

# Jornadas en “Homenaje al Dr. Carlos A. Gianantonio 19 de Agosto de 2016”

- “Efecto del probiótico (*Sacharomyces Boulardii*) sobre la evolución de la diarrea sanguinolenta a gérmenes comunes, en niños; estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado”

Dra. María Gracia Caletti DM,

Dr. Diego Amoedo, Lic. Clarisa Vezzani,

Bioq. Carlos Roldán, Dr. Jorge Agrimbau

# SUH- Situación actual

- Primera causa de insuficiencia renal aguda en niños.
- Segunda causa de trasplante renal en nuestro país.
- La mortalidad varía entre un 2 y 4%
- Incidencia: entre 300 y 400 nuevos casos por año.

- **Proyecto VIGI+A 2003-2004**

**“Evaluación de costos directos e indirectos del tratamiento del Síndrome Urémico Hemolítico en sus distintas etapas evolutivas”**

**Maria Gracia Caletti, Daniel Petetta, Marisa Jaitt, Silvia Casaliba, Alberto Gimenez. Medicina (Buenos Aires) 2006; 66 (Supl. III): 22-26**

**N = 231 PACIENTES HOSP GARRAHAN**

## Costos totales (directos e indirectos), proyectados a todo el país. Periodo 2004-2015

Periodo	Nº de casos	Costos/pac.	Costo tot/pac.	Costo acumulado
2004	419	68.719	28.793.067,64	28.793.070
2005	464	173.818*	80.651.473,12	109.444.540,8
2006	464	173.818*	80.651.473,12	190.096.013,9
2007	523	173.818*	90.906.725,09	281.002.739
2008	543	173.818*	94.383.081,69	375.385.820
2009	487	173.818*	84.649.283,21	460.035.103,9
2010	434	173.818*	75.436.938,22	535.472.042
2011	450	347.019,25**	156.158.550	691.630.692
2012	400	347.019,25**	138.807.600	830.438.200
2013	350	347.019,25**	121.456.700	951.894.900
2014	412	551.060**	227.036.721	1.178.931.621
2015	337	551.060	185.707.220	1.364.638.841
<b>Totales</b>	<b>4.482</b>			<b>1.364.638.841</b>

# Costos totales y por paciente/año a valor dólar

- Costo Total (directo e indirecto):

$\$1.202.296 = 82.068$  dólares /  
paciente/año

- Costo Total acumulado: 2004 – 2015  
(4482 pacientes) = 94.130.023 U\$A

# Investigación

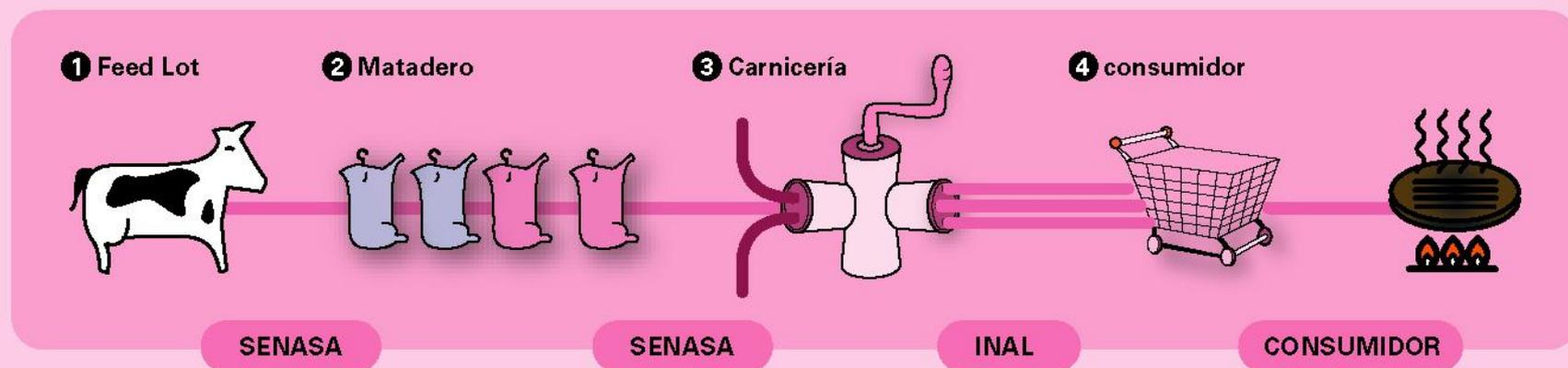
- **Proyecto VIGI+A 2004-2005**

**“Evaluación de la eficacia, costos y desventajas de acciones preventivas del Síndrome Urémico Hemolítico”**

Maria Gracia Caletti, Javier Vera Ocampo, Marisa Jaitt, Eduardo Acevedo, Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan, CONAPRIS, Ministerio de Salud. Salud Investiga



## Municipios saludables



Prevención de enfermedades  
transmitidas por alimentos (ETA)-(SUH)  
2010-2016

Programa de educación comunitaria:  
talleres presenciales

Dra. María Gracia Caletti y col.

Hospital Garrahan, Alte. Brown, Itazaingo, San Miguel  
San Luis, La Rioja, Jujuy etc.

# Modo de acción de los probióticos:

- Compiten en la pared intestinal del ganado vacuno con el *Escherichia coli* enterohemorrágica (EHEC)
- Impiden la penetración de la toxina en la mucosa intestinal
- Reducen drásticamente el desarrollo de la cadena fisiopatogénica que desemboca en el SUH
- Ejercen acción trófica y promueven la respuesta inmune.

# Prevención del SUH y complicaciones de la diarrea sanguinolenta

“Efecto del probiótico (*Sacharomyces Boulardii*) sobre la evolución de la diarrea sanguinolenta a gérmenes comunes en niños; estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado”

**Dra María Gracia Caletti y col.**

# Objetivos del Proyecto

Determinar si el *Saccharomyces boulardii*, administrándolo tempranamente en la diarrea sanguinolenta, modifica:

- el número y la frecuencia de las deposiciones
- y las complicaciones en pacientes con diarrea sanguinolenta (DS) con y sin cultivo + para *E. coli* enterohemorrágica O157 y no O157 (EHEC), *Shigella*, *Salmonella*, *Camylobacter*, Rotavirus y Adenovirus.

# **Etapas de estudio: estimación del tamaño muestral según objetivos**

- **Etapa 1: (200 pacientes)**

- a) **duración de la diarrea**
- b) **número de deposiciones/día**
- c) **Complicaciones**

- **Etapa 2: (1150)**

**según germen causal: Shigella 476**

**Salmonella 1406**

**37% Campylobacter 504**

**35% *E. coli* 1150**

# Resultados esperados en el grupo control y en el grupo con probióticos

## - Etapa 1

- Número de deposiciones por día
- Número de días con diarrea sanguinolenta
- Número de pacientes con complicaciones y tipo de complicación (acidosis, deshidratación, internaciones etc.)

## - Etapa 2

- Pacientes con cultivos y/o PCR y/o Elisa positivos, que evolucionan al SUH en el grupo control y en el grupo de estudio
- Pacientes con cultivos y/o PCR y/o Elisa positivos (+) para las distintas cepas de *E. coli*, de *Shigella*, *Salmonella* y *Campylobacter*, Rotavirus y Adenovirus.
- Pacientes con complicaciones según germen de cultivo



# Esquema de estimación del número de pacientes con DS por año

1233

616

Grupo control (placebo)

616

Grupo de estudio (probióticos)

Evaluación al 2º, 7º y 14º día:

Evaluación al 2º, 7º y 14º día:

Resultado del cultivo en c/ niño

Resultado del cultivo en c/ niño

Número de deposiciones diarias

Número de deposiciones diarias

Duración de la diarrea en días

Duración de la diarrea en días

Número de internaciones

Número de internaciones

# Incorporación de pacientes y procedimiento

- Aleatorización
- Estudios a realizarse
- Tratamiento
- Registro de la información
- Evaluación de los resultados

# Nº de casos de Diarreas Sanguinolenta

- H. Garrahan: promedio de 934 niños/año con DS y cultivo positivo para gérmenes comunes
- Hospital Zonal de Mar del Plata Tettamanti  
DS: 220
- Hospital Provincial Zonal de BB Dr. Penna  
DS: 77

# Complicaciones de las diarreas sanguinolentas a gérmenes comunes

- Deshidratación, acidosis metabólica, shock
- Síndrome Urémico Hemolítico
- Artritis reactiva
- Bacteriemia
- Adenitis mesentérica
- Osteomielitis
- Convulsiones

# Criterio de inclusión y de exclusión

- niños menores de 3 meses o mayores de 6 años
- niños con diarrea de más de 7 días de evolución
- diarrea sobre agregada a otra patología gastrointestinal de base
- inmunocomprometidos: HIV+ y pacientes tratados con inmunosupresores
- pacientes o convivientes que presenten antecedentes personales de inmunopatías
- pacientes con cardiopatías que predispongan a tener endocarditis bacteriana
- pacientes desnutridos graves
- pacientes que requieran internación
- pacientes con diarrea que estén recibiendo tratamiento con antibióticos
- pacientes con sepsis
- pacientes con tratamiento antimicótico en curso
- pacientes con enfermedad renal previa
- pacientes con alimentación parenteral

# Material

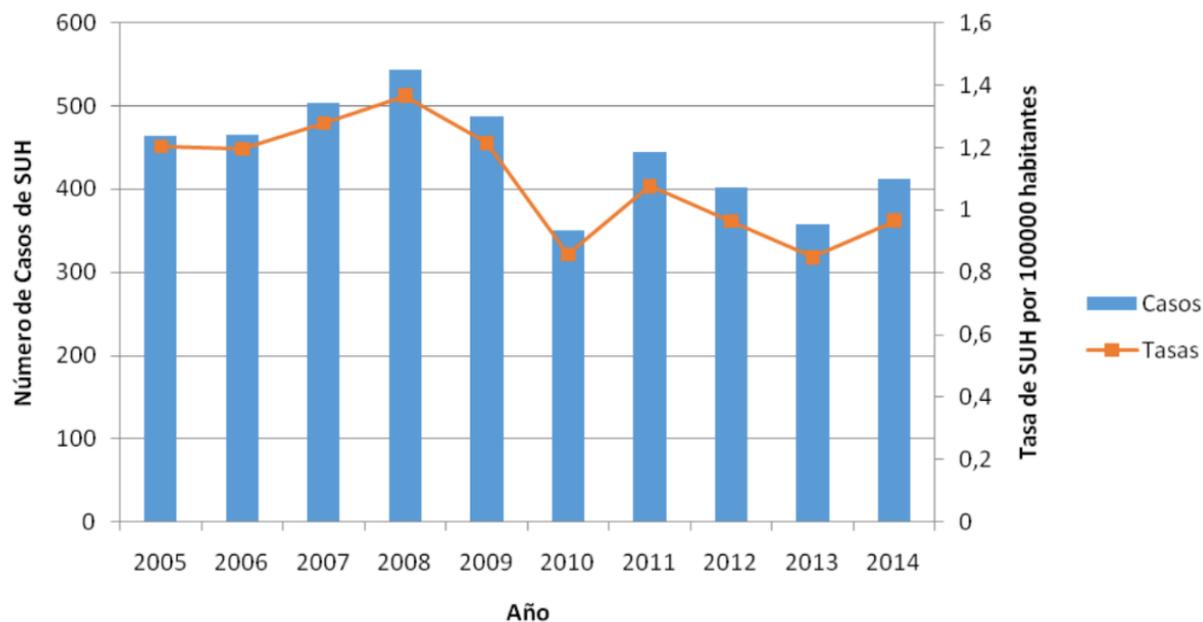
- Grupo control: niños < 6 años con DS: dieta indicada según norma + placebo
- Grupo de estudio: niños < 6 años con DS : dieta indicada según norma + probiótico

# Costos totales acumulados (directos e indirectos) 2004-2014

<b>Año</b>	<b>Nº pac.</b>	<b>Costos/ pac./año</b>	<b>Costos totales</b>
<b>2014</b>	<b>4470</b>	<b>347.019</b>	<b>1.090.702</b>

# Casos de SUH por año en Argentina

## Ministerio de Salud



Fuente: SNVS C2-SIVILA-UCSUH.

**NO HAY NONGUNA TENDENCIA A DISMINUIR LA INCIDENCIA**

# Diarrea sanguinolenta:

- 70% de los casos son causados por alimentos contaminados (OMS, 1997):

*E.coli,*

Salmonella,

Shigella

Campylobacter

Rotavirus. Adenovirus

**Las medidas de prevención del SUH  
previenen mas de 250 ETA**

# Acciones del *S. boulardii*

- Acción luminal
  - a) actividad antimicrobiana
  - b) actividad antitoxina
  - c) interacción con la microbiota normal
- Acción trófica sobre la mucosa intestinal
- Regulación de la respuesta inmune:  
activación inmunitaria y antiinflamatoria

# Evolución y pronóstico

- ✓ 95% se recuperan en la etapa aguda
- ✓ Mortalidad: <5%
- ✓ 62% recuperación completa
- ✓ 18% función renal normal con proteinuria y/o HTA
- ✓ 16% IRC con proteinuria y/o HTA
- ✓ 3% IRCT

Costos totales directos e indirectos por paciente/año (en pesos), actualizado (a valor dólar) a Mayo 2016

	<i><b>Directos</b></i>	<i><b>Indirectos</b></i>	<i><b>Totales</b></i>
■ Etapa aguda	<b>68.591</b>	<b>131.963</b>	<b>205.961</b>
■ Etapa crónica	<b>653.538</b>	<b>198.930</b>	<b>834.468</b>
■ <b>TOTALES</b>	<b>734.131</b>	<b>498.163</b>	<b>1.202.296</b>
■ Caletti y col. Medicina, “Programa Vigia” MSN 2003			

# DISEÑO EXPERIMENTAL: Diarrea sanguinolenta

(tratamiento habitual)

+ PLACEBO  
GRUPO CONTROL

(tratamiento habitual + indicación de probiótico:

GRUPO DE ESTUDIO

Cultivo negativo

Seguimiento

Presencial: día  
Teléfono: días  
7 y 14

Cultivo positivo

Seguimiento

Presencial: días 2 y 7  
Teléfono: día 14

Cultivo negativo

Seguimiento

Presencial: día 2  
Teléfono: días  
7 y 14

Cultivo positivo

Seguimiento

Pres: días 2 y 7  
Tel: día 14

# Método

- Cultivo de materia fecal y detección de verotoxina (PCR, Elisa, inmunocromatografía) para búsqueda de *E. coli* (EHEC) enterohemorrágica O157:H7 y no O157:H7; Shigella, Salmonella, Campylobacter, Rotavirus, Adenovirus y PCR (\*) y/o Elisa (\*\*) para búsqueda de verotoxinas y otros agentes etiológicos\*.

## Serotipos y factores de virulencia

- Confirmación Anlis-Malbrán
- Notificación MNS