidratación.

El tratamiento inicial de la diarrea aguda se fundamenta en varias alternativas con un grado de evidencia dispar: SRO, tratamiento antibiótico empírico, uso de inhibidores de la motilidad intestinal como loperamida, o la utilización de sustancias que disminuyen la secreción de agua y electrolitos como racecadotril (8).

Tanato de gelatina es un compuesto mixto de ácido tánico y gelatina, de acción antidiarreica. A tanato de gelatina también se le atribuyen propiedades antibacterianas y antioxidantes, lo que constituye una propiedad ventajosa puesto que el uso de antibióticos convencionales en terapia empírica puede contribuir a la aparición de resistencias y disbiosis (9). Además, a diferencia de otros

antidiarreicos como loperamida, no tiene efectos a nivel de sistema nervioso central, lo que permite su uso seguro en niños menores de dos años y carece de efectos indeseables como aparición de estreñimiento reactivo (10). No se registró ningún efecto adverso relacionado con el uso de tanato de gelatina durante el tratamiento y la tolerancia del preparado fue excelente.

La eficacia y seguridad de un preparado similar en el tratamiento de las diarreas de instauración aguda en pacientes pediátricos fueron estudiadas por Loeb y cols. (11). Los pacientes que recibieron el preparado que contenía tanato experimentaron una normalización en la defecación, en la temperatura corporal y en el peso así como un cese de los vómitos mucho más rápido que los que recibieron placebo.

Los resultados del estudio aquí presentado coinciden con otras numerosas experiencias clínicas publicadas, que demuestran la eficacia y el buen perfil de seguridad de los componentes de tanato de gelatina.

Plein y cols. y estudiaron el efecto del tanato sobre la diarrea en pacientes afectos de Enfermedad de Crohn (12). Los resultados obtenidos mostraron que al final del tratamiento se había producido una reducción significativa de la frecuencia de las deposiciones.

Otra experiencia clínica fue comunicada por Ziegenhagen y cols., quienes demostraron el mejor perfil de eficacia y seguridad de sales de tanino frente a carbón activado (13). Además, en el grupo que recibió sales de tanino, la frecuencia aparición de dolor abdominal fue menor que en el grupo de carbón activado (50 frente a 82%).

Bellknap y cols. realizaron un estudio sobre la eficacia de la gelatina en la prevención de la diarrea en pacientes ingresados en los que se inició alimentación enteral por sonda (14). Los pacientes que recibieron gelatina presentaron un número significativamente menor de deposiciones líquidas y un número mayor de deposiciones con heces normales que el grupo que no recibió el preparado de gelatina.

La principal limitación del estudio presentado es la ausencia de control en la distribución de variables entre los dos grupos. Sin embargo, la experiencia mostrada es positiva, demuestra que la adición de tanato de gelatina al tratamiento con SRO puede reducir la duración del tratamiento antidiarreico y ofrece datos suficientes para considerar la combinación de SRO + tanato de gelatina en el tratamiento de las diarreas de aparición aguda en la población pediátrica.

El tratamiento de la diarrea aguda con SRO + tanato de gelatina cumple los criterios de Edelman (15) del antidiarreico ideal puesto que es eficaz, tiene un inicio de acción rápido y carece de efectos indeseables. Además, la adición de tanato de gelatina al tratamiento convencional con SRO supone un coste directo incremental asumible, con posibilidad de reducción de los mismos, puesto que permite una reducción de la cantidad de SRO.