

A comparative analysis of response to ORS (oral rehydration solution) vs. ORS + gelatin tannate in two cohorts of pediatric patients with acute diarrhea

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

Departments of Gastroenterology, and ¹Urgencias. Hospital Torrecárdenas. Almería, Spain. ²General Practice and Pediatric's Illnesses. Clinic Prescribes. ³Medical Center. Roquetas de Mar. Almería, Spain

ABSTRACT

Aim: the study aims to observe the response to treatment with ORS only or ORS + gelatin tannate in two cohorts of pediatric patients with acute diarrhea, with the primary efficacy endpoint being the number of stools at 12 hours from baseline.

Methods: children aged 3 months to 12 years were included in the study. Only children with acute diarrhea, more than 3 liquid stools, and duration inferior to 72 h were included. Number of stools was recorded as absolute number, categorized as ≤ 3 and ≥ 4 stools over 12 hours, and as a stool decrease index (SDI). Other clinical variables were recorded, including weight, fever, vomiting, stool characteristics, and signs of peritonitis/sepsis.

Results: baseline characteristics for the two populations included a mean age of 2.3 years in the ORS group and 2.6 years in the ORS + gelatin tannate group. Children younger than 2 years represented 59.8 and 54.3% in the ORS and ORS + gelatin tannate groups, respectively. Clinical variables such as vomiting, dehydration, weight, and stool decrease index were used to compare the two groups. We found a statistical significant difference between the two groups ($p < 0.0001$) -- SDI for the ORS group was -0.1894; for the ORS + gelatin tannate group was -0.6023.

Conclusions: we observed a significant decrease in the number of stools and an improvement in the consistency of stools in the ORS + gelatin tannate group. Other clinical variables such as vomiting, dehydration, weight, bloody stools, and peritonitis/sepsis signs showed no statistical differences between the two groups, but did show a general trend toward improvement. The Stool Decrease Index (SDI) showed a 18% decrease in the number of stools for the ORS group and 60% for the ORS + gelatin tannate group. The use of ORS + gelatin tannate was associated with a greater decrease in SDI. Gelatin tannate decreased the number of stools at twelve hours in children.

Key words: Acute diarrhea. Gelatin tannate. Tannic acids. Intestinal infection.

Esteban Carretero J, Durbán Reguera F, López-Argüeta Álvarez S, López Montes J. A comparative analysis of response to ORS (oral rehydration solution) vs. ORS + gelatin tannate in two cohorts of pediatric patients with acute diarrhea. *Rev Esp Enferm Dig* 2009; 101: 41-49.

INTRODUCTION

In the 1980s the annual global mortality rate as a result of acute diarrhea was estimated at 4.6 million people. Since the introduction of oral rehydration therapies it has fallen to 2.5 million people, although this figure continues to be an estimate. In any event, mortality figures are still very high.

It is estimated that acute diarrhea is the third cause of death (15%) in children under the age of 5 living in developing countries, after perinatal death (23%) and acute respiratory infection (18%) (1).

Intestinal infection is by far the most common cause of acute diarrhea. There are two well-defined risk factors which stand out from the rest, living in the world's most depressed regions (Indian sub-continent, Africa, and Latin America) and pediatric age, particularly newborn babies and toddlers. Other risk factors such as immune suppression, travel, and intake of acid secretion inhibitors and antibiotics play a less significant role (2).

In acute infectious diarrhea the stimulation of intestinal secretion is induced in most cases by enterotoxins binding to receptors in the apical pole of the enterocyte and in other cells such as enterochromaffin cells. A "second messenger" intracellular cascade is activated (espe-

The study was conducted according to the principles of the Declaration of Helsinki.

Received: 01-04-08.

Accepted: 09-12-08.

Correspondence: Juan Esteban Carretero. Hospital Torrecárdenas. Paraje de Torrecárdenas, s/n. 04009 Almería, Spain. e-mail: jcestebanc@saludalia.com

cially in the case of the *V. cholerae* toxin) of substance P, VIP and 5 HT receptors, causing changes in the intracellular concentration of cAMP, which opens Cl channels, leading to a net flow of chlorine into the intestine. Sodium attempts to maintain electroneutrality, and there is a secondary passive movement of water to maintain isotonicity. Multiple substances have been sought to antagonize the pro-secretory effects of these substances (3).

According to the WHO, the recommended treatment for acute diarrhea consists of oral rehydration. Only in certain, very specific situations can some antibiotics, motility inhibitors such as loperamide, or substances which decrease water and electrolyte secretion such as racecadotril be useful. It is well known that the administration of motility-reducing drugs can favor bacterial overgrowth.

Some controlled studies have shown the efficacy of tannins in the treatment of acute diarrhea, with a greater effect than placebo (4), shortening the duration of the disorder with no undesirable effects. This is supported by a high prescription volume of over 350,000 units of Gelatin Tannate.

Gelatin tannate powder (gelatin tannate) is a mixture of tannic acid and gelatine. Tannic acid is a gallic acid and glucose polymer with the capacity to form macromolecular complexes with the proteins to which it binds by means of hydrogen links (astringent property), polysaccharides, alkaloids, and saponins. It is also attributed antibacterial and antioxidant properties.

It has been shown that tannins are capable of inhibiting the *Vibrio cholerae* toxin, thus reducing intracellular cAMP formation by inhibiting ADP ribosylation, hence reducing the intestinal secretion of chlorine and water. The cholera toxin (CT) is an oligomeric protein formed by a single A unit and five B sub-units. Its biological action starts when the B unit binds to the GM receptor at the apical membrane of the enterocyte causing a number of changes in the CT molecule which lead to A sub-unit insertion in the cell, which activates adenylyl cyclase and thus induces prostaglandin activation, with Na and water accumulating in the intestine. Tannins are capable of inhibiting ADP ribosyltransferase activity (5), probably by forming macromolecular aggregates with CT, preventing it from binding to GM receptors at the apical portion of the enterocyte and thus inhibiting cAMP synthesis (6).

Tannic acids have several undesirable gastrointestinal effects; they induce digestive symptoms such as nausea and vomiting, and inhibit the absorption of Fe and other metals. The use of tannic derivatives such as albumin tannate and gelatin tannate, which is hydrolyzed to gelatin and tannic acids in the intestine, thus prevent gastric lesions affecting the gastric mucosa from developing due to tannic acid. There are very few studies on the effect of tannins on intestinal motility, but they appear to confirm the absence of an inhibiting effect (7).

The objective of this study is to show the clinical effectiveness and safety of gelatin tannate in the pediatric

population of Spain under regular prescription conditions, and to evaluate its speed of action which, according to some studies, is less than 12 hours.

MATERIAL AND METHODS

We realized an observational study of two cohorts of patients (ORS and ORS + gelatin tannate) with acute diarrhea in medical centers at Almería, Spain. The inclusion criteria were: children aged 3 months to 12 years, patients with a diagnosis of acute diarrhea, three or more liquid stools a day for less than 72 hours. Exclusion criteria included: chronic or toxic diarrhea, use of anti-diarrheics (other than gelatin tannate), and impossibility to follow the patient for more than 12 hours. Antibiotic use was allowed in both groups according to the preferences of the treating physician. The primary study endpoint was the number of stools at two time points: baseline and 12 h later. In addition to number of stools we collected stool characteristics, presence of blood in the stool, vomiting, dehydration, signs of peritonitis and/or sepsis, and weight. Standard socio-demographic variables such as age and sex were collected.

Statistical analysis

An initial quality control check of the database was performed to ensure that data used for the statistical analysis were adequate. The effectiveness of treatment was analyzed as a decrease in the symptoms of diarrhea at 12 hours after treatment onset. In order to achieve this we analyzed the differences between baseline and final values for the collected variables in each group of patients using the McNemar 2-by-2 test for categorical variables and Wilcoxon's test for quantitative variables (when normality conditions were not present). Comparisons between the two groups at baseline and after 12 h used the Chi-square or Fisher's exact test for categorical variables and the t-test or Mann-Whitney U test (when normality conditions were not present) for quantitative variables.

RESULTS

A total of 239 children were included in the study. Twenty-eight patients did not fulfill inclusion criteria and were not included for the analysis. A total of 211 patients were included in the final analysis distributed as follows -- 114 patients in the ORS group and 97 patients in the ORS + gelatin tannate group.

Socio-demographic characteristics

Mean age of the study population was 2.5 years (SD \pm 2.42) with a median of 1.7 years; 54.1% of patients were

male and 42.7% female. Mean age for the ORS group was 2.3 years (SD \pm 2.46), and for the ORS + gelatin tannate group was of 2.6 years (SD \pm 2.39). Children younger than 2 years were 59.8% and 54.3% for the ORS and ORS + gelatin tannate group, respectively. The distribution for sex in the ORS group was even at 50% each, and for the ORS + gelatin tannate was 59% males and 41% females.

Clinical characteristics

The absolute number of stools at baseline for the ORS group was 114 and for the ORS + gelatin tannate group was 93. A mean of 7.26 (SD \pm 2.95) stools for the ORS and a mean of 6.19 (SD \pm 1.76) stools for the ORS + gelatin tannate group were estimated at baseline. The mean number of stools at 12 hours was 5.86 (SD \pm 2.45) for the ORS group and 2.06 (SD \pm 1.04) for the ORS + gelatin tannate group. The differences in the number of stools were statistically significant between groups ($p < 0.0001$). A stool decrease index was created (SDI = Final (12 h) - Baseline stools / Baseline Stools) in order to compare both groups. We found a statistical significant difference between the two groups ($p < 0.0001$), the SDI for the ORS group was 18.9% (SD \pm 20.2) and for the ORS + gelatin tannate group was 60.2% (SD \pm 18.8). We also grouped the number of stools as ≥ 4 and < 4 , and found also statistically significant differences between the two groups at baseline and treatment end ($p 0.037$).

We also found improved stool consistency from baseline to endpoint (12 h) in the two groups, from liquid stools in 90.3% and 97.8% for the ORS and ORS + gelatin tannate groups, respectively, to 71.9 and 28.3% at treatment end for the ORS and ORS + gelatin tannate groups, respectively.

The presence of vomiting at baseline was 78.1% for the ORS and 72.6% for the ORS + gelatin tannate group; at 12 h vomiting was present in 41.6% of the ORS and 35% of the ORS + gelatin tannate groups. No statistical significant differences were observed between the two groups. As per dehydration we observed 9.7% dehydration in the ORS group and 12% in the ORS + gelatin tannate group at baseline; at endpoint 0.9% dehydration was observed in the ORS group and 4.5% in the ORS + gelatin tannate groups; again no statistically significant differences were observed.

Bloody diarrhea was found in only 2.7 and 8.4% of patients at baseline for the ORS and ORS + gelatin tannate groups, respectively. The ORS group maintained the same values while the ORS + gelatin tannate group showed a decrease to 3.3%; no statistically significant differences were found between treatment groups. As for weight and peritonitis/sepsis signs we did not find any statistically significant difference between groups. Fever showed a statistically significant difference ($p < 0.0001$) between the two groups at endpoint; however, we observed a decrease in temperature values for the two study groups from 37.81 °C

to 36.98 °C in the ORS group and 37.7 °C to 36.6 °C in the ORS + gelatin tannate group (Figs. 1 and 2).

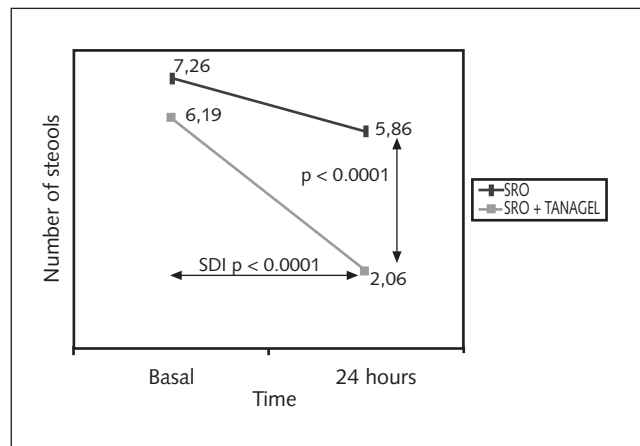


Fig. 1. Number of stools between the groups at baseline and final (12 h).
Número de deposiciones en los dos grupos al inicio y al final (12 h).

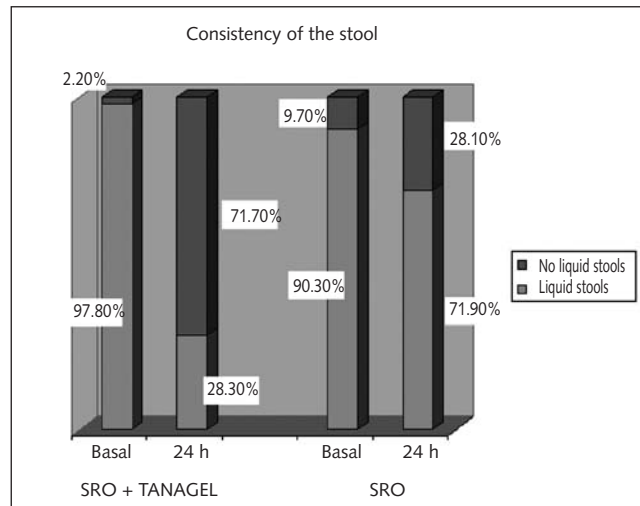


Fig. 2. Consistency of the stool.
Consistencia de la deposición.

DISCUSSION

Death from diarrhea and dehydration is the second cause of death in the pediatric population after pneumonia. Oral rehydration salts (ORS) with low glucose and salt concentrations allow effective management for pediatric diarrhea, drastically reducing the number of child deaths in developing countries.

The objective of this study was to study the efficacy of treatment with ORS + gelatin tannate versus ORS alone, measured as diarrheic bowel movements ceasing at 12, 24 and 48 hours after treatment onset in a pediatric popu-

lation. Data show the efficacy and safety of gelatin tannate in combination with ORS in the treatment of acute diarrhea in children aged 3 months to 12 years.

Two hundred and eleven children with acute diarrhea for less than 72 hours and more than three diarrheic bowel movements a day met the inclusion criteria and were included in the study.

Children were assigned randomly to one of the two study groups (ORS, $n = 114$, or ORS + gelatin tannate $n = 97$). The statistical analysis of baseline socio-demographic characteristics shows that the two groups were comparable. Unfortunately, there is a baseline difference in the primary study endpoint, the number of bowel movements; the group treated with ORS + gelatin tannate started with a smaller number of bowel movements before treatment ($p < 0.05$). However, to determine the efficacy of the ORS + gelatin tannate therapy a bowel movement reduction index was created (reduction in number of bowel movements = [final bowel movements - initial bowel movements] / initial bowel movements), with a statistically significant difference in mean reduction ($p < 0.0001$). Twelve hours after starting anti-diarrheic treatment the reduction in the number of bowel movements was 18% for the ORS group and 60% for the ORS + gelatin tannate group.

In both groups there was an improvement in stool consistency, from liquid in the beginning to soft/hard at 12 hours after treatment onset. Although this improvement was greater in the ORS + gelatin tannate group, the difference was not statistically significant.

There was a reduction from initial to final body temperature in both groups of patients, related to the resolution of diarrheic symptoms. No significant differences were found between groups at the start and end of treatment with regard to the other endpoints: presence of bloody diarrhea, patient weight, peritonitis, sepsis, presence of vomiting, or dehydration.

The initial treatment of acute diarrhea is based on several alternatives with differing degrees of evidence: ORS, empirical antibiotic treatment, use of intestinal motility inhibitors such as loperamide, or use of substances that reduce water and electrolyte secretion such as racecadotril (8).

Gelatin tannate is a mixture of tannic acid and gelatin with antidiarrheic effect. Gelatin tannate is also attributed antibacterial and antioxidant properties, representing an advantage as the use of conventional antibiotics in empirical therapy can contribute to the development of resistance and dysbacteriosis (9). Furthermore, unlike other antidiarrheic agents such as loperamide, it has no effects on the central nervous system, thus enabling its safe use in children under two, and has no undesirable effects such as reactive constipation (10). No gelatin tannate-related undesirable effects were recorded during treatment, and the product's tolerance was excellent.

The efficacy and safety of a similar product in the treatment of acute diarrhea in pediatric patients were

studied by Loeb et al. (11). The patients receiving the product containing tannate had a normalization of bowel movements, body temperature, and weight, and ceased to vomit much faster than those receiving placebo.

The results of this study are consistent with many other published clinical studies showing the efficacy and good safety profile of gelatin tannate.

Plein and colleagues studied the effect of tannate on diarrhea in patients with Crohn's disease (12). The results obtained demonstrated that there was a significant reduction in bowel movement frequency at the end of treatment.

Another clinical experience was reported by Ziegenhagen and colleagues, who showed the better efficacy and safety profile of tannin salts *versus* activated charcoal (13). Moreover, in the group receiving tannin salts, the frequency of abdominal pain was lower than in the activated charcoal group (50 *versus* 82%).

Bellknap and colleagues conducted a study on the efficacy of gelatin in the prevention of diarrhea in hospitalized patients starting to receive enteral feeding by tube (14). Patients receiving gelatin showed a significantly smaller number of liquid bowel movements and more movements with normal stool than the group not receiving the gelatin product.

The main limitation of this study is the lack of control in the distribution of variables among the two groups. The experience, however, was positive, showing that the addition of gelatin tannate to treatment with ORS can reduce the duration of antidiarrheic treatment, and providing sufficient data to consider the combination of ORS + gelatin tannate in the treatment of acute diarrhea in the pediatric population.

The treatment of acute diarrhea with ORS + gelatin tannate meets Edelman's (15) criteria for an ideal antidiarrheic treatment as it is effective, has a rapid onset of action, and has no undesirable effects. Furthermore, adding gelatin tannate to conventional treatment with ORS represents an affordable direct cost increase, although such costs could be reduced as this treatment enables a reduction in the quantity of ORS.

REFERENCES

1. Thapar N, Sanderson IR. Diarrhoea in children: an interface between developing and Developed countries. *The Lancet* 2004; 363: 641-54.
2. Farthing MJG, Casburn-Jones A, Banks M.R. Getting control of intestinal secretion; Thoughts for 2003. *Dig Liver Dis* 2003; 35: 378-85.
3. Farthing MJG. Novel Targets for the control of secretory diarrhoea. *Gut* 2002; 50 (Supl. III): 15-8.
4. 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.
5. Hiroshi Oi, Matssuura D, Miyake M, Ueno M, Tajkai I, Yamamoto T, et al. Identification in traditional Herbal medications and confirmation by síntesis of factor that inhibit cholera Toxic-induced fluid accumulations. *PNAS* 2002; 99: 3042-5.
6. Morinaga N, Iwamaru Y, Yahiro K, Tagashira M, Moss J, Noda M. Differential activities of Plant Polyphenols of the binding and internalizations of Cholera Toxin in Vero Cells. *J Biol Chem* 2005; 280: 23303-9.

- 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.