



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRIA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS,
ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

**EVALUACIÓN ECONÓMICA SOBRE EL USO DE *Lactobacillus rhamnosus* GG EN
PACIENTES PEDIÁTRICOS CON SÍNDROME DE INTESTINO IRRITABLE**

TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE
DOCTOR EN CIENCIAS MÉDICAS

PRESENTA:
RODRIGO VÁZQUEZ FRIAS

Tutor Principal
D. en C. Juan Garduño Espinosa
Hospital Infantil de México Federico Gómez

Comité Tutor
Dra. Teresa Imelda Fortoul Van Der Goes
Facultad De Medicina, UNAM
Dr. Miguel Angel Villasis Kever
Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS

Ciudad Universitaria, CD. MX.

marzo 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dr. Rodrigo Vázquez Frías

Alumno de doctorado

Dr. Juan Garduño Espinosa

Tutor principal

Dr. Onofre Muñoz Hernández

Responsable de la Entidad Académica

SECCIÓN I. Marco Teórico y Planteamiento del problema	6
I. Marco teórico	6
II. Planteamiento del problema	19
III. Preguntas de investigación	19
IV. Justificación	19
SECCIÓN II. Evaluación Económica	20
1. Población Objetivo	20
2. Metodología	20
2.2 Tipo de evaluación económica	20
2.3 Comparadores	20
2.4 Modelo de Evaluación	20
2.5 Estructura y operaciones del Modelo	21
2.6 Caso Base	22
2.7 Medidas de eficacia	22
2.8 Horizonte temporal	22
2.9 Perspectiva del análisis	23
2.10 Tasa de descuento social	23
2.11 Costos	23
2.12 Análisis Costo-Efectividad	24
2.13 Análisis de Sensibilidad	26
SECCION III. Revisión Sistemática de la Literatura	27
1. Marco teórico	27
2. Objetivos	31
3. Métodos	31
I. Criterios para la valoración de estudios	31
II. Métodos de búsqueda para identificación de estudios	33
III. Captura y análisis de datos	35
4. Análisis de sensibilidad	40
SECCIÓN IV. Panel de expertos	41
SECCIÓN V. Aspectos éticos	42

SECCIÓN VI. Consideraciones de bioseguridad	42
SECCIÓN VII. Resultados	43
Revisión sistemática	43
Panel de expertos	49
Evaluación económica	52
Conclusiones	57
SECCIÓN VIII. Referencias bibliográficas	58
SECCIÓN XI. Anexos	61

Antecedentes: El síndrome de intestino irritable SII es un trastorno funcional cuya etiología no es ampliamente comprendida. El tratamiento convencional es sintomático; existen evidencias de eficacia de los probióticos para su manejo. Es una condición crónica que impacta gravemente en la calidad de vida de los individuos afectados, su familia y la economía.

Pregunta de investigación: ¿El uso de tratamiento convencional + probiótico (LGG) de forma inicial es una alternativa costo-efectiva comparada con el tratamiento convencional en el manejo de pacientes pediátricos con SII?

Justificación: no se cuenta con estudios de evaluación económica al respecto

Hipótesis: La razón de costo-efectividad incremental (RCEI) del probiótico no superará el umbral de CE aceptable para la sociedad mexicana.

Objetivo: Evaluar el perfil de costo-efectividad del probiótico para el tratamiento de los pacientes pediátricos con SII atendidos en una institución pública de salud mexicana.

Diseño del estudio: Evaluación económica completa. Perspectiva de la investigación: tomador de decisiones a nivel hospitalario. Horizonte temporal del estudio de seis meses. Brazos de tratamiento o alternativas: A) tratamiento convencional vs. B) tratamiento convencional + probiótico *Lactobacillus* GG. La medida de efectividad se obtuvo a partir de los datos obtenidos de una revisión sistemática de la literatura. Se realizó un modelo económico en base a un árbol de decisiones, el cual se alimentó con los datos obtenidos de la revisión sistemática, y el patron de uso de recursos de un panel de expertos. Se calculó la razón de costo efectividad promedio y de costo-efectividad incremental para cada alternativa y se realizó un análisis de sensibilidad determinístico univariado.

Resultados: la alternativa B es dominante, es decir, el tratamiento convencional + probiótico fue menos costosa y más efectiva que la del tratamiento convencional por si solo. El análisis de sensibilidad muestra que persiste la dominancia.

Conclusiones: la alternativa de tratamiento convencional + probiótico *Lactobacillus* GG es más efectiva y menos costosa que el tratamiento convencional por sí solo, en el manejo de pacientes pediátricos con SII.

I. MARCO TEÓRICO

El dolor abdominal es una causa frecuente de consulta en pediatría, en la mayoría de los casos éste es ocasionado por algún trastorno funcional. Los trastornos funcionales gastrointestinales funcionales (TFGI) se definen como una combinación variable de síntomas gastrointestinales crónicos o recurrentes que no se explican por anomalías estructurales o bioquímicas. De acuerdo a la clasificación más actualizada de estos TFGI, es decir, los criterios de Roma IV, existe un grupo de desórdenes de dolor abdominal funcional, dentro de los cuales se encuentran la dispepsia funcional, el síndrome de intestino irritable (SII), la migraña abdominal, y el dolor abdominal funcional (DAF) ¹. Anteriormente todos estos estaban insertos bajo un mismo término denominado “dolor abdominal recurrente”, el cual es impreciso como diagnóstico y solo se deberá referirse a éste como síntoma.

El síndrome de intestino irritable (SII) es un trastorno funcional gastrointestinal que se presenta tanto en la población adulta como en la pediátrica. El SII debe incluir todo lo siguiente: 1) dolor abdominal que se presenta por al menos cuatro veces al mes, en los dos meses previos al diagnóstico, asociado con una o más de las siguientes características: a) muestra relación con la defecación, b) cambios en la frecuencia de las evacuaciones, c) cambio en la forma (aparición) de las evacuaciones; 2) En niños con estreñimiento, el dolor no desaparece que la resolución del estreñimiento; 3) después de una apropiada evaluación, los síntomas no pueden ser explicados por alguna otra condición ¹. En cuanto a la forma de presentación clínica, se clasifica de acuerdo al tipo de cambio predominante en las evacuaciones, de tal forma que puede ser predominantemente diarrea (SII-d), predominantemente estreñimiento (SII-e) o patrón mixto (SII-m), o inespecífico (SII-i).

El SII tiene una distribución mundial, con predominio del sexo femenino y es una entidad común en pediatría, siendo causa frecuente de consulta con el gastroenterólogo pediatra. ² En los países de occidente se diagnostica en el 22%-45% de niños entre 4 y 18 años que acuden a clínicas de tercer nivel. ¹ En estudios en escolares han mostrado una frecuencia de alrededor el 5% de los niños ¹. Si bien no predispone a una enfermedad grave, el SII puede tener efectos significativos en el bienestar del paciente. Estudios poblacionales han demostrado que aproximadamente el 8% de los niños experimentan dolor abdominal recurrente funcional y entre 18-61% de estos niños continuarán reportando síntomas de dolor abdominal o SII 5 a 30 años después. ³

ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA

La etiología del SII aún es poco comprendida y se encuentran implicados múltiples mecanismos fisiopatológicos. La etiología y fisiopatología de los TFGI no está completamente comprendida, pero encuentra una explicación plausible en el modelo biopsicosocial de los TFGI, el cual se basa en una compleja interacción de factores genéticos, factores ambientales, fisiológicos y psicosociales y su influencia sobre los síntomas y el padecimiento

Existen diversos datos que apoyan el papel de un proceso inflamatorio subyacente en el intestino, como se demuestra por la presencia de células inflamatorias infiltrando la mucosa intestinal y algunos plexos mientéricos. La inflamación de bajo grado a nivel intestinal se postula como uno de los mecanismos principalmente implicado.^{5,6} La mucosa del intestino normal se encuentra de forma crónica en un ambiente de estímulos tanto proinflamatorios como antiinflamatorios, balance que se mantiene entre la microbiota intestinal y el sistema inmune del hospedero. Un desbalance entre estos puede llevar a un estado de inflamación y es probable que el desequilibrio en la microbiota intestinal, las infecciones, la alteración en la reabsorción de ácidos biliares y los antígenos alimentarios pudieran contribuir a esta alteración.^{4,7} Cuando se compara la microbiota intestinal de los pacientes con SII con controles sanos, se observa una reducción en *Lactobacilli* y *Bifidobacteria* y mayores concentraciones de especies como *Enterobacteriaceae*, coliformes y bacteroides y aparentemente difieren si es SII-d o SII-c.⁸

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas del SII forman parte de los criterios de Roma IV y varían entre los diferentes individuos afectados e incluyen dolor o malestar abdominal, frecuencia anormal de evacuaciones (4 o más evacuaciones por día y 2 o menos evacuaciones por semana), forma anormal de las evacuaciones (duras o acuosas/pastosas), pasaje anormal de las evacuaciones (estreñimiento, urgencia o sensación de evacuación incompleta) moco en las evacuaciones, síntomas gaseosos (flatulencias, percepción de retención de gas y distensión abdominal).¹

El dolor abdominal es el síntoma cardinal del SII. Habitualmente es un dolor circunscrito a nivel periumbilical (mesogastrio), aunque también puede ser difuso o generalizado, el cual suele modificarse con las evacuaciones, ya sean por cambios en la frecuencia o características de éstas, manifestándose entonces con diarrea o constipación; rara vez el dolor despierta al paciente por las noches. Aunque estas características no necesariamente ayudan a distinguir entre lo funcional y causas orgánicas, es un punto de partida para establecer una etiología potencial.

También se pueden presentar síntomas no colónicos asociados como son dispepsia, cefalea, dolor dorsolumbar, insomnio, fatiga, poliaquiuria, urgencia urinaria y dispareunia, aunque estos últimos son más frecuentemente referidos en la población adulta.

A la exploración física el paciente debe estar eutrófico, siempre y cuando tenga una ingesta calórica adecuada, y como único hallazgo podría encontrarse dolor a la palpación profunda en mesogastrio o ser generalizado, el resto de la exploración abdominal es normal.

Si bien es cierto que los criterios de Roma III aún no presentan una utilidad diagnóstica del 100%, representan un buen acercamiento para establecer el diagnóstico de DAF.

Las señales de advertencia no son síntomas de alarma validados, pero pueden ser clínicamente útiles para ayudar a dirigir pruebas diagnósticas específicas para otras causas de dolor abdominal.

DIAGNÓSTICO

Se puede hacer diagnóstico de SII en todo niño que cumpla con los criterios de Roma IV para SII en presencia de un examen físico normal y una curva de crecimiento con ausencia de signos de advertencia, los cuales se enlistan en el cuadro 1.⁹

El SII no requiere de pruebas diagnósticas. En ausencia de señales de advertencia, estudios de diagnóstico extensos usualmente no están justificados, no sólo porque no están justificados clínicamente, sino también porque son caros y tienden a deteriorar la relación médico-paciente-familia y la alianza terapéutica, ya que se puede enviar un mensaje erróneo para el paciente o el padre de que el médico no está seguro del diagnóstico positivo de SII.¹

En caso de tener alguno de los antecedentes o signos o síntomas de alarma se deberá de realizar los estudios pertinentes para cada entidad sospechada con el objetivo de descartar otra patología orgánica.

Cuadro 1. Signos de advertencia en Trastornos Funcionales Gastrointestinales

- Dolor persistente en cuadrante superior o inferior derecho
- Dolor que lo despierta de su sueño
- Vómito persistente

- Sangrado gastrointestinal
- Diarrea nocturna
- AHF de enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad celíaca o úlcera péptica.
- Disfagia
- Artritis
- Enfermedad perirrectal
- Lesiones orales
- Erupciones en la piel
- Pérdida de peso involuntaria
- Desaceleración del crecimiento lineal
- Retraso en la pubertad
- Fiebre inexplicable

Tratamiento

No hay tratamiento curativo hasta el momento para este trastorno, por lo que las medidas hasta ahora utilizadas son de soporte, que van encaminadas hacia la mejoría de los síntomas, pero con resultados controversiales.¹⁰

El tratamiento habitual o convencional de estos pacientes incluye: 1) Reafirmar la veracidad del diagnóstico de SII como un tipo de trastorno funcional en el cual el paciente no está en peligro de muerte o de patología digestiva alguna, ni ningún riesgo superior a la población general; 2) Explicar la naturaleza benigna de su padecimiento así como la cronicidad de su evolución con eventos de exacerbaciones intermitentes sin patrón específico; 3) alentar que el paciente continúe con sus actividades diarias de forma normal, sin que el malestar abdominal sea el motivo o pretexto por el cual deje de realizar sus actividades o bien obtener ganancias secundarias (no hacer la tarea o actividades que el niño no quiere hacer, etc.)

Se ha utilizado tratamiento sintomático para mejor los síntomas de constipación o diarrea asociada, cuando éstos impactan la calidad de vida del paciente. El uso de terapia farmacológica ha sido principalmente empleada y valorada en la población adulta, con resultados controversiales y poco prometedores; debido a la escasa evidencia en la población pediátrica el uso de fármacos en el SII no es práctica habitual en su manejo.

A continuación mencionamos las principales intervenciones terapéuticas en el SII:

- a. **Placebo.** La respuesta a placebo dentro los diferentes estudios en pacientes, principalmente adultos, con SII es alto, con un índice que oscila entre 16-67%, con una promedio de alrededor del 40%.¹¹
- b. **Fibra.** Se han intentado medidas dietéticas como el uso de suplementos de fibra o dietas libres de lactosa sin resultados contundentes que permitan recomendar su uso en pacientes pediátricos.¹²
- c. **Fármacos.** Debido a que múltiples mecanismos se encuentran involucrados en la fisiopatología del SII, existen diferentes blancos farmacológicos potenciales para su manejo.³⁰ Muchos de los fármacos sólo han sido probados en adultos y algunos se encuentran actualmente en fase de experimentación en modelos animales. Un estudio en pacientes pediátricos con dolor abdominal recurrente y SII mostró mejoría de la sintomatología con el uso de cápsulas de aceite de menta cuando se comparó con placebo (OR 3.33; IC95% 0.93-12.1).¹³ El uso de antiespasmódicos es muy frecuente en este grupo de pacientes; en un meta-análisis reciente, se muestra que la hyoscina es efectiva en pacientes con SII, pero sólo se ha estudiado en pacientes adultos, por lo que no se puede, por el momento, hacer alguna recomendación para la población pediátrica.¹⁴ De forma empírica se ha dado tratamiento sintomático de la constipación con laxantes osmóticos en pacientes con SII-c, sin embargo no existen ensayos clínicos controlados valorando la eficacia de lactulosa, polietilenglicol o leche de magnesia en el SII.⁴
- d. **Tratamiento psicológico** La eficacia de los tratamientos psicológicos, hipnoterapia y la terapia cognitivo-conductual, constatan la participación del componente psicológico en la fisiopatología del SII. Revisiones sistemáticas en adultos muestran la eficacia de estos tratamientos en el alivio de la hipersensibilidad rectal y dolor abdominal pacientes adultos con SII. Existe evidencia sobre la eficacia de este tipo de tratamientos en la población pediátrica.¹⁵ Un ensayo clínico controlado reciente demuestra la efectividad superior de la hipnoterapia cuando se comparó con el tratamiento médico convencional (incremento de fibra, adecuación de dieta e información sobre el trastorno) en escolares y adolescentes.¹⁶
- e. **Terapia alternativa:** aún es débil la evidencia que se tiene en la mayoría de estas modalidades de medicina en niños con desórdenes gastrointestinales, por lo que se requiere mayor investigación en este campo y por el momento no existe recomendación de su uso en la población pediátrica.¹⁷
- f. **Probióticos.** En el siguiente apartado ahondamos en esta modalidad terapéutica

Los probióticos son microorganismos vivos que, cuando son suministrados en cantidades adecuadas, promueven beneficios en la salud del organismo huésped. Pueden administrarse como un suplemento oral o en un alimento, el cual debe contener un número suficiente de microorganismos viables que alteren la microbiota del hospedero, confiriéndole dicho potencial efecto benéfico en su salud. Aparentemente los probióticos parecen ser seguros en lactantes y niños sanos, inclusive en pretérminos. Su utilidad ha sido manifiesta en varias entidades, tales como la prevención y tratamiento de la diarrea aguda y diarrea asociada a antibióticos, en la prevención de enfermedades atópicas, así como algunos trastornos funcionales gastrointestinales del tipo del cólico infantil y del SII. ¹⁸⁻¹⁹

Los mecanismos de acción de los probióticos incluyen normalización de la microbiota, favoreciendo el crecimiento de biota benéfica, reducción de la permeabilidad intestinal, reducción de la translocación bacteriana, protección de colonización por patógenos al inducir la producción de moco (mucina), inducir la secreción de IgA y competir por sitios de unión, además de tener efectos inmunomoduladores como por ejemplo regular la síntesis de citocinas. ¹⁸⁻¹⁹

Probióticos en SII

Los estudios sobre el uso de probióticos para el tratamiento del SII han mostrado buenos resultados; sin embargo, éstos no son contundentes, lo cual puede deberse a una gran variedad de factores: tamaño de muestra pequeño, variabilidad en el diseño del estudio, heterogeneidad en las cepas de probióticos utilizadas, dosis y duración del tratamiento, características de los pacientes así como la diversidad en la variable final de evaluación (outcome). Se realizó un meta-análisis para valorar la utilidad de los probióticos en el manejo del SII, en el cual se incluyeron 20 ensayos clínicos aleatorizados, tanto en pacientes pediátricos como en adultos, que evaluaron eficacia en un total de 1404 pacientes (adultos y pediátricos) con SII (ver cuadro 2).²⁰

En resumen, se encontró que el uso de probióticos está asociado con mejoría de los síntomas globales del SII comparado con placebo (RR total de 0.77; IC95% 0.62-0.94; NNT: 7.3) y con menor riesgo de dolor abdominal (RR total de 0.78; IC95% 0.69-0.88 NNT: 8.9).

Este metaanálisis, por la fecha en que fue hecho, solo incluyó dos ensayos clínicos controlados aleatorizados y doble ciego que examinan la utilidad de los probióticos, específicamente *Lactobacillus rhamnosus* GG, para el manejo de SII en pacientes pediátricos, observando solo una mejoría en la percepción de la distensión abdominal, y reducción de la frecuencia del dolor,

pero sin poder establecer una recomendación de su uso hasta que se tenga mayor evidencia de su efectividad.^{2,20,21}

Cuadro 2. Estudios que evalúan el uso de probióticos en el manejo de SII.

#	Autor	Probiótico utilizado	Tipo de Control/ Placebo	Número de sujetos aleatorizados	Número analizado	Dosis (UFC/d)	Duración del Tratamiento (semanas)	% attrition
1	Maupas	<i>Saccharomyces cerevisiae boulardii Iyo</i>	Cápsulas	34	34	9 x 10 ⁹	4	0
2	Gade	<i>Streptococcus faecium</i> 40371	Tabletas	58	54	1 x 10 ¹²	4	7
3	Halpern	<i>L. acidophilus</i> "Lacteol Fort ®"	Cápsulas	29	18	2 x 10 ¹⁰	6	38
4	Nobaek	<i>L. plantarum</i> DSM9843	Bebida RH	60	52	5 x 10 ⁷	4	13
5	O'Sullivan	<i>L. rhamnosus</i> GG	Tabletas	24	19	1 x 10 ¹⁰	8	21
6	Niedzielin	<i>L. plantarum</i> 299v, "ProViva"	Bebida	40	40	2 x 10 ¹⁰	4	0
7	Kim	VSL#3	Polvo	25	25	9 x 10 ¹¹	8	4
8	Bausserman	<i>L. rhamnosus</i> GG	Cápsulas	58	50	2 x 10 ¹⁰	6	22
9	Bittner	Prescript-assist® 29	Cápsulas	27	25	2.6 x 10 ⁸	2	7
10	Kajander	<i>L. rhamnosus</i> GG + <i>L. rhamnosus</i> Lc705 + <i>B. breve</i> Bb99 + <i>P. freudenreichii</i>	Cápsulas	103	81	8-9 x 10 ⁹	24	21
11	Kim	VSL#3 yogurt	Yogurt	48	48	8 x 10 ⁹	4	0
12	Niv	<i>L. reuteri</i> 55730	Cápsulas	54	39	2 x 10 ⁸	24	28
13	O'Mahony	<i>L. salivarius</i> UCC4331	Bebida	54	51	1 x 10 ¹⁰	8	16
13	O'Mahony	<i>B. infantis</i> 35624	Bebida	53	49	1 x 10 ¹⁰	8	16
14	Kim	<i>Bacillus subtilis</i> + <i>S. faecalis</i>	Cápsulas	40	34	3 x 10 ¹⁰	4	15
15	Simren	<i>L. plantarum</i> 299v	Bebida RH	66	58	2 x 10 ⁹	6	12
16	Whorwell	<i>B. infantis</i> 35624 en 3 dosis	Cápsulas	362	292	1 x 10 ⁶ 1 x 10 ⁸ 1 x 10 ¹⁰	4	19
17	Enck	<i>E. coli</i> + <i>S. faecalis</i>	Bebida	297	264	4.5 x 10 ²	8	11
18	Gawronska	<i>L. rhamnosus</i> GG	Cápsulas	37	37	6 x 10 ⁹	4	0
19	Marteau	<i>B. longum</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>Lactococcus lactis</i> , <i>S. thermophilus</i>	Cápsulas	106	100	1 x 10 ¹⁰	4	6
20	Simren	<i>L. paracasei</i> , <i>L. acidophilus</i> <i>B. lactis</i> en yogurt	Leche	74	67	2 x 10 ¹⁰	8	9

En un estudio reciente, que no formó parte del estudio del metaanálisis antes referido, también se evaluó la utilidad del *Lactobacillus* GG.²² Fue un ensayo clínico controlado, doble ciego en el cual participaron 141 niños con dolor abdominal crónico con una edad media de 6.5±2.1 años, de los cuales 80 pacientes tuvieron diagnóstico de SII y el resto con dolor abdominal funcional. Fueron aleatorizados a recibir placebo o *Lactobacillus* GG 3 x 10⁹ UFC dos veces al día por un lapso de 8 semanas y un seguimiento de 8 semanas posterior al final del tiempo de administración del probiótico o placebo. El objetivo primario fue el cambio en la gravedad del dolor abdominal evaluado a través de la combinación de la escala análoga visual VAS (visual analogue scale; por sus siglas en inglés) y la escala facial de dolor FPS (facial pain score; por sus siglas en inglés). Los resultados secundarios fueron un decremento de al menos el 50% en el número de episodios e intensidad de dolor. No hubo diferencias en las características basales de los grupos

aleatorizados a recibir el probiótico o el placebo en el grupo de los pacientes con diagnóstico de SII presentando intensidad de los episodios de dolor en el grupo de probiótico de 4.4 ± 2.1 y el grupo placebo 4.6 ± 2.8 ($P=NS$). Al final de las 8 semanas de tratamiento hubo una mejoría de la intensidad de los episodios de dolor en ambos grupos, pero mostrando una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de probiótico de 2.5 ± 1.2 y en el grupo placebo 3.6 ± 2.2 ($P=0.01$). También se demostró una menor frecuencia en el número de episodios de dolor abdominal por semana presentando 1.6 ± 0.8 el grupo de probiótico versus 3.2 ± 1.9 en el grupo placebo ($P=0.001$). El efecto persistió a las 8 semanas de haber suspendido el probiótico tanto en intensidad de dolor (1.8 ± 0.3 vs. 3.3 ± 1.5 , $P=0.001$) y en número de episodios de dolor abdominal por semana (0.9 ± 0.2 vs. 1.6 ± 0.9 , $P=0.001$).

Un metaanálisis reciente, que agrupa a los tres ensayos clínicos que evalúan al *Lactobacillus* GG para el manejo del SII en pacientes pediátricos (n: 167) establecen que el uso del probiótico está asociado con un mayor índice de respondedores (definidos como no dolor o decremento de la intensidad de dolor), con un RR 1.70 (IC95%: 1.27-2.27) y NNT 4 (IC95%: 3-8).²³

En otro estudio, se evaluó la utilidad de un compuesto de probióticos denominado VSL#3, que consiste en la concentración de 450,000 millones de bacterias ácidas lácticas que comprenden 8 cepas: *Bifidobacterium breve*, *B longoum*, *B infantis*, *Lactobacillus acidophilus*, *L plantarum*, *L casei*, *L bulgaris* y *Streptococcus thermophilus*. Fue un ensayo clínico controlado, doble ciego, cruzado, en el cual participaron 59 pacientes quienes fueron aleatorizados a recibir el probiótico o el placebo por un periodo de 6 semanas, se dieron dos semanas de “lavado” y posteriormente recibieron el tratamiento complementario por otras seis semanas. El objetivo primario fue el alivio global subjetivo de los síntomas; se encontró que VSL#3 es superior que el placebo en cuanto al alivio global subjetivo de los síntomas ($P<0.05$), así como también fue superior en cuanto al dolor/malestar abdominal ($P<0.05$), distensión abdominal ($P<0.05$), sin encontrar diferencia en la apariencia de las evacuaciones ($P=0.06$).²⁴

Cuadro 3. Comparación de estudios en los que se ha evaluado el uso de probióticos en pacientes pediátricos con SII.

	Bausserman	Gawronska	Guandalini	Francavilla	Kianifar	Bastürk
Año	2005	2006	2009	2010	2015	2016
Tipo de estudio	ECCDC	ECCDC	ECCDC Cruzado	ECCDC	ECC	ECCDC
¿Comparador Placebo?	Si	Si	Si	Si	Si Inulina	No
Tipo de probiótico	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	VSL#3	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	<i>Bifidobacterium lactis</i> Vs <i>B lactis + inulina</i> Vs <i>Inulina</i>
Concentración	1 x 10 ^{e10}	3 x 10 ⁹	4.5 x 10 ¹¹	3 x 10 ⁹	1 x 10 ¹⁰	5 x 10 ⁹
Duración probiótico (Semanas)	6	4	6-2 y 6-2	8	4	4
Seguimiento después de terminada dosis (Semanas)	5.7 ± 1.2 (3-8)	0	6-2-6-2	8	0	0
Número de pacientes	50	104	59	80	52	71
Edad de pacientes	6a - 20a	6a - 16a	5a - 18a	6.5+2.1	4-18	4-16
N de probiótico	25	52	59	42	26	24-24-23
N de placebo	25	52	59	38	26	0
RESULTADOS						
Mejoría Dolor abdominal	P = 0.774	BR = 6.3	p < 0.05			NA
Disminución en Intensidad dolor abdominal				0.01	P < 0.00	NA
Disminución en número de episodios de dolor abdominal				0.001		NA
Distensión abdominal	P = 0.022		P < 0.001			NA
Mejoría global en síntomas (indicado por los padres)			P < 0.001			NA
Mejoría en características de evacuaciones			P < 0.001		P = 0.01	NA

También se ha evaluado *Lactobacillus reuteri*, para el manejo de SII. Consistió en un ensayo clínico controlado, doble ciego, en pacientes adultos con SII, en el cual se aleatorizaron 54 pacientes a recibir placebo o *L. reuteri* a una dosis de 2 x 10⁸ UFC/día durante 6 meses. Ambos

grupos presentaron mejoría de la sintomatología sin diferencia entre ambos grupos en la mejoría del score de gravedad ni en la calidad de vida, lo cual refleja el efecto que tiene el placebo en el SII. Sin embargo el porcentaje de pérdida de seguimiento de los pacientes fue de casi el 30%.²⁵

Ha demostrado utilidad en el manejo del dolor abdominal funcional en pacientes pediátricos, demostrado en un ensayo clínico controlado, doble ciego en el cual se aleatorizaron a 56 pacientes a recibir placebo o *L. reuteri* a una dosis de 2×10^8 UFC/día por 4 semanas, que los pacientes que recibieron *L. reuteri* presentaron mejoría en la frecuencia e intensidad del dolor, de acuerdo a la escala visual de dolor de Wong-Baker, con respecto al grupo placebo a las 8 semanas de manejo.²⁶

Se ha utilizado la determinación de citocinas como marcador subrogado de inflamación en los pacientes con SII, incluso al comparar sus niveles pre y post-tratamiento; O'Mahony y cols, determinaron los niveles de citocinas en sobrenadante de cultivo de monocitos en 77 pacientes adultos con SII y los compararon con controles sanos.²⁷ De forma basal, es decir antes de recibir tratamiento, se encontró que los niveles de Interleucina (IL)-10 fueron menores en los pacientes con SII (575 ± 108 pg/mL vs 968 ± 220 pg/mL), mientras que los niveles de IL-12 estuvieron más elevados en los pacientes con SII (15 ± 2 pg/mL vs 6 ± 4 pg/mL). El índice IL-10/IL-12 fue significativamente diferente entre los dos grupos (SII 69 ± 15 ; Controles sanos 176 ± 31 ; $P=0.003$). Aleatorizaron a los pacientes con SII para recibir tres brazos de tratamiento: *Lactobacillus salivarius* UCC4331 o *Bifidobacterium infantis* 35624, cada uno en una dosis de 1×10^{10} o bien placebo. Después del tratamiento con *B infantis* 35624, los niveles de citocinas retornaron a niveles similares observados en el grupo control. No hubo cambios en aquellos que recibieron *L salivarius* UCC4331 o placebo.

Otros estudios han documentado el incremento de otras citocinas pro-inflamatorias tales como IL-6, IL-8, IL-1 β y TNF- α , en el plasma de pacientes adultos con SII ²⁸. Schmulson y cols encontraron niveles séricos de TNF- α mayores en adultos con SII en población mexicana: 20.9 pg/mL (19.1, 23.0) vs. 17.9 pg/mL (16.7, 19.3), $P=0.010$.²⁹

En un estudio de nuestro grupo, mostramos que en comparación con controles sanos, los pacientes pediátricos con SII presentan niveles plasmáticos de IL-10 menores (85.56 ± 20.15 pg/mL vs 118.71 ± 58.62 pg/mL; $p=0.037$) y niveles de IL-12 mayores (1118.10 ± 609.67 pg/mL vs 655.04 ± 557.80 pg/mL; $p=0.023$). El índice IL-10/IL-12 fue menor en los pacientes con SII

($0.108+0.075$ vs $0.295+0.336$; $p=.015$). No encontramos diferencias en los niveles plasmáticos de Factor de Necrosis Tumoral Alfa (TNF- α ; por sus siglas en inglés) entre ambos grupos. La concentración en plasma del Factor de Crecimiento Transformante Beta (TGF- β , por sus siglas en inglés) fueron mayores en los pacientes con SII ($524.50+331.39$ pg/mL vs. $208.48+142.21$ pg/mL; $p=.001$).³⁰ Un estudio recientemente publicado, también mostró que los niveles de IL-10 fueron menores en pacientes pediátricos con SII, con respecto a controles sanos.³¹

CARGA ECONOMICA DEL SINDROME DE INTESTINO IRRITABLE

Estudios de los servicios de salud nacional en el Reino Unido muestran que el costo generados por la atención del padecimiento asciende por arriba de los £200 millones al año.³² En una comparación entre cuatro países europeos (Reino Unido, Alemania, Suiza, y Portugal), los costos totales anuales del SII oscilaron entre €700 - €1600 por paciente; en un estudio francés, la estimación total anual del costo directo por paciente fue de €860. En los Estados Unidos de América y el Reino Unido, los días de baja laboral por año a causa del SII oscilaron entre 8,5 y 21,6 días por sujeto.³³

En México no hay estimaciones para conocer el impacto económico de este padecimiento tanto para el paciente como su familia ni sobre el sistema de salud.

ESTUDIOS DE EVALUACIÓN ECONÓMICA

La evaluación económica de las tecnologías en salud o los estudios de farmacoeconomía en particular (centrados específicamente en la evaluación de medicamentos), han cobrado un auge en los últimos años debido a la necesidad de relacionar los beneficios que proporcionan las intervenciones con el coste derivado de la utilización de las mismas, en un entorno en el que los recursos disponibles no son suficientes para satisfacer todas las necesidades que en el ámbito sanitario se demandan.³⁴ El objetivo final de la evaluación económica es identificar qué acciones son prioritarias para maximizar el beneficio producido con los recursos disponibles. La evaluación económica se ha definido como “el análisis comparativo de diferentes intervenciones en salud, en términos de costos y beneficios”.³⁵ Cada vez es más frecuente que las decisiones relacionadas con los nuevos medicamentos (financiamiento público, determinación de precios, incorporación a los formularios de hospital, inclusión en guías de práctica clínica, etc.) se realicen no solo en base a criterios de eficacia, seguridad y calidad, sino también, añadiendo el elemento del costo, para considerar en su conjunto su perfil de costo-efectividad y/o costo utilidad.³⁶ En el área de la salud, se es eficiente cuando se logra el máximo nivel de salud a partir de unos recursos dados, dicho objetivo se consigue cuando el resultado obtenido con la opción elegida es al menos tan

alto como el costo de oportunidad. También se es eficiente cuando, comparando opciones que producen el mismo resultado, se elige la menos costosa.³⁷

La bondad de los estudios de evaluación económica de tecnologías en salud depende de la calidad de los datos en los que estén basados. Dicho esto, y dado que no siempre es posible contar con los mejores datos, un ejercicio de evaluación económica debe sacar el mayor rendimiento posible de los datos disponibles. Si bien sería deseable poder diseñar un estudio preliminar del cual extraer simultáneamente los datos sobre costos y resultados del programa, esta opción no es generalmente factible, lo que obliga a obtener los datos de costos y beneficios de fuentes distintas, sean estas fuentes primarias (ensayos clínicos) o secundarias (bases de datos, registros administrativos). En relación con los resultados, lo ideal es trabajar con datos sobre la *efectividad* comparada del programa en relación con las alternativas relevantes, y que además estos datos no estén sujetos a ningún sesgo que ponga en riesgo su validez. Esto, sin embargo, raramente ocurre. Los datos no sesgados suelen proceder de ensayos controlados aleatorios y son, por tanto, datos sobre *eficacia*, no sobre efectividad. Los datos sobre efectividad tienen distinta procedencia (estudios de cohorte, estudios de casos) y presentan más riesgos de estar sesgados.³⁸

La noción de eficacia hace referencia al funcionamiento de la tecnología en salud en condiciones ideales: profesionales en salud altamente motivados y pacientes predispuestos y estrictamente cumplidores de las indicaciones médicas, posiblemente pertenecientes a un subconjunto de pacientes que cumplen criterios de inclusión/exclusión muy restrictivos. Los ensayos controlados se ajustan a estas características y proporcionan datos insesgados de eficacia garantizándose la *validez interna* de los mismos. La efectividad, por el contrario, alude al desenvolvimiento de la tecnología en la vida real, en condiciones dispares de aplicación o suministro del tratamiento por profesionales de diversa formación, a pacientes en ocasiones escasamente predispuestos a cumplir las indicaciones del personal médico y cuyas características son igualmente variadas en lo que respecta a su estado de salud y condición médica. Los datos de efectividad gozan de *validez externa* pero corren el riesgo de no ser internamente válidos.

La evaluación económica debería utilizar datos sobre efectividad en el proceso de medición de los resultados, pues la adopción y aplicación de la tecnología evaluada tendrá lugar en el mundo real, no en las condiciones ideales de un ensayo clínico. El problema radica en que, cuando se pretende evaluar una tecnología nueva los datos de que se dispone suelen ser datos de eficacia,

ello ocurre de modo particular cuando la tecnología en cuestión es un nuevo medicamento. La utilización de datos sobre efectividad del programa exige, por tanto, su estimación, a través de técnicas de modelización, cuyos supuestos de extrapolación estén debidamente fundamentados y orientados por estudios epidemiológicos. En todo caso, tales supuestos deben explicitarse en el informe final y conviene comprobarlos mediante análisis de sensibilidad, es decir, el grado en que la modificación de tales supuestos afecta significativamente a las conclusiones. No obstante, la utilización de datos sobre eficacia procedentes de ensayos aleatorios controlados, aunque ciertamente sobreestime los verdaderos beneficios del programa, puede no dar lugar a la obtención de conclusiones sesgadas siempre y cuando los resultados de todos los programas que se consideren en el análisis incremental o comparativo utilicen datos del mismo tipo.

En lo que se refiere a la recogida de datos sobre uso de recursos (costos), lo habitual será recurrir a fuentes secundarias como registros administrativos o bases de datos, salvo que sea posible el diseño de un ensayo controlado aleatorio ad hoc expresamente orientado a la evaluación económica, o bien resulte factible añadir la dimensión relativa al uso de recursos a un ensayo clínico aleatorio típico, los denominados *piggyback studies*.³⁸

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El SII es causa del 5% de las consultas que se ven en el departamento de Gastroenterología y Nutrición del Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG) [Datos aun no publicados].

El SII es una condición crónica que impacta gravemente en la calidad de vida de los individuos afectados y su familia. Puede conducir a un deterioro social y de la función personal, disminuyendo la calidad de vida a un grado generalmente asociados con enfermedades orgánicas importantes tales como la hipertensión y diabetes.³⁹ Es causa de ausentismo escolar y laboral hasta tres veces más en comparación con aquellos sin el trastorno.⁴⁰ Esto puede repercutir en el ámbito socioeconómico familiar, al impactar en el aspecto laboral de los padres y mayor demanda de servicios de salud, tanto formal como informal.

No existe tratamiento curativo disponible. El tratamiento es sintomático y de soporte. De forma convencional se explica al paciente y a los familiares la naturaleza benigna de este trastorno y se ofrece alivio sintomático con analgésicos o antiespasmódicos los cuales tienen una eficacia limitada. También se han utilizado medicamentos con el objetivo de aminorar la molestia causada por la diarrea o estreñimiento que pueden presentar los pacientes. Existen evidencias de que los probióticos puedan mejorar la sintomatología global de los pacientes pediátricos con SII, ya sea el dolor o la distensión abdominal.

III. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN GENERAL

1. ¿El uso de tratamiento convencional + probiótico es una alternativa más costo-efectiva que el tratamiento convencional en el manejo de pacientes pediátricos con SII?

IV. JUSTIFICACIÓN

Siendo un problema de salud que afecta a una proporción importante de niños y adolescentes vistos en nuestra institución, pero que además son causa de consulta frecuente en el sistema de salud de México y a que no se dispone de estudios de evaluación económica sobre el uso de probióticos en población pediátrica con SII, ni en México ni en el resto del mundo, el demostrar la utilidad del probiótico en este padecimiento permitirá a los tomadores de decisiones en materia de salud elegir una alternativa costo-efectiva para el manejo de estos pacientes con lo cual se esperaría un beneficio en su estado de salud.

SECCIÓN II. ESTUDIO DE EVALUACIÓN ECONÓMICA

ESTUDIO DE EVALUACIÓN ECONÓMICA

Dada que las características de un estudio de evaluación económica, y que los componentes del protocolo difieren a las de un proyecto de investigación habitual, los componentes de una evaluación económica se enlistan y se da una breve explicación al respecto:

1. Población Objetivo

Pacientes con edades comprendidas entre 6 y 18 años con SII de acuerdo a los criterios de Roma IV. A pesar de que los criterios de Roma IV son los más actualizados, estos son muy recientes y la mayoría de los estudios que se han realizado han sido con los criterios de Roma II y III, los cuales no difieren sustancialmente de los actuales.

2. Metodología

La metodología y la estructura del reporte seguirán las recomendaciones de la Guía para la conducción de Estudios de Evaluación Económica de México, cumpliendo todos los criterios de evaluación económica de ISPOR (por sus siglas en inglés, International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research).

2.2 Tipo de evaluación económica

El estudio fármacoeconómico que se propone corresponde a un análisis costo-efectividad, en donde se hará un árbol de decisión con horizonte temporal de un año.

2.3 Comparadores

Se comparará:

- A. Tratamiento convencional en combinación con probiótico vs.
- B. Tratamiento convencional en combinación con placebo.

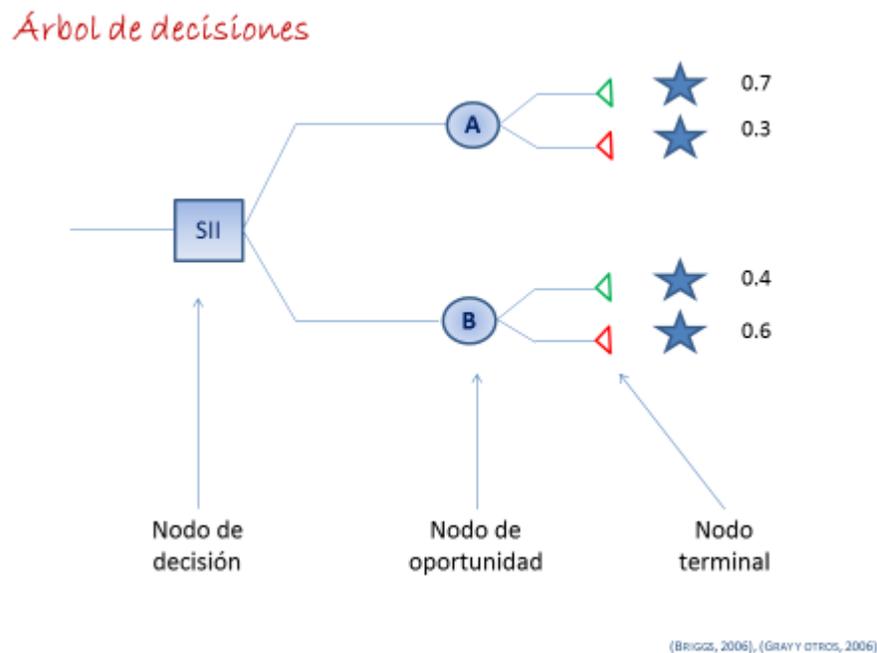
2.4 Modelo de evaluación

Se diseñó un modelo de árbol de decisión, tomando en cuenta las características del padecimiento. Debido a que no hay nada publicado sobre la forma en como recurre el padecimiento y debido a que no presenta un patrón específico, nos ayudaremos del panel de expertos para revisar el modelo.

2.5 Estructura y operaciones del modelo

Se desarrollará un modelo del padecimiento de SII ya que no existe en la literatura médica y se presentará para su validación por el panel de expertos. En la figura 1 se muestra el modelo de árbol de decisiones con sus componentes. Se elaborará un árbol de decisiones tomando en cuenta éstos parámetros.

Figura 1. Modelo de árbol de decisiones con componentes y signología. Las proporciones mostradas solo son a manera de ejemplo.



PARÁMETROS ECONÓMICOS DEL MODELO

Se refiere a los valores que alimentan el modelo en cada uno de sus ramas y desenlaces

- b) De efectividad. Se obtendrán de la revisión sistemática de la literatura. Ver sección III
- c) Económicos. Se obtendrán del estudio de microcosteo. Ver sección IV. Además del panel de expertos. Ver sección V.

PROBABILIDADES DEL MODELO

La revisión sistemática de la literatura proporcionará la evidencia de la efectividad clínica en la mejora de síntomas globales del paciente con SII. Se obtendrán directamente las proporciones

de la revisión sistemática. Si se llegara a reportar a través de la razón de momios (OR), ésta a su vez será transformada a probabilidad a partir de la siguiente fórmula:

Ecuación 1

$$P = \frac{OR}{OR + 1}$$

(Drummond & McGuire, Economic Evaluation in Health Care: Merging theory with practice, 2001)

En la siguiente tabla se muestra el cálculo de la probabilidad para terapia convencional + probiótico y terapia convencional + placebo, en caso de que sea reportada en OR.

Tabla 3. Razón de momios y derivación de la probabilidad de eficacia para cada alternativa

Alternativa	OR	Probabilidad	Fuente
Probiótico			Revisión Sistemática
Placebo			

2.6 Caso base

Los pacientes pediátricos con diagnóstico SII de acuerdo a los criterios de Roma III.

2.7 Medidas de eficacia

En el presente estudio la medida de eficacia para el modelo de árbol de decisiones con horizonte temporal de dos meses fue la probabilidad de que el paciente presente mejoría global de síntomas gracias al tratamiento, dicha mejora de síntomas incluye: dolor y distensión/hinchazón abdominal. Esta estimación se obtendrá de la revisión sistemática. Ver Sección III.

2.8 Horizonte temporal

El horizonte temporal para los modelos económicos del presente estudio será de 6 meses, tal y como se muestra en el modelo de la enfermedad. El horizonte temporal propuesto será resultado de la información obtenida en la evidencia internacional a través de la revisión sistemática, considerando que es la mejor representación del tratamiento de la enfermedad desde la historia

natural de la enfermedad; para validar el horizonte temporal se necesitará el consenso de los especialistas a través de un panel de expertos.

2.9 Perspectiva del análisis

La perspectiva del análisis es desde el punto de vista institucional, en particular desde la perspectiva del Sector Salud en México, Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Esta perspectiva se justifica en el sentido de que la investigación busca conocer el impacto económico que tienen cada una de las alternativas de estudio sobre las familias de los pacientes y sobre el sistema de salud. Por tal razón, dentro de la investigación se tomarán en cuenta todos los rubros de costos (directos médicos, directos no médicos e indirectos).

Los costos médicos directos son todos aquellos que se encuentran relacionados con el manejo del SII, e incluyen el costo de medicamentos, pruebas diagnósticas, consultas, interconsultas, hospitalización, servicio de urgencias, costos unitarios de medicamentos utilizados durante su estancia y en forma crónica. Así como también considerará costos directos no médicos como los costos de transporte pagados por el paciente y sus familiares

En los costos indirectos también se tomarán en cuenta los costos por productividad perdida, y el costo de oportunidad del tiempo de los familiares dedicado al cuidado del paciente

2.10 Tasa de descuento social

Debido a que el horizonte temporal no es mayor de un año, no se aplicará tasa de descuento social.

2.11 Costo médico de la atención para el caso base

El análisis de costos será desde el punto de vista institucional. Solo se estimarán los costos médicos directos. Se utilizará una técnica de microcosteo. Ver Sección IV

2.11.1 Identificación

Con base en la guía de práctica clínica para realizar el análisis costo-efectividad, los costos directos serán los asociados a diagnosticar y monitorear la enfermedad del paciente, de tal manera que se estimarán los costos por medicamento, consultas y análisis clínicos practicados. Para este punto, se realizará una búsqueda de los expedientes con diagnóstico de SII que sean o hayan sido atendidos en el HIMFG y se hará un estudio de microcosteo

2.11.2 Medición y Valuación

El precio del probiótico se obtendrá directamente del proveedor del mismo al hospital. El resto de costos será obtenido del tabulador de cuotas de recuperación del HIMFG.

2.12 Análisis costo efectividad

Los resultados del presente estudio serán la relación costo eficacia incremental (RCEI). El costo incremental se obtiene al dividir el costo neto total (diferencia de costos entre las dos opciones de tratamiento) entre la efectividad o utilidad neta total (diferencia de los resultados de efectividad clínica de las dos opciones de medicamentos). La RCEI se estima con la siguiente fórmula (Drummond & McGuire, Economic Evaluation in Health Care: Merging theory with practice, 2001), Ver

Ecuación 2.

Ecuación 2

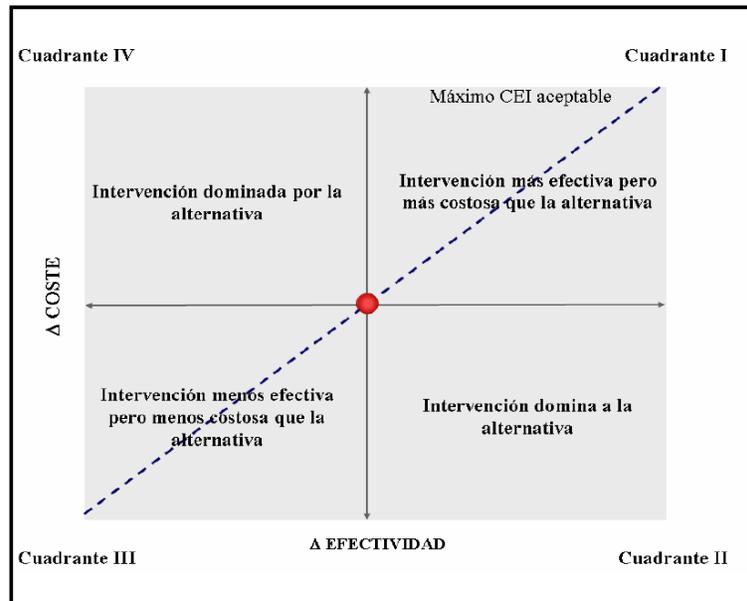
$$RCEI = \frac{\text{Costo del tratamiento A} - \text{Costo del tratamiento B}}{\text{Efectividad del tratamiento A} - \text{Efectividad del tratamiento B}}$$

El análisis incremental, que implica la evaluación económica y las diferentes situaciones a que puede dar lugar, se puede representar gráficamente mediante el plano coste-efectividad. En dicho gráfico el eje horizontal representa la diferencia en efectividad entre la intervención de interés y la alternativa relevante o de referencia; el eje vertical representa la diferencia en costes.³⁵

La figura 2 muestra las distintas situaciones en que puede desembocar una evaluación económica.

1. La intervención evaluada es más efectiva y más barata que la representada por la alternativa (cuadrante II).
2. La intervención evaluada supone costes adicionales siendo, por el contrario, menos efectiva que la de referencia (cuadrante IV).
3. La nueva intervención resulta menos efectiva que la alternativa, pero también implica menos costes (cuadrante III).
4. La intervención sometida a evaluación proporciona una ganancia en efectividad a cambio de unos costes igualmente superiores (cuadrante I).

Figura 2. Plano costeo-efectividad.



Si la intervención de interés se sitúa en los cuadrantes II o IV, la acción a llevar a cabo es obvia: en el cuadrante II la intervención de interés domina claramente a la alternativa de referencia; en el cuadrante IV ocurre lo contrario. En la práctica, la mayoría de los análisis coste-efectividad entre dos opciones se sitúan en el cuadrante I, en el que la nueva intervención es más efectiva, pero también más costosa que la de comparación. En este caso, ¿el aumento de efectividad compensa el aumento de coste? La respuesta a esta pregunta dependerá de cuanto estemos dispuestos a pagar por una unidad adicional de efectividad. Esto significa determinar un límite de eficiencia que establezca si una intervención tiene una relación costo-efectividad aceptable.³⁵ Esto último de acuerdo a los datos de la OMS.

2.13 Análisis de sensibilidad

Al igual que en cualquier otro proceso que implique una toma de decisión, la incertidumbre es una realidad presente en las evaluaciones económicas. El inevitable grado de incertidumbre que la falta de fiabilidad y validez de los datos origina no puede pasar por alto en una evaluación económica y debe cuantificarse para su inclusión en el proceso de decisión. Por tanto, de acuerdo con la totalidad de las directrices publicadas para la realización de evaluaciones económicas de intervenciones sanitarias, los resultados del caso base llevado a cabo en una evaluación económica, deben someterse siempre a un análisis de sensibilidad (AS). El AS puede definirse

como una técnica de evaluación de la incertidumbre, que se utiliza para comprobar el grado de estabilidad de los resultados de un análisis y hasta qué punto pueden verse éstos afectados cuando se modifican, dentro de unos límites razonables, las variables principales o las estimaciones efectuadas. La realización de un AS implica tres pasos:

- a) Identificar los parámetros sobre los que existe una incertidumbre respecto a su valor real.
- b) Identificar el posible rango de valores que puede tomar ese parámetro
- c) Calcular los resultados del estudio con los diferentes valores de esos parámetros.

Algunas de las variables que habitualmente se incluyen en un AS son los costos más importantes, los datos de efectividad o la tasa de descuento elegida.

2.13.1 Análisis de sensibilidad determinístico

Con el objetivo de probar la robustez del modelo y manejar la incertidumbre de los parámetros se realizó una prueba de sensibilidad univariado, modificando parámetros con incertidumbre.

2.13.2 Análisis de sensibilidad probabilístico

El análisis de sensibilidad multivariado se encarga de estudiar cómo afectaría a la solución óptima obtenida y a la función objetivo el cambio (dentro de un rango predeterminado) de uno o varios de los parámetros definidos en el modelo, manteniendo fijos los restantes. El proceso se realiza generando aleatoriamente, dentro de los intervalos determinados, distintos costos para las variables a evaluar y las variaciones de las probabilidades para cada estado de transición determinado para el modelo.

Las variables que se ocuparán para el análisis de sensibilidad serán aquellas que tienen asociadas incertidumbre, en las cuales se describe el precio base y el intervalo sobre el cual generamos aleatoriamente los costos para obtener los resultados del análisis costo-efectividad.

SECCIÓN III. REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA

Se realizará una revisión sistemática de la literatura utilizando metodología Cochrane®, para lo cual se contactará al grupo encargado de trastornos funcionales de la Red de Colaboración Cochrane®, con base en Canadá, para registrar el título y desarrollar el protocolo de la revisión sistemática. Una vez publicado el protocolo, se procederá a realizar la revisión sistemática. Los datos obtenidos de esta permitirán alimentar la fórmula de RCEI de la evaluación económica.

Protocolo de acuerdo a lineamientos **Cochrane®** (En Publicación)

MARCO TEÓRICO de la Revisión Sistemática

Descripción de la condición

Los trastornos funcionales gastrointestinales (FGID) se definen como una combinación variable de síntomas gastrointestinales crónicos o recurrentes que no se explican por anomalías estructurales o bioquímicas ([Drossman 2006](#)). El síndrome del intestino irritable (SII) es un tipo de trastorno de dolor abdominal funcional (FAPD) definido por pediátricos criterios de Roma IV, y debe incluir todos los siguientes durante al menos 2 meses antes del diagnóstico: 1) un dolor abdominal por lo menos 4 días por mes asociado con uno o más de los siguientes: a) en relación con la defecación, b) un cambio en la frecuencia de las deposiciones c) un cambio en la forma (aspecto) de las heces; 2) En los niños con estreñimiento, el dolor no resuelve con la resolución del estreñimiento (niños en los que se resuelva el dolor tienen estreñimiento funcional, no síndrome del intestino irritable); 3) Después de la evaluación apropiada, los síntomas pueden no ser completamente explicadas por otra condición médica ([Hyams 2016](#)). Dado que no existe estudio de laboratorio o gabinete para su diagnóstico, el SII sigue siendo un diagnóstico clínico.

El diagnóstico de SII se hace después de la exclusión de las causas orgánicas de dolor abdominal basado en la historia clínica y el examen físico, en particular asegurando que no haya síntomas de alarma. Dentro de las causas orgánicas se incluyen intolerancia a la lactosa, enfermedad celíaca y la enfermedad inflamatoria intestinal. Los síntomas concordantes con los criterios de Roma deben ayudar a los médicos a hacer un diagnóstico de SII y evitar investigaciones innecesarias ([Sandhu 2014](#)). La determinación de calprotectina fecal cada vez está siendo más utilizada como una estudio no invasivo para identificar inflamación de la mucosa intestinal resultando superior a las pruebas estándar tradicionales, tales como la proteína C reactiva ([Hyams 2016](#)). Recientemente se ha descrito un nuevo panel de biomarcadores no invasivos, el cual incluye la determinación de varias citocinas, calprotectina y caproato, con un alto valor predictivo para la discriminación entre los pacientes con SII y controles sanos ([Mujagic 2016](#)).

Las investigaciones especializadas, como la endoscopia gastrointestinal o evaluación radiológica deben reservarse para los casos difíciles en el diagnóstico cuando puede no estar claro a partir de la historia clínica o el examen físico y sugiera la posibilidad de alguna patología ([Sandhu 2014](#)).

La prevalencia mundial de SII es del 11,2% (IC del 95%: 9.8 a 12.8), basado en un meta-análisis de 80 estudios que incluyeron 260,960 sujetos ([Lovell 2012](#)). La prevalencia varía según el país, la población seleccionada y criterios utilizados para definir el SII ([Lovell 2012](#); [Quigley 2012](#)). De acuerdo con los criterios de Roma II para pacientes pediátricos, el SII se diagnosticó en el 22% - 45% de los niños de 4-18 años que se presentan en los consultorios de atención de tercer nivel. En un meta-análisis reciente de la epidemiología de los trastornos de dolor abdominal funcional pediátricos, se determinó una prevalencia de 8,8% (IC del 95%: 6.2 a 11.9) ([Kortnerink 2015](#)). Existe cierta evidencia de que hay un aumento de la prevalencia de SII en niños con sobrepeso/obesidad ([Phatak 2014](#)).

El Comité de Roma IV recomienda una sub-clasificación en diferentes subtipos en función del hábito intestinal predominante ([Hyams 2016](#)). Estos incluyen subgrupos SII con estreñimiento (SII-E), el SII con diarrea (SII-D), SII mixto (SII-m) y SII no específico (SII-n) ([Longstreth 2006](#)). En los niños, la frecuencia de cada subtipo varía entre los estudios ([Rajindrajith 2012](#); [Giannetti 2014](#)). Una revisión sistemática mostró que el curso clínico del SII es muy heterogéneo ya que la distribución del subtipo clínico SII varía en función de la población evaluada, la ubicación geográfica, y los criterios utilizados para definir el SII y subtipos de hábito intestinal ([Guilera 2005](#)).

La etiología exacta de SII queda aún por ser determinada. No se ha demostrado una causa única y clara para explicar la fisiopatología del SII. Los niños con SII pueden tener varios factores interrelacionados, las cuales juegan un papel en la patogénesis de sus síntomas. Estos factores se están investigando activamente y, dada su naturaleza están relacionados entre sí, se entienden mejor cuando se coloca dentro del contexto del modelo biopsicosocial ([Chumpitazi 2016](#)). Los cambios en la motilidad, la interacción cerebro-intestino, una inflamación de bajo grado a nivel de la mucosa, la alteración psicosocial, hipersensibilidad visceral, factores genéticos, alteración de la permeabilidad intestinal y una microbiota alterada parecen contribuir a manifestaciones diversas ([Ohman 2010](#); [Quigley 2007](#); [Ringel 2013](#)). Algunos estudios sugieren que los niños con SII tienen un estado de regulación inmune alterada ([Chang 2012](#); [Hua 2011](#); [Vázquez-Frias 2015](#)). Aunque existe controversia, la microbiota intestinal puede contribuir a los síntomas del SII, al menos en algunos pacientes, a través de un proceso de fermentación

alterada, una alteración de la función de barrera intestinal, una modulación perjudicial de la función sensomotora entérico, una promoción de la inflamación de bajo grado sin daño a los tejidos, y una modulación nociva en el eje cerebro-intestino (Ringel 2013; Simren 2013; Tojo-González 2015). Se utiliza el término de eubiosis, es decir, un balance normal de la microbiota intestinal, que proporciona protección contra las infecciones, capacita al sistema inmunológico, asegurando la tolerancia de los alimentos, y contribuye a la digestión y la obtención de energía de nutrientes (Buccigrossi 2013; Simren 2013). Los investigadores continúan explorando activamente varias áreas concurrentes de potencial patobiología del SII, y pueden conducir algún día tanto a la identificación de biomarcadores fiables, así como terapias personalizadas (Chumpitazi 2016).

Descripción de la intervención

Los probióticos son microorganismos vivos que, cuando se administra en cantidades adecuadas, pueden conferir un beneficio de salud para el huésped (Hill 2014). Los géneros *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* y *Saccharomyces* son los utilizados más comúnmente en la medicina y se considera que son los principales probióticos. Los probióticos pueden alterar la microbiota existente por el desplazamiento o la colonización en el intestino del huésped y de este modo ejercer efectos beneficiosos para la salud. Los efectos beneficiosos de los probióticos son variados y pueden incluir la mejora de la función de la barrera de la mucosa, la estimulación de la respuesta inmune del hospedero y modulación de la expresión de genes inflamatorios en el intestino, el desplazamiento de la colonización de patógenos, la producción y secreción sustancias antimicrobianas (Dylag 2014; Frei 2015; Plaza-Díaz 2014). Hay algunas pruebas de que estas bacterias generan pequeños subproductos metabólicos moleculares que ejercen un efecto regulador benéfico sobre las funciones biológicas, incluyendo la producción de ácidos grasos de cadena corta tales como derivados de butirato o de aminoácidos. Estos subproductos metabólicos son denominados a veces como "postbióticos" y son una clase importante de moléculas funcionales utilizadas por la microbiota para modular la salud humana (Klemashevich 2014; Miniello 2015; Tsilingiri 2012).

¿Cómo podría funcionar la intervención?

La comunicación entre la microbiota intestinal y el anfitrión es muy amplia, e involucra tanto la inmunidad innata y adaptativa. Las alteraciones de la microbiota intestinal se han observado en un amplio espectro de enfermedades humanas, incluyendo los trastornos intestinales, cáncer colorrectal, enfermedad reumatológica, enfermedad de Parkinson, síndrome metabólico y

obesidad (Biedermann 2015; Carding 2015; Cassani 2015; Gao 2015; Peterson 2014; Scher 2014). Las alteraciones en la composición de la microbiota del intestino han sido bien descritas para el SII, incluyendo varias alteraciones distintivas a nivel de género, tales como Coprococcus, Collinsella y Coprobacillus (Biedermann 2015; Carroll 2010; Codling 2010; Kassinen 2007; Rajilic-Stojanovic 2011; Saulnier 2011; Simren 2013). Evidencia reciente ha dilucidado la creciente importancia del eje de la cerebro-intestino-microbiota en el desarrollo de SII (de Palma 2014; Qin 2014; Stilling 2014). Las comunicaciones subyacentes eje intestino-cerebro mecanismo implican mediadores neuro-inmuno-endocrino. La evidencia de la interacción de este eje cerebro-intestino-microbiota proviene de la asociación de disbiosis con trastornos nerviosos centrales y trastornos funcionales gastrointestinales, como SII, que se puede considerar un ejemplo de las alteraciones de estas complejas interacciones (Carabotti 2015).

Los probióticos han demostrado algunos resultados de eficacia prometedores en estudios de adultos sin efectos adversos reportados (Didari 2015). Algunas evidencias sugieren un beneficio potencial para mejorar los síntomas del SII en la población pediátrica con *Lactobacillus rhamnosus* GG o con la mezcla probiótica VSL # 3 (Francavilla 2010; Gawronska 2007; Guandalini 2010).

¿Por qué es importante realizar esta revisión?

El SII es la principal causa de dolor abdominal en pacientes pediátricos. Estos pacientes son atendidos en las clínicas de atención de tercer nivel todos los días. El SII es un problema importante de salud con alta carga social ya que los costos son sustanciales (Koloski 2002). El manejo habitual de niños con SII se basa en un enfoque biopsicosocial, dedicándole suficiente tiempo en un principio para explicar y tranquilizar al niño y los padres. El paso más importante en el manejo de los niños con SII es explicar el diagnóstico a los padres (y el niño, si es apropiado para la edad), explicar las estrategias para manejar el estrés y ofrecer garantías de que no hay ninguna enfermedad grave subyacente (Sandhu 2014). Los tratamientos de terapia conductual pueden ser recomendados para niños con SII. El objetivo principal de ellos debe radicar en tratar de mejorar las habilidades de imitación de los síntomas (Hyams 2016). Hay evidencia sobre la eficacia de la hipnoterapia y la terapia cognitivo-conductual en el tratamiento del dolor abdominal en TFGI (Rutten 2015).

Varios tratamientos no farmacológicos están disponibles para TFGI en niños. Hay muy pocos ensayos clínicos controlados de asignación aleatoria, doble ciegos en pacientes pediátricos con SII. La mayoría de los estudios pediátricos de asignación aleatoria han sido realizados tomando en cuenta a todos los trastornos de dolor abdominal funcional juntos (Hyams 2016). Un pequeño

ensayo prospectivo, doble ciego en niños informó la eficacia del aceite de menta en la reducción de la intensidad del dolor (Kline 2001). No hay fuerte evidencia sobre la eficacia de la intervención dietética en pacientes pediátricos con SII (Huertas 2009). Un estudio reciente, ensayo clínico controlado, doble ciego, cruzado en niños con SII (todos los subtipos) mostro eficacia de los síntomas con una dieta de eliminación/reducción en la ingesta de oligosacáridos fermentables, disacáridos, monosacáridos y polioles (FODMAPs) (Chumpitazi 2014). Hay pruebas débiles acerca de la eficacia de agentes farmacológicos para el alivio de los síntomas. Hay una alta tasa de respuesta al placebo presentados en ensayos clínicos de terapias farmacológicas en el SII (Ford 2010). Un ensayo clínico controlado, de asignación aleatoria, multicéntrico, doble ciego, de una dosis baja de amitriptilina versus placebo en el tratamiento de niños con TFGI relacionados con dolor funcional durante 4 semanas, no mostró diferencias significativas entre ambos grupos (Pae 2009). Sin embargo, hay datos que apoyan la utilidad de los probióticos para el tratamiento del SII en pacientes pediátricos (Guandalini 2010; Horvath 2011).

OBJETIVOS

El objetivo principal es evaluar la eficacia y seguridad de los agentes probióticos para el tratamiento del síndrome del intestino irritable en niños

MÉTODOS

Criterios para la valoración de los estudios para esta revisión

Tipos de estudios

Vamos a incluir solo ensayos clínicos controlados con placebo, de asignación aleatoria (ECA) que hayan evaluado agentes probióticos para el tratamiento del síndrome del intestino irritable en niños en comparación con el placebo. Serán excluidos los estudios cuasi-experimentales o cuasi-aleatorios.

Tipos de participantes

Vamos a incluir los estudios cuyos participantes tengan las siguientes características:

Pacientes pediátricos de entre 4 y 18 años de edad, de cualquier sexo, que hayan sido diagnosticados con SII acuerdo con los criterios de Roma II (Rasquin 1999) o los criterios de Roma III (Rasquin 2006) para pacientes pediátricos. Si identificamos estudios con participantes adultos y niños, se incluirán únicamente los datos de los pacientes pediátricos si están disponibles en el papel. De lo contrario, nos pondremos en contacto con los autores para obtener los datos.

Los criterios de Roma II fueron desarrollados en 1999 y los criterios de Roma III fueron revisados en 2006.

Criterios de Roma II: En los niños con edad suficiente para referir una historia adecuada de dolor de al menos 12 semanas, no necesariamente consecutivas, en los 12 meses anteriores de: (1) malestar o dolor abdominal que tiene dos de cada tres de las siguientes características: a) se alivia con la defecación; y / o b) aparición asociada a un cambio en la frecuencia de las heces; y/o c) aparición asociada a un cambio en la forma (aspecto) de las heces; y (2) no hay anomalías estructurales o metabólicas que expliquen los síntomas.

Criterios de Roma III: debe incluir todas las características siguientes: 1. Malestar (una sensación incómoda que no se describe como un dolor) o dolor abdominal asociado con dos o más de los siguientes, al menos, el 25% del tiempo: a) mejora con la defecación, b) el comienzo está asociado con un cambio en la frecuencia de las heces, c) el comienzo está asociado con un cambio en la forma (apariciencia) de las heces. 2. No hay evidencia de una enfermedad inflamatoria, anatómica, metabólica, o neoplásica que explique los síntomas del sujeto. Estos criterios deberán de estar al menos una vez por semana durante al menos 2 meses antes del diagnóstico.

Se excluirán los estudios que incluyan participantes con otra enfermedad gastrointestinal conocida como poliposis, enfermedad celíaca, enfermedad inflamatoria intestinal, alergia alimentaria, síndrome de malabsorción, inmunodeficiencia o trastornos oncológicos.

Tipos de intervenciones

Vamos a incluir ECA que comparen cepas probióticas con un placebo.

No se considerarán los estudios que hayan realizado descontaminación intestinal antes de la administración de probióticos para su inclusión en la revisión, ya que este tipo de intervención puede conducir a resultados erróneos o puede actuar como una variable de confusión y disminuir la fiabilidad de los resultados.

Tipos de medidas de resultado

Resultados primarios

- Evaluación global del alivio

Resultados secundarios

- Mejora de dolor o malestar abdominal (frecuencia / severidad) de acuerdo a diferentes escalas (es decir, auto-reporte de la escala visual analógica (EVA), Caras escala de dolor: una cara relajada).
- El éxito del tratamiento: disminución de al menos 50% en el número de episodios y la intensidad del dolor.
- Mejora en el patrón de las heces (diarrea, estreñimiento)
- Mejora de la hinchazón (flatulencia)
- Proporción de pacientes que tienen cualquier evento adverso
- La proporción de pacientes que experimentan acontecimientos adversos graves
- Proporción de pacientes que se retiran del estudio debido a eventos adversos.

De acuerdo con el documento que aborda como debe ser el diseño de los ensayos para evaluar la eficacia de nuevos tratamientos para los FGID, haciendo énfasis en SII, la definición de respuesta debe reflejar una mejora clínicamente significativa de los síntomas de cada paciente. Para el SII no existe un consenso sobre lo que constituye una mejora clínicamente significativa. La definición más comúnmente empleada de mejoría clínicamente significativa en el SII ha sido el informe directo del paciente (sí o no) de "alivio adecuado del dolor abdominal y malestar o el alivio satisfactorio de los síntomas del SII" (Irvine 2006). Estas recomendaciones se han extrapolado a la población pediátrica.

Métodos de búsqueda para la identificación de los estudios

Búsquedas electrónicas

Vamos a buscar las siguientes bases de datos electrónicas para estudios potencialmente relevantes:

- Registro Cochrane del grupo especializado de Trastornos Funcionales Gastrointestinales y Enfermedad Inflamatoria Intestinal

- El Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (CENTRAL) (The Cochrane Library último número).
- Ovid MEDLINE - 1950 en adelante
- Ovid EMBASE - 1980 en adelante
- EBSCO CINAHL - 1982 en adelante

El Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (CENTRAL) se buscará en el uso de los términos MeSH y palabras clave.

No habrá restricciones con respecto al idioma, la fecha de publicación o lugar del estudio.

Vamos a buscar en los siguientes registros de ensayos usando las palabras clave: probióticos, prebióticos, agentes probióticos, *Lactobacillus*, *rhamnosus*, tratamiento, gestión, intervención terapéutica, colon irritable, colon irritable, colon espástico, enfermedades funcionales del intestino, enfermedades gastrointestinales, enfermedades del colon funcionales, colon irritable síndrome, niños, pediátrico, eficacia, seguridad, ensayo clínico, aleatorizado clínica, revisión sistemática, meta-análisis. En inglés: probiotics, prebiotics, probiotics agents, lactobacillus, treatment, management, therapeutic intervention, irritable bowel, irritable colon, spastic colon, functional bowel diseases, gastrointestinal disease, functional colonic diseases, irritable bowel syndrome, children, pediatric, efficacy, safety, clinical trial, clinical randomized trial, systematic review, meta-analysis.

No habrá restricciones con respecto al idioma, la fecha de publicación o lugar del estudio.

Vamos a buscar en los siguientes registros de ensayos:

- International Standard Randomized Controlled Trial Number Register (<http://www.controlled-trials.com/isrctn/>)
- US National Institutes of Health trial registries (<http://www.clinicaltrials.gov>)

Búsqueda de otros recursos

Vamos a buscar en las listas de referencias de todos los estudios identificados para encontrar ensayos relevantes adicionales. Además, se llevará a cabo una búsqueda manual de diversas revistas, como complemento de las búsquedas realizadas en la base de datos electrónica.

También vamos a buscar otras fuentes de información, tales como resúmenes de conferencias, incluyendo la Semana de Enfermedades Digestivas (DDW; por sus siglas en inglés), la reunión

anual de la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición (ESPGHAN; por sus siglas en inglés), la reunión anual de la Sociedad de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica de América del Norte (NASPGHAN; por sus siglas en inglés) y las reuniones de la Sociedad de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica de Latino América (LASPGHAN).

CAPTURA Y ANÁLISIS DE DATOS

Selección de los estudios

Dos autores de la revisión (RV y AC) evaluarán de forma independiente todos los títulos y resúmenes de los estudios identificados mediante la estrategia de búsqueda para evaluar la elegibilidad. Si una decisión fiable no puede ser realizada con base en esta información, se obtendrá la versión completa del texto para una evaluación adicional. Se excluirán los estudios si el título y el resumen no son relevantes. Sin embargo, vamos a obtener el extenso para todos los estudios potencialmente relevantes para determinar la elegibilidad. Enlistaremos los estudios excluidos y las razones de la exclusión en la sección de "Características de los estudios excluidos". Todos los puntos de desacuerdo serán discutidos por los dos autores de la revisión para lograr un consenso. Si no hay acuerdo, se consultará a un tercer revisor (LB). Se utilizará una herramienta de diagrama de flujo que documente el proceso de selección de los estudios, un PRISMA adaptado (Reporting Preferido Artículos para revisiones sistemáticas y meta-análisis) (Liberati 2009).

Extracción de los datos

Dos autores de la revisión (RV y LB) van a extraer los datos de los estudios de forma independiente mediante formularios estandarizados. Los detalles de los ensayos incluidos se extraerán y resumirán utilizando una hoja de extracción de datos. Los datos de los ensayos publicados por duplicado, se incluirán solamente una vez. Todas las discrepancias se resolverán por consenso entre los autores de la revisión. Cuando la información dentro de los reportes del ensayo no está claro, se intentará establecer contacto con los autores de los ensayos para solicitar más detalles.

Extraeremos los siguientes datos:

- Características del ensayo: el diseño del estudio, locación, país, período de estudio, método de asignación aleatoria, ocultación de la asignación, el cegamiento, unidad de asignación aleatoria, unidad de análisis, cálculo del tamaño de la muestra, uso del análisis por intención de tratar.

- Participantes: número, asignados aleatoriamente, excluidos (post asignación aleatoria), razones para la exclusión, participantes evaluados, y los retiros, motivos de los retiros, edad, sexo, criterios de inclusión y criterios de exclusión.
- Tipo de intervención: a) grupo de intervención: probiótico, dosis, frecuencia, duración del tratamiento, co-intervenciones; b) grupo control: placebo, frecuencia, duración del tratamiento, co-intervenciones.
- Los datos de resultado.
- Origen de los fondos, los conflictos de intereses.

Los datos se introducirán en Review Manager® por un autor (RV) ([Rev Man 2014](#)), y serán revisados por un segundo autor (LB).

Evaluación del riesgo de sesgo en los estudios incluidos

Dos autores de la revisión (RV y AC) evaluarán de forma independiente el riesgo de sesgo en cada estudio incluido según los criterios descritos en la herramienta diseñada por la Colaboración Cochrane ([Higgins 2011](#)).

Se considerarán los siguientes dominios:

1. Generación de secuencia aleatoria (sesgo de selección).
2. Ocultación de la asignación (sesgo de selección).
3. El cegamiento de los participantes y el personal (sesgo de realización).
4. El cegamiento de la evaluación de resultados (sesgo de detección).
5. Datos de resultados incompletos (sesgo de deserción).
6. Informe de resultados selectivo (sesgo de informe).

Haremos evaluaciones para cada resultado principal (o clase de resultado). Vamos a etiquetar cada criterio como "bajo", "alto" o "incierto" riesgo de sesgo. Si no hay suficiente información para hacer un juicio, vamos a escribir a los autores de los ensayos de aclaración. Los desacuerdos se resolverán mediante discusión y consenso.

Se evaluará el riesgo general de sesgo para cada resultado (o clase de resultado similares) dentro de cada estudio. Cada resultado (o clase de resultado) se definirá como tener un "bajo riesgo de sesgo" solamente si esta en bajo riesgo de sesgo para todos los dominios; en "alto riesgo de sesgo" si se demuestra un alto riesgo de sesgo para uno o más dominios; y al "riesgo de sesgo

incierto" si se demuestra el riesgo de sesgo incierto durante al menos un dominio sin que ninguno de los otros dominios haya sido descrito como "alto riesgo de sesgo". Vamos a incluir al menos una figura en la revisión de "Resumen de riesgo de sesgo".

Se presentará la calidad de las pruebas de acuerdo con la clasificación de las recomendaciones de la evaluación, el desarrollo y el enfoque de Evaluación (GRADE) (Atkins 2004; Schünemann 2011).

Dos autores de la revisión (RV y LB) evaluarán de forma independiente la calidad de cada resultado. Vamos a presentar un resumen de la evidencia en la tabla de "Resumen de los hallazgos", que proporcionará información clave sobre la mejor estimación de la magnitud del efecto para cada comparación relevante, y la calificación de la confianza general en las estimaciones del efecto para cada resultado. Vamos a utilizar la herramienta de desarrollo de la guía GRADEpro para crear la tabla de "Resumen de los hallazgos".

Medidas del efecto del tratamiento

Vamos a evaluar los resultados dicotómicos (éxito del tratamiento, efectos adversos, la mejora en la diarrea, mejoría en el estreñimiento) utilizando el riesgo relativo (RR); para los resultados continuos (por ejemplo, la intensidad del dolor o malestar abdominal) vamos a utilizar la diferencia de medias (DM). Todos los efectos de resultados se mostrarán con sus intervalos de confianza del 95% (IC) asociados.

Unidad de análisis

El análisis tendrá en cuenta el nivel de la asignación al azar, por lo que en un diseño de grupos paralelos, el participante será la unidad de análisis. En el caso de los ensayos cruzados, vamos a calcular la prueba t pareada. Si la prueba de la t pareada no se puede calcular debido a los datos que faltan, vamos a excluir el estudio de la meta-análisis. En el caso de ensayos con observaciones repetidas por los participantes durante el seguimiento, seleccionaremos los siguientes puntos de tiempo: una semana, 15 días, tres meses y seis meses. En estudios con más de dos grupos de intervención, vamos a incluir a los grupos que son relevantes para la revisión sistemática o para el meta-análisis. Para evitar un error de unidad de análisis en los estudios con múltiples grupos, vamos a combinar todos los grupos de intervención experimentales relevantes en el estudio en un solo grupo y todos los grupos de intervención de control pertinentes en un solo grupo de control.

Manejo de los datos faltantes

Si hay datos que faltan, nos pondremos en contacto con los autores de los estudios primarios para los datos que faltan y aclaración de cuestiones. Si no los obtenemos, se ocuparán los datos que faltan para los resultados dicotómicos mediante la realización de un análisis por intención de tratar sobre la base de un escenario del peor de los casos" ([Gamble 2005](#)). Vamos a considerar todos los participantes asignados al azar y supondremos que los participantes de los que no hubo información sobre el resultado de interés no tuvieron un resultado positivo. Tenemos la intención de realizar el análisis de los resultados continuos solamente con los datos disponibles.

Evaluación de la heterogeneidad

Vamos a utilizar la prueba de Ji^2 para determinar si la heterogeneidad es estadísticamente significativa (un valor de $p \geq 0.10$ se considera generalmente que es estadísticamente significativa). Si la prueba de Ji^2 indica una heterogeneidad estadísticamente significativa, entonces vamos a cuantificar la heterogeneidad entre los estudios informando los resultados de I^2 . El I^2 se puede interpretar como el porcentaje de la variación total entre los estudios que se debe a la heterogeneidad en lugar de al azar (Higgins 2003).

Vamos a interpretar la estadística de I^2 de la siguiente manera:

- Heterogeneidad podría no ser importante con un valor I^2 de 0% a 25% (baja heterogeneidad);
- Heterogeneidad puede ser moderada con un valor I^2 de 30% a 50% (heterogeneidad moderada);
- Existe una considerable heterogeneidad con un valor de I^2 del 60% al 75% (alta heterogeneidad) ([Deeks 2011](#)).

Vamos a basar todo el análisis en el modelo de efectos aleatorios si se considera apropiado agrupar los datos. Siempre que sea posible, vamos a representar gráficamente los resultados de los estudios clínicos y metodológicamente comparables y vamos a evaluar la heterogeneidad visual.

Evaluación de los sesgos de notificación

Si se encuentran los estudios suficientes (al menos 10 ensayos), vamos a evaluar el sesgo de publicación mediante un gráfico en embudo para cada resultado (un simple gráfico de dispersión de las estimaciones de los efectos de intervención de los estudios individuales contra alguna medida del tamaño o la precisión de cada estudio ([Sterne 2011](#))). La asimetría del gráfico de

embudo será evaluada estadísticamente. Si hay evidencia de asimetría, el sesgo de publicación se considerará como sólo una de una serie de posibles explicaciones.

Síntesis de los datos

Vamos a informar los resultados del estudio, organizados por tipo de intervención (agente probiótico). Un revisor (RV) analizará los datos utilizando Review Manager 2014 ([Rev Man 2014](#)), un paquete estadístico proporcionado por la Colaboración Cochrane. Vamos a combinar los datos cuando los pacientes, las intervenciones y los resultados sean lo suficientemente similares (a determinar por consenso). Si es apropiado, se combinarán los datos mediante un metanálisis para proporcionar una estimación del efecto combinado (si hay suficientes estudios y si estos estudios son lo suficientemente similares). Para los resultados dicotómicos (respuesta, el éxito del tratamiento, efectos adversos, la mejora en la diarrea, mejor en el estreñimiento) los resultados de los estudios individuales y estadísticos agrupados serán informados mediante Riesgos Relativos (RR) entre los grupos experimentales y de control. Para los resultados continuos (gravedad dolor o malestar abdominal) se utilizará la diferencia de medias (DM). Vamos a utilizar un modelo de efectos aleatorios para agrupar los datos, aunque en el análisis de sensibilidad se evaluará la influencia de un modelo de efectos fijos.

En el caso de que se detecte heterogeneidad estadística relevante ($I^2 \geq 75\%$) o si el meta-análisis es inapropiado por cualquier otra razón, no vamos a agrupar los datos. En este caso, se presentará un análisis narrativo de los estudios elegibles, proporcionando una presentación descriptiva de los resultados, agrupados por tipo de intervención o resultado, con mesas de apoyo.

Análisis de subgrupos e investigación de la heterogeneidad

Vamos a analizar subgrupos según las especies probióticas, y dosis de probióticos cuando sea posible.

Vamos a investigar las posibles causas de la heterogeneidad como la diversidad clínica (por ejemplo, la ubicación del estudio y ajuste), las características de los participantes, la comorbilidad y medicamentos que están tomando los participantes al momento del ingreso al estudio, definición de los resultados y los resultados principales, la diversidad metodológica (por ejemplo, la evaluación del proceso de asignación al azar), riesgo de sesgo y método analítico (por intención de tratar vs. tratado). Si existe una heterogeneidad significativa, investigaremos las causas potenciales mediante el uso de un gráfico de bosque (forest plot) para evaluar si los intervalos de

confianza (IC) de las estimaciones de los estudios individuales se superponen. Vamos a realizar un análisis de sensibilidad con exclusión de los valores atípicos (valor de $I^2 \geq 60\%$) para determinar si esto explica la heterogeneidad estadística.

Análisis de sensibilidad

Si hay suficientes estudios los siguientes análisis de sensibilidad se llevará a cabo:

1. Vamos a evaluar el efecto de incluir estudios con riesgo alto o de sesgo incierto (como se definió anteriormente), con exclusión de estos ensayos en el análisis de sensibilidad.
2. Vamos a evaluar el efecto de los datos perdidos, con exclusión de los estudios con altos niveles de datos que faltan ($> 20\%$) en el análisis de sensibilidad.
3. Vamos a evaluar el efecto del modelo estadístico elegido, mediante un modelo de efectos fijos en el análisis de sensibilidad.

SECCIÓN IV. PANEL DE EXPERTOS

Con el objetivo de alimentar el modelo económico con el patrón de uso de las alternativas y dado que no existe nada publicada en la literatura se obtuvieron los datos a través de una sesión panel de expertos.

Se contactó vía electrónica a gastroenterólogos pediatras, expertos en el manejo del SII en la república mexicana y se les invitó a participar en el panel de expertos. A los que aceptaron participar se les envió la liga para contestar un cuestionario de patrón de uso de las alternativas (probióticos) a través de una plataforma de encuestas en línea (Survey Monkey®). Ver anexo 1

Derivado de este panel se logró validar el modelo de SII, así como alimentar con las probabilidades el árbol de decisiones.

SECCIÓN V. ASPECTOS ÉTICOS

De acuerdo al tipo de investigación e intervención que se realizará y debido a que la unidad de estudio son los expedientes de los pacientes y una revisión sistemática de la literatura se considera un estudio sin riesgo.

Información para el sujeto y consentimiento

Dada la naturaleza de la investigación no aplica en ninguna de sus secciones.

Integridad de la información

La información personal o sensible de los pacientes que se pudieran obtener de la revisión de los expedientes no será publicada ni divulgada de forma alguna.

Confidencialidad del paciente

Todo el personal participante en la investigación está (investigadores científicos y los miembros del Comité de Aprobación del protocolo) obligado a respetar el secreto médico y abstenerse de desvelar la identidad de los pacientes o cualquier otra información personal de la cual pudieran tener conocimiento fortuitamente. Los registros médicos y el Formato de Reporte de Caso se manejarán siguiendo los estándares profesionales y las leyes existentes. La confidencialidad del paciente se respetará en todo momento. Los datos personales de los expedientes revisados jamás serán revelados.

SECCIÓN VI. CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD

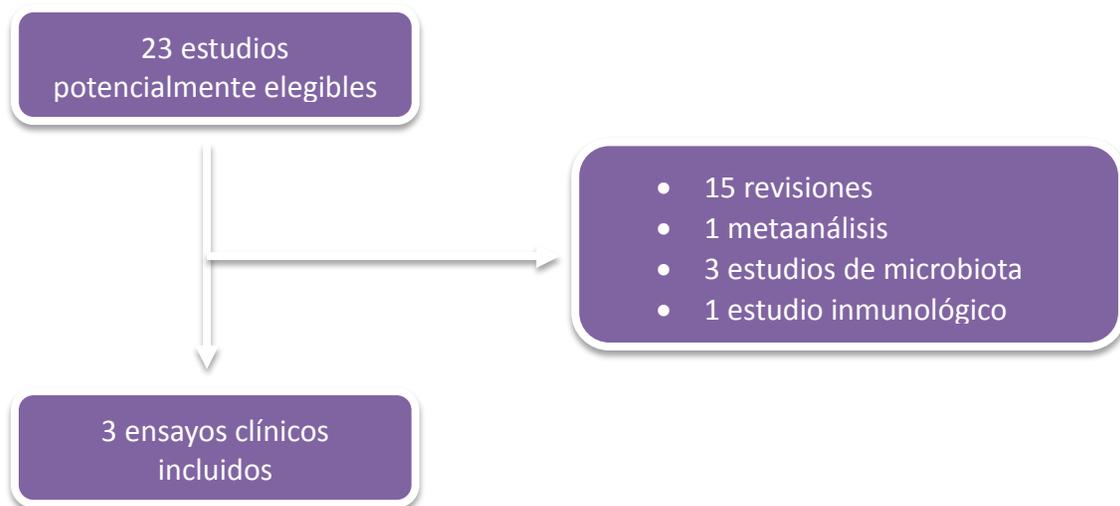
Ninguna

SECCIÓN VII. RESULTADOS

REVISION SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA

La búsqueda inicial de título y abstracts de la literatura arrojó un total de 23 estudios, después de examinar los 23 estudios, veinte fueron excluidos ya que no cumplieron con los criterios de selección. Los revisores no estuvieron cegados a ningún aspecto de los estudios (por ejemplo, revista, nombres de autores, etc.). Solo tres estudios fueron ensayos clínicos controlados que cumplieron los criterios de inclusión, dando una suma de 167 pacientes pediátricos con SII (ver Figura 3).

Figura 3. Características de los estudios incluidos



La tabla 4 muestra las características generales de los estudios.^{2,21,22} Todos los pacientes fueron enrolados en base a los criterios de Roma II para SII. Dos de los estudios enrolaron a otros pacientes con otros trastornos funcionales gastrointestinales relacionados con dolor abdominal como dispepsia funcional o dolor abdominal funcional. En esta revisión sistemática solo se incluyeron a los pacientes con SII.

En todos los estudios se comparó *Lactobacillus* GG (LGG) con placebo. Las dosis en dos de los estudios^{21,22} fueron de 600,000,000 UFC (unidades formadoras de colonia) o 3×10^9 al día y en uno² de 2,000,000,000 UFC o 3×10^{10} al día (dividido en dos dosis), por un período de 4²¹, 6² y 8²² semanas. No hubo datos faltantes por los que se tuviera que contactar a los autores.

Tabla 4. Características de los estudios incluidos

Primer autor	Bausserman ²	Gawronska ²¹	Francavilla ²²
País de realización	Estados Unidos	Polonia	Italia
Año de publicación	2005	2007	2010
Fechas de enrolamiento	jul 03 a jun 04	oct 03 a may 06	2004 a 2008
Tipo de estudio	ECC paralelo	ECC paralelo	ECC paralelo
Tipo de TFGI incluidos	Solo SII	SII y otros TFGI/DAF	SII y otros TFGI/DAF
Enrolados (Asignación aleatoria)	64	37	85
Pérdidas	6	0	4
Eliminados	2	0	1
% de pérdidas totales	21%	0	5.80%
LGG	30	18	42
Placebo	28	19	38
Dosis de LGG (total)	2x10 ¹⁰	6x10 ⁹	6x10 ⁹
Intervalo	Dos veces al día	Dos veces al día	Dos veces al día
Semanas de intervención	6	4	8
Tipo de Placebo	Inulina	Maltodextrina	Polvo inerte
Inulina presente en LGG	SI	No	No
Efectos adversos	Ninguno	Ninguno	Ninguno
Medición de Resultado	GSRS	Escala dolor facial	Escala visual análoga
Resultado primario del estudio	Cambio en el índice de gravedad de dolor abdominal	Cambio en el dolor abdominal (frecuencia/gravedad)	No dolor (Cara relajada, puntaje de cero, en la escala visual análoga)
Mejoría global de los síntomas	NR	NR	NR

TFGI: trastorno funcional gastrointestinal. SII: síndrome de intestino irritable. LGG: *Lactobacillus rhamnosus* GG. GSRS: Escala de índice de síntomas gastrointestinales (Gastrointestinal Symptom Rating Scale; 15-item GSRS). NR: no reportado. DAF: dolor abdominal funcional.

Riesgo de sesgo

Los tres estudios fueron catalogados como de buena calidad metodológica, salvo uno de los estudios² que presentó como limitante que presentó una pérdida del 21.8% de los sujetos a los que se les había asignado aleatoriamente la intervención. La tabla 5 resume estas las evaluaciones hechas a los diferentes estudios.

Tabla 5. Resumen de los riesgos de sesgo de los estudios incluidos

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Bausserman 2005	+	+	+	+	●	+	+
Francavilla 2010	+	+	+	+	+	+	+
Gawronska 2007	+	+	+	+	+	+	+

Heterogeneidad

Se encontró heterogeneidad para mejoría del dolor abdominal ($I^2 = 42\%$), lo que lo coloca como una heterogeneidad moderada. Se encontró una heterogeneidad para intensidad del dolor abdominal ($\chi^2 = 2.21$, $P = 0.014$, $I^2 = \%$) y para frecuencia de dolor abdominal ($\chi^2 = 9.15$, $P = 0.002$, $I^2 = 0\%$).

Efecto de la intervención

Resultado primario: ninguno de los 3 ensayos reportaron expresamente como respondedores al tratamiento como “mejoría global del estado”.

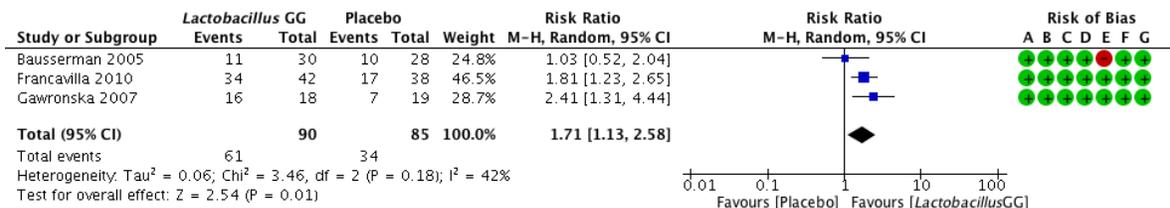
Resultados secundarios:

Efectos adversos: No se reportaron eventos adversos en ninguno de los tres estudios.

Mejoría en dolor abdominal: en los tres se está reportando mejoría o eliminación de dolor, lo cual se tomó como el criterio de efecto de la intervención ya que los tres reportaron como respondedores de tratamiento como “no dolor o disminución de la intensidad de dolor”. Uno de

los estudios reportó como respuesta: no dolor y mejoría de los síntomas (cambio de al menos 2 caras en la escala de dolor de caras). Aquellos que fueron asignados al grupo de LGG hubo una mayor proporción de respuesta que aquellos que fueron asignados al grupo placebo (tres estudios, n = 175, RR 1.71, IC95% 1.13-2.58), Ver figura 4. Dado que uno de los estudios² presentó un alto índice de pérdidas se excluyó del análisis con el objetivo de verificar si se mantenía el efecto, dando por resultado que la heterogeneidad fue de cero ($I^2 = 0\%$) con un RR de 1.96 (IC95% 1.42, 2.71), ver figura 5.

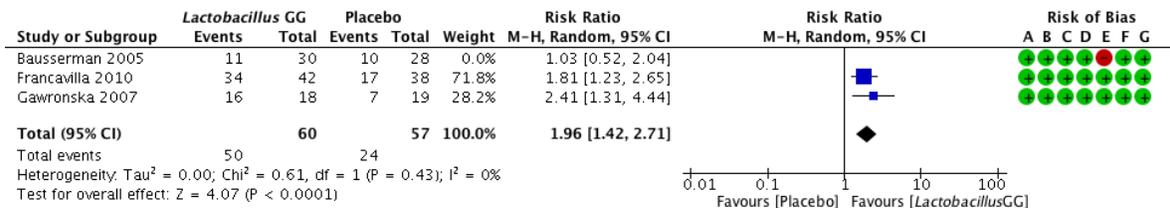
Figura 4. Gráfico de bosques donde se muestra el RR (efecto) de ambas alternativas para obtener mejoría del dolor abdominal en niños pediátricos con SII



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Figura 5. Gráfico de bosques donde se muestra el RR (efecto) de ambas alternativas para obtener mejoría del dolor abdominal en niños pediátricos con SII, quitando el estudio con alta posibilidad de sesgo.



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Las figuras 6 y 7 muestran el efecto (diferencia de medias) sobre la mejoría en la frecuencia y en la intensidad del dolor abdominal respectivamente. Se obtuvo una heterogeneidad.

Figura 6. Gráfico de bosques donde se muestra diferencia de medias (efecto) de ambas alternativas para obtener mejoría de en la frecuencia de dolor abdominal en niños pediátricos con SII.

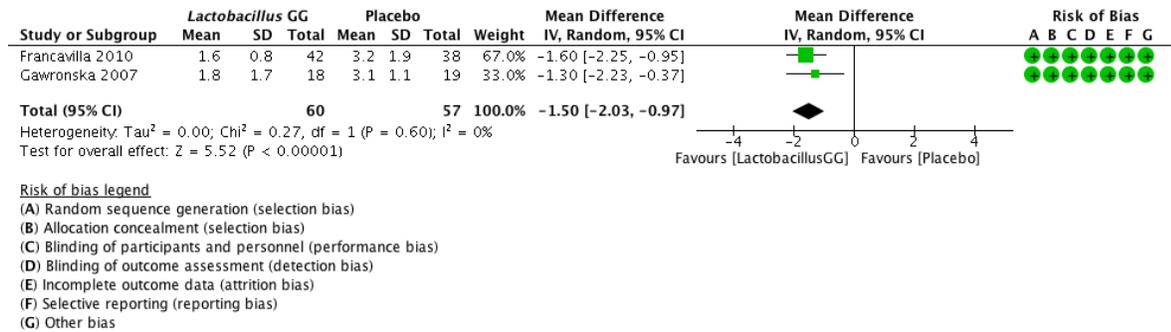
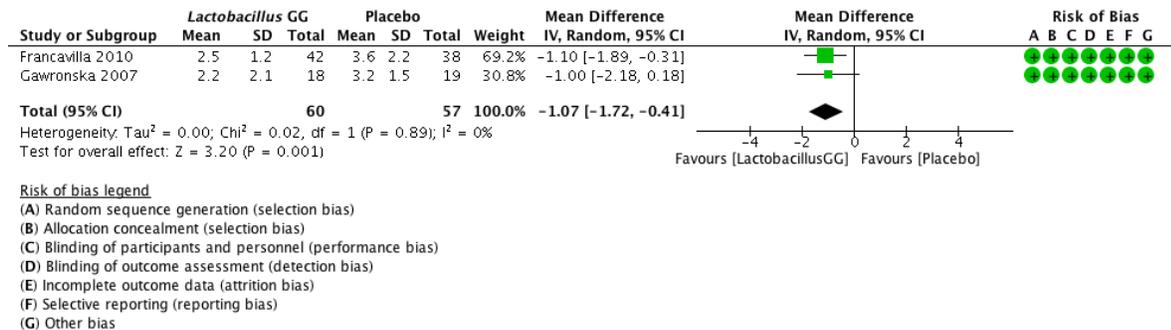


Figura 7. Gráfico de bosques donde se muestra diferencia de medias (efecto) de ambas alternativas para obtener mejoría de en la intensidad de dolor abdominal en niños pediátricos con SII.



Solamente un estudio utilizó como medida de resultado específica la mejoría en los síntomas de diarrea o estreñimiento, sin mostrar diferencia en ambas alternativas. Las figuras 8 y 9 muestran el efecto correspondiente.

Figura 8. Gráfico de bosques donde se muestra el efecto de ambas alternativas para obtener mejoría de la diarrea en niños pediátricos con SII.

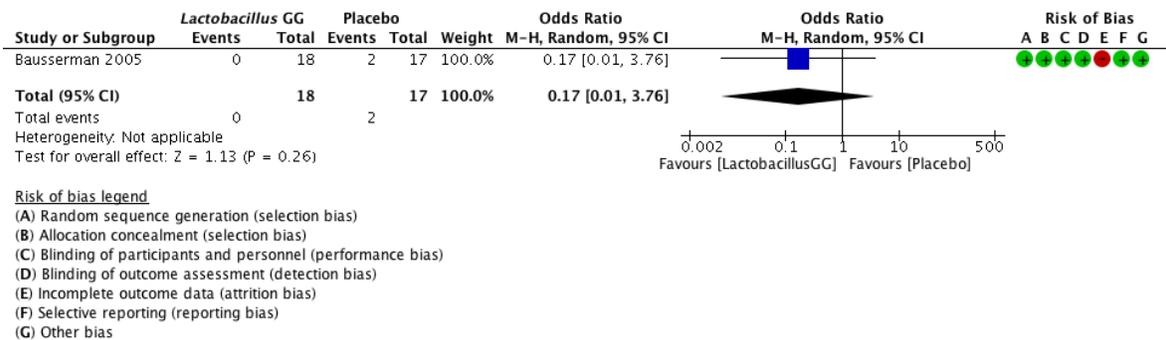
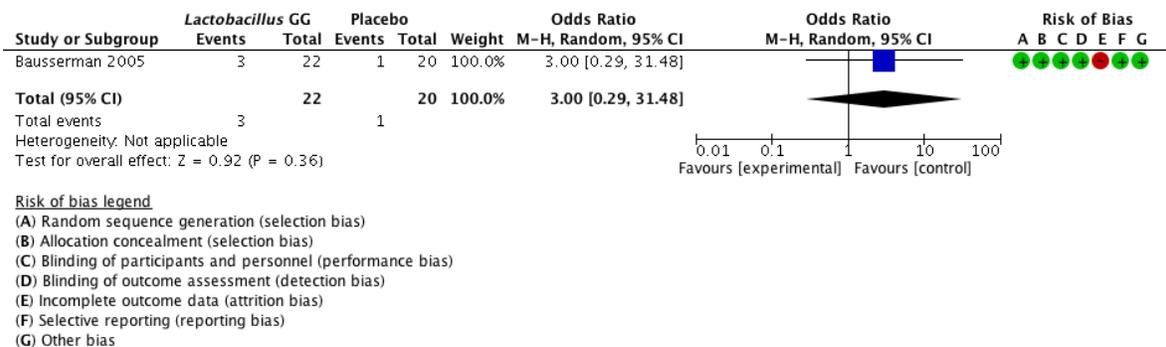


Figura 9. Gráfico de bosques donde se muestra el efecto de ambas alternativas para obtener mejoría en el estreñimiento en niños pediátricos con SII.



No se reportaron efectos adverbos en ninguno de los estudios.

Con los datos de eficacia obtenidos de la revisión sistemática se puede alimentar solamente la primera parte del modelo económico. Debido a que no existe evidencia publicada sobre las efectividades del árbol de decisiones, se tomaran los datos que se obtuvieron del panel de expertos.

PANEL DE EXPERTOS

En el periodo de septiembre y octubre de 2015 se invitó a participar a quince gastroenterólogos pediatras expertos vía correo electrónico, doce de los cuales accedieron a participar. Respondieron vía electrónica y de forma anónima el cuestionario para expertos sobre uso de probióticos en SII (Anexo 1).

Los expertos tienen una mediana de 16 años de experiencia como gastroenterólogos pediatras y con el manejo del SII (intervalo de 6 - 32). Seis de ellos son del área metropolitana de la Ciudad de México, dos de Guadalajara, Jalisco, dos de Monterrey, Nuevo León, uno de Mérida, Yucatán y uno de Oaxaca, Oaxaca. Ocho de ellos trabajan en hospitales de tercer nivel de atención.

El 60% de los encuestados respondió que no se requiere ningún estudio inicial para corroborar el diagnóstico de SII. De los que si pidieron estudios, el estudio más solicitado fue el coproparascópico en serie de 3 (40%), seguido del antígeno fecal de *Giardia intestinalis* (30%) y examen general de orina (30%).

El 100% consideraría el uso de probióticos para manejar de forma inicial el SII en pacientes pediátricos. La mayoría (58%) lo receta por 8 semanas, seguido de menos de dos semanas (25% de los encuestados). De cada 10 pacientes que tratan con este probiótico el 50% menciona que tiene una eficacia del 90% (intervalo 30% - 90%) con una mediana de 65% de eficacia en el primer ciclo de probióticos.

De los pacientes que mejoran, el 50% refiere que la duración del efecto es de 4 a 8 semanas y el 25% refiere que dura más de 8 semanas.

De acuerdo a la literatura *Lactobacillus rhamnosus* es eficaz para el manejo de niños con síndrome de intestino irritable en 7 de cada 10. De los otros probióticos no hay estudios, pero de los probióticos disponibles o que usan de forma empírica, el 90% considera que al menos otro probiótico tiene una eficacia similar, es decir, entre el 50 % y 70 %.

De los pacientes que no mejoraron con el esquema inicial, el 83% considera entonces realizar un reabordaje con nuevos estudios, considerando descartar otros padecimientos como enfermedad celiaca (determinación de anticuerpos), repetir coproparascópicos en caso de que se hayan tomado o unos nuevos en los que previamente no se habían solicitado. Otros estudios solicitados fueron reactantes de inflamación séricos, y el 25% considera la realización de estudios endoscópicos.

De los pacientes que no mejoraron con el esquema inicial, el 83% considera el uso de un segundo esquema de probióticos, y de estos el 90% utiliza el mismo probiótico. De cada 10 pacientes que

tratan con este segundo ciclo de probiótico el 50% menciona que tiene una eficacia del 70% (intervalo 20% - 80%) con una mediana de 70% de eficacia en el segundo ciclo de probióticos. De los pacientes que no mejoraron con el segundo esquema, el 40% consideraría el uso de un tercer esquema de probiótico, que a decir de los que lo prescribirían tendría una eficacia mediana del 60%.

COSTOS

Los costos de los recursos que se utilizan en la atención de los pacientes pediátricos con SII, acorde con el panel de expertos se describen en la tabla 6

Tabla 6. Costos unitarios acorde con el tabulador de la institución

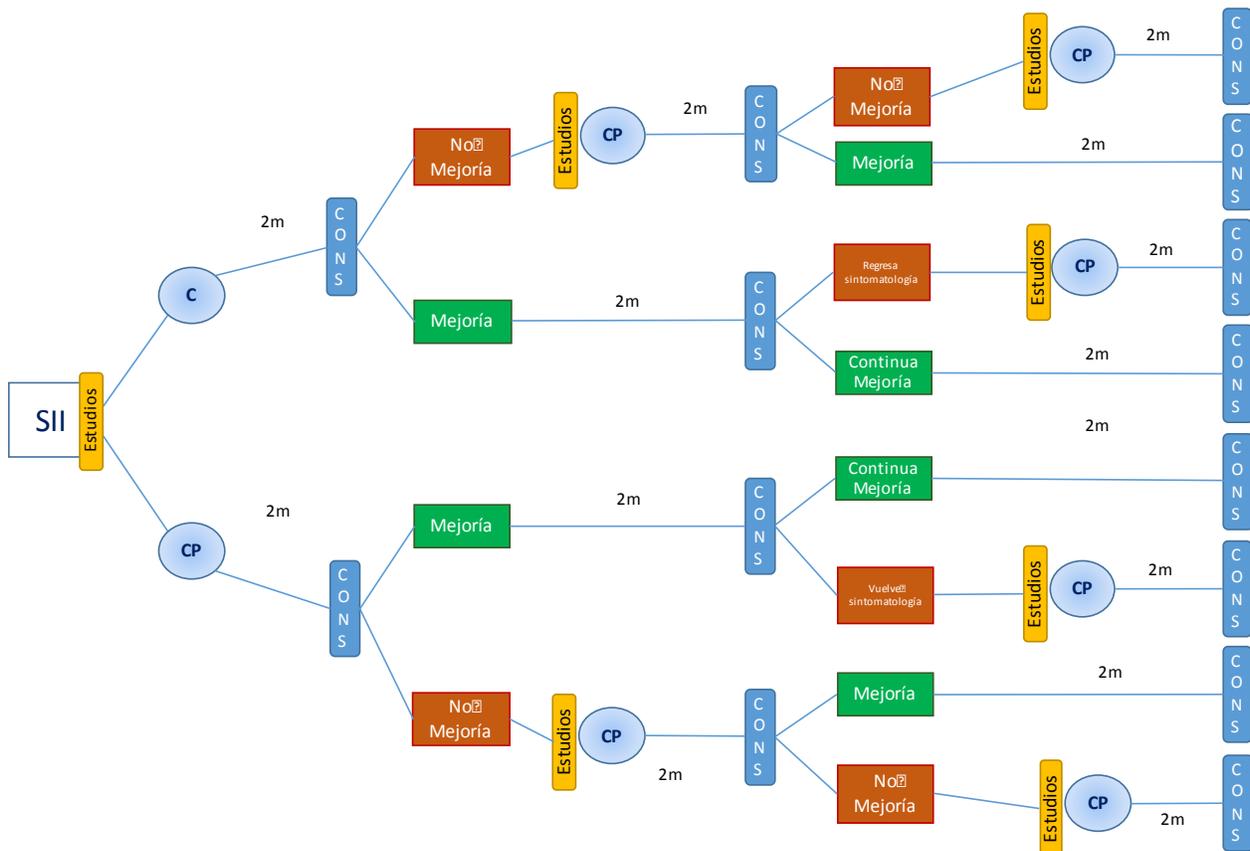
Nombre del Recurso	Costo Unitario
	Tabulador HIMFG
CONSULTAS	
Urgencias	\$178,00
Gastroenterología	\$93,00
Psicología	\$93,00
Alergias	\$93,00
Neurología	\$93,00
Pediatría	\$93,00
LABORATORIO	
Biometría hemática	\$216,00
Electrolitos séricos (Na, K, Cl)	\$57,00
Calcio	\$152,00
Fósforo	\$57,00
Magnesio	\$46,00
Glucosa	\$26,00
Urea	\$152,00
Creatinina	\$152,00
Aspartato aminotransferasa	\$39,00
Alanino aminotransferasa	\$39,00
Bilirrubinas	\$36,00
Gammaglutamiltransferasa	\$39,00
Proteínas	\$246,00
Examen General de Orina	\$26,00
Urocultivo	\$66,00
Tiempo de protrombina	\$36,00
Tiempo de tromboplastina parcial	\$152,00
Amilasa y lipasa	\$364,00
Inmunoglobulinas	\$1.205,00
Anti-TTG	\$656,00
Anti-Endomisio	\$1.456,00

Copros x 3	\$51,00
Coproparasitoscópico 1	\$22,00
Coprocultivo	\$51,00
Antígeno de <i>Giardia intestinalis</i>	\$66,00
Toxinas AB <i>Clostridium difficile</i>	\$6.684,00
Amiba	\$22,00
Coccidias	\$34,00
Serología VHABC	\$3.208,00
Ag Pylori	\$1.200,00
Pruebas cutáneas	\$190,00
GABINETE RADIOLÓGICO	
Ultrasonido	\$316,00
Serie Esófago Gastro Duodenal	\$673,00
ENDOSCÓPICOS	
Endoscopia alta	\$6.455,00
Colonoscopia	\$3.858,00

EVALUACION ECONOMICA

La figura 10 muestra el modelo que se diseñó del padecimiento y que posteriormente se puso a consideración del panel de expertos. Dada la falta de información al respecto en la literatura médica y dado que el padecimiento es impredecible en su comportamiento, se accedió que esto pudiera ser plausible.

Figura 10. Modelo de árbol de decisiones de síndrome de intestino irritable



Las efectividades resultantes de la revisión sistemática permitieron alimentar la primera parte del árbol de decisiones, sin embargo no había información en la literatura médica sobre lo que pasaba posteriormente ni sobre las semanas libres de síntomas, por lo que se les interrogó al panel de expertos la evolución del padecimiento de acuerdo a su criterio y en base a eso se alimentó el modelo.

Se diseñó en una hoja de Excel el modelamiento con los diferentes parámetros. Las figuras 11 a 13 muestran este diseño.

Figura 11. Parámetros clínicos que alimentan el modelo económico en una hoja de Excel® Microsoft®

Probióticos en SII - Definición de variables					
	1	Colocar '1' para modelo probabilístico, '0' para modelo determinístico			
Nombre Variable	Valor	Mínimo	Máximo	Descripción	Parámetros probabilísticos
<i>Tasas de respuesta</i>					
TRcINM A	0,60			Tasa de respuesta a tratamiento convencional inicial (no mejoría)	
TRcIM B	0,40	0,34	0,46	Tasa de respuesta a tratamiento convencional inicial (mejoría)	
TRApNM C	0,30			Tasa de respuesta no mejoría convencional inicial + adición de probiótico (no mejoría)	
TRApM D	0,70	0,60	0,81	Tasa de respuesta no mejoría convencional inicial + adición de probiótico (mejoría)	
TRCpM E	0,30			Tasa de respuesta no mejoría inicial + no mejoría con primer probiótico + segundo probiótico (no mejoría)	
TRCpM F	0,70	0,60	0,81	Tasa de respuesta no mejoría inicial + no mejoría con primer probiótico + segundo probiótico (mejoría)	
TRDNM G	0,30			Tasa de respuesta no mejoría convencional inicial + mejoría adición probiótico, reaparición síntomas (no mejoría)	
TRDM H	0,70	0,60	0,81	Tasa de respuesta no mejoría convencional inicial + mejoría adición probiótico, continua mejoría (mejoría)	
TRBNM J	0,30			Tasa de respuesta mejoría inicial a convencional, reaparición síntomas (no mejoría)	
TRBM K	0,70	0,60	0,81	Tasa de respuesta mejoría inicial a convencional, continua mejoría (mejoría)	
TRJNM L	0,30			Tasa de respuesta mejoría inicial a convencional, reaparición síntomas + adición de probiótico (no mejoría)	
TRJM M	0,70	0,60	0,81	Tasa de respuesta mejoría inicial a convencional, reaparición síntomas + adición de probiótico (mejoría)	
TRKNM N	0,30			Tasa de respuesta mejoría inicial a convencional, continua mejoría, posterior reaparición de síntomas (no mejoría)	
TRKM O	0,70	0,60	0,81	Tasa de respuesta mejoría inicial a convencional, continua mejoría, y continua mejoría (mejoría)	
TRpINM P	0,30			Tasa de respuesta a tratamiento convencional+probiótico inicial (no mejoría)	
TRpIM Q	0,70	0,60	0,81	Tasa de respuesta a tratamiento convencional+probiótico inicial (mejoría)	
TRP2PNM R	0,40			Tasa de respuesta no mejoría convencional+probiótico inicial + segundo probiótico (no mejoría)	
TRP2PM S	0,60	0,51	0,69	Tasa de respuesta no mejoría convencional+probiótico inicial + segundo probiótico (mejoría)	
TRR3PNM T	0,50			Tasa de respuesta no mejoría convencional+probiótico inicial + no mejoría segundo probiótico + tercer probiótico (no mejoría)	
TRR3PM U	0,50	0,43	0,58	Tasa de respuesta no mejoría convencional+probiótico inicial + no mejoría segundo probiótico + tercer probiótico (mejoría)	
TRSNM V	0,30			Tasa de respuesta no mejoría convencional+probiótico inicial + mejoría adición probiótico, reaparición síntomas (no mejoría)	
TRSM W	0,70	0,60	0,81	Tasa de respuesta no mejoría convencional+probiótico inicial + mejoría adición probiótico, continua mejoría (mejoría)	
TRQNM X	0,30			Tasa de respuesta mejoría inicial a convencional+probiótico, reaparición síntomas (no mejoría)	
TRQM Y	0,70	0,60	0,81	Tasa de respuesta mejoría inicial a convencional+probiótico, continua mejoría (mejoría)	
TRX2PNM Z	0,30			Tasa de respuesta mejoría inicial a convencional+probiótico, reaparición síntomas + adición de segundo probiótico (no mejoría)	
TRX2PM ZZ	0,70	0,60	0,81	Tasa de respuesta mejoría inicial a convencional+probiótico, reaparición síntomas + adición de segundo probiótico (mejoría)	
TRYNM AA	0,30			Tasa de respuesta mejoría inicial a convencional+probiótico, continua mejoría, posterior reaparición de síntomas (no mejoría)	
TRYM BB	0,70	0,60	0,81	Tasa de respuesta mejoría inicial a convencional+probiótico, continua mejoría, y continua mejoría (mejoría)	

Figura 12. Parámetros económicos que alimentan el modelo económico en una hoja de Excel® Microsoft®

1	COSTOS		Cantidad	Cantidad	Costo Unitario	Costo total						
2	Nombre del Recurso	Promedio	Desviación estándar	Tabulador HIMFG	Final							
3												
4	CONSULTAS								Min	Max		
5	Urgencias	0,08	0,33		\$178,00	14,24	Costos Inicial	\$2.147,00	1824,95	2469,05		
6	Gastroenterología	1,62	1,40		\$93,00	150,66	Costos Falta mejoría	\$6.513,00	5536,05	7489,95		
7	Psicología	0,02	0,14		\$93,00	1,86	Costos Persistencia de falta de mejor	\$12.751,00	10838,4	14663,7		
8	Alergias	0,17	0,47		\$93,00	15,81	Consulta	\$93,00	\$79,05	\$106,95		
9	Neurología	0,02	0,14		\$93,00	1,86	Probiótico	1400	1190	1610		
10	Pediatría	0,29	0,75		\$93,00	26,97						
11	LABORATORIO											
12	Biometría hemática	0,88	0,81		\$216,00	190,08						
13	Electrolitos séricos (Na, K, Cl)	0,23	0,43		\$57,00	13,11						
14	Calcio	0,23	0,43		\$152,00	34,96						
15	Fósforo	0,23	0,43		\$57,00	13,11						
16	Magnesio	0,23	0,43		\$46,00	10,58						
17	Glucosa	0,19	0,4		\$26,00	4,94						
18	Urea	0,21	0,41		\$152,00	31,92						
19	Creatinina	0,21	0,41		\$152,00	31,92						
20	Aspartato aminotransferasa	0,19	0,44		\$39,00	7,41						
21	Alanino aminotransferasa	0,19	0,44		\$39,00	7,41						
22	Bilirrubinas	0,15	0,41		\$36,00	5,4						
23	Gammaglutamiltransferasa	0,12	0,33		\$39,00	4,68						
24	Proteínas	0,1	0,33		\$246,00	24,6						
25	Examen General de Orina	0,44	0,67		\$26,00	11,44						
26	Urocultivo	0,18	0,39		\$66,00	11,88						
27	Tiempo de protrombina	0,33	0,47		\$36,00	11,88						
28	Tiempo de tromboplastina parcial	0,33	0,48		\$152,00	50,16						
29	Amilasa y lipasa	0,06	0,24		\$364,00	21,84						
30	Inmunoglobulinas	0,17	0,38		\$1.205,00	204,85						
31	Anti-TTG	0,02	0,14		\$866,00	13,12						
32	Anti-Endomisio	0,02	0,14		\$1.456,00	29,12						
33	Copros x 3	0,46	0,67		\$51,00	23,46						
34	Coproparasitoscópico 1	0,31	0,78		\$22,00	6,82						
35	Coprocultivo	0,15	0,36		\$51,00	7,65						
36	Antígeno de <i>Giardia intestinalis</i>	0,1	0,3		\$66,00	6,6						
37	Toxinas AB <i>Clostridium difficile</i>	0,02	0,14		\$500,00	10						
38	Amiba	0,08	0,27		\$22,00	1,76						
39	Coccidias	0,42	0,64		\$34,00	14,28						
40	Serología VHABC	0,02	0,14		\$3.208,00	64,16						
41	Ag Pylori	0,04	0,19		\$1.200,00	48						
42	Pruebas cutáneas	0,12	0,32		\$190,00	22,8						
43	GABINETE RADILÓGICO											
44	Ultrasonido	0,06	0,31		\$316,00	18,96						
45	Serie Esófago Gastro Duodenal	0,06	0,31		\$673,00	40,38						
46	ENDOSCÓPICOS											
47	Endoscopia alta	0,08	0,27		\$6.455,00	516,4						
48	Colonoscopia	0,02	0,14		\$3.858,00	77,16						
49												
50	Probiótico LGG				1400							
51												
52												

Alimentando el modelo económico (figura 12) con los parámetros clínicos y los parámetros económicos se muestra que los costos del tratamiento convencional fue de \$ 10,752.38 y los de la alternativa de tratamiento convencional + probiótico fue de \$ 9,652.75. Por lo tanto las razones costo/eficacia de ambas alternativas se presentan en la tabla 7.

Figura 12. Modelo económico creado en una hoja de Excel® Microsoft®

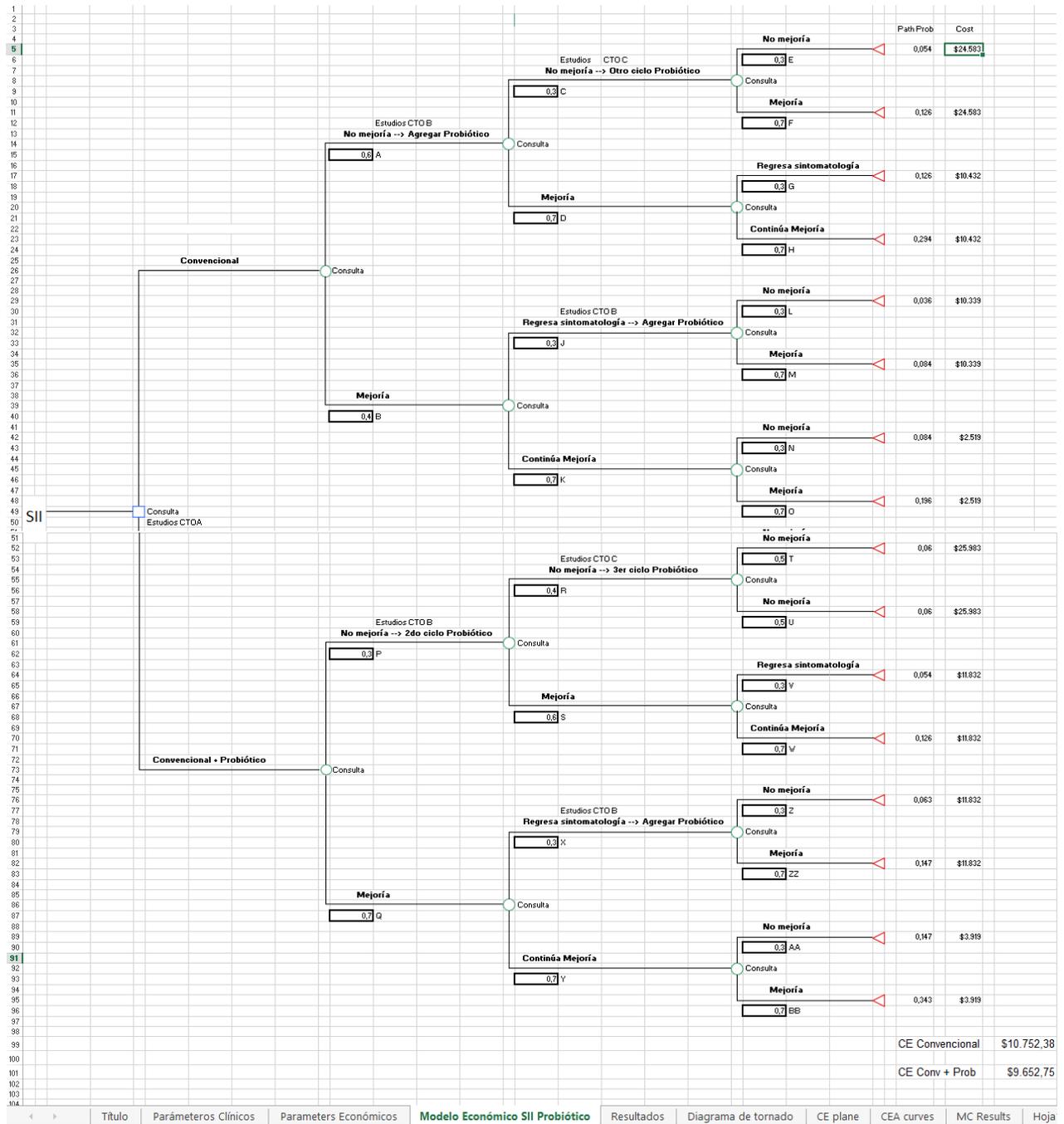


Tabla 7. Resumen de resultados de la evaluación económica

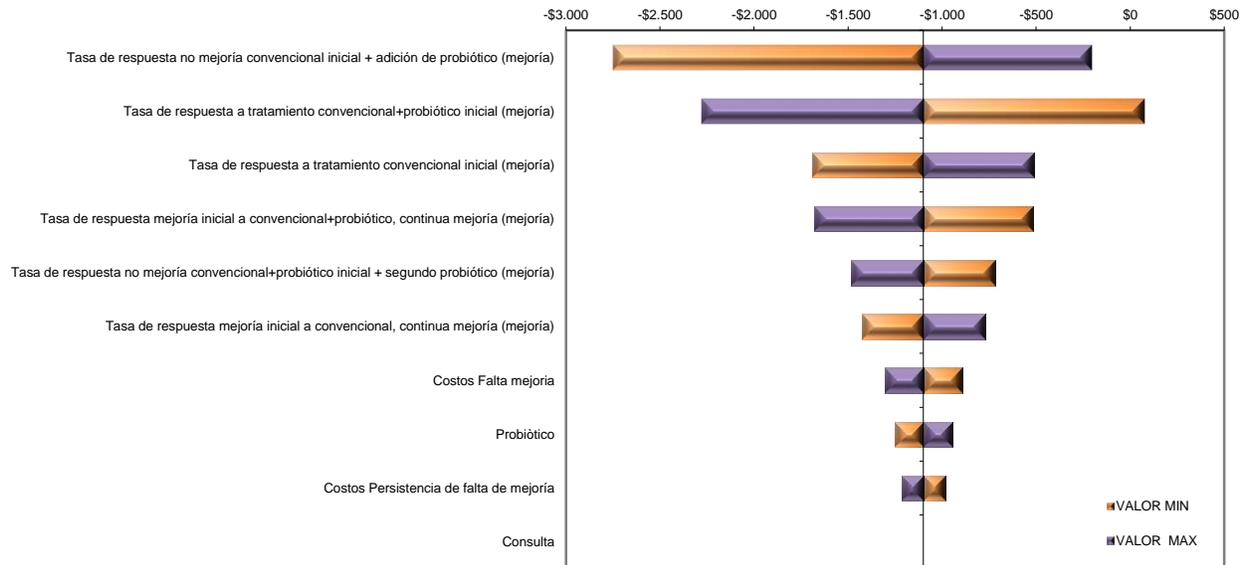
Opciones	Efectividad	Efectividad incremental	Costos	Costo Incremental	C/E
A: Convencional	0,196		\$10.752,38		
B: Convencional + Probiótico	0,343	0,147	\$9.652,75	-\$1.099,63	Es una opción dominante

La alternativa B es más eficaz y menos costosa, localizándose en el cuadrante IV, y siendo dominante. Realizando el análisis de sensibilidad univariado (Figuras 13 y 14) , se muestra que prácticamente para todos los parámetros clínicos y económicos.

Figura 13. Resultados del análisis de sensibilidad determinístico univariado

PARAMETROS	VALOR MIN	VALOR MAX	DIF
Tasa de respuesta no mejoría convencional inicial + adición de probiótico (mejoría)	-\$2.748,93	-\$208,12	\$2.540,81
Tasa de respuesta a tratamiento convencional+probiótico inicial (mejoría)	\$76,32	-\$2.275,58	\$2.351,90
Tasa de respuesta a tratamiento convencional inicial (mejoría)	-\$1.688,37	-\$510,89	\$1.177,48
Tasa de respuesta mejoría inicial a convencional+probiótico, continua mejoría (mejoría)	-\$518,02	-\$1.681,24	\$1.163,21
Tasa de respuesta no mejoría convencional+probiótico inicial + segundo probiótico (mejoría)	-\$717,55	-\$1.481,71	\$764,15
Tasa de respuesta mejoría inicial a convencional, continua mejoría (mejoría)	-\$1.428,07	-\$771,19	\$656,88
Costos Falta mejoría	-\$894,47	-\$1.304,79	\$410,32
Probiótico	-\$1.252,93	-\$946,33	\$306,60
Costos Persistencia de falta de mejoría	-\$984,87	-\$1.214,39	\$229,52
Consulta	-\$1.101,30	-\$1.097,96	\$3,35
Tasa de respuesta no mejoría convencional inicial + mejoría adición probiótico, continua mejoría (mejoría)	-\$1.099,63	-\$1.099,63	\$0,00
Tasa de respuesta mejoría inicial a convencional, reaparición síntomas + adición de probiótico (mejoría)	-\$1.099,63	-\$1.099,63	\$0,00
Tasa de respuesta no mejoría inicial + no mejoría con primer probiótico + segundo probiótico (mejoría)	-\$1.099,63	-\$1.099,63	\$0,00
Tasa de respuesta mejoría inicial a convencional, continua mejoría, y continua mejoría (mejoría)	-\$1.099,63	-\$1.099,63	\$0,00
Tasa de respuesta no mejoría convencional+probiótico inicial + no mejoría segundo probiótico + tercer probiótico (mejoría)	-\$1.099,63	-\$1.099,63	\$0,00
Tasa de respuesta no mejoría convencional+probiótico inicial + mejoría adición probiótico, continua mejoría (mejoría)	-\$1.099,63	-\$1.099,63	\$0,00
Tasa de respuesta mejoría inicial a convencional+probiótico, reaparición síntomas + adición de segundo probiótico (mejoría)	-\$1.099,63	-\$1.099,63	\$0,00
Tasa de respuesta mejoría inicial a convencional+probiótico, continua mejoría, y continua mejoría (mejoría)	-\$1.099,63	-\$1.099,63	\$0,00
Costos Inicial	-\$1.099,63	-\$1.099,63	\$0,00

Figura 14. Diagrama de tornado



CONCLUSIONES

La alternativa de manejo con tratamiento convencional junto con el uso de probiótico *Lactobacillus GG* es más efectiva y menos costosa que el tratamiento convencional por si solo en el manejo de pacientes pediátricos con síndrome de intestino irritable.

SECCIÓN VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. **Hyams J**, Di Lorenzo C, Saps M, Shulman R, Staiano A, van Tilburg M. Childhood Functional Gastrointestinal Disorders: Child/Adolescent. *Gastroenterology* 2006; 150: 1456-68.
2. **Bausserman M**, Michail S. The use of Lactobacillus GG in irritable bowel syndrome in children: a double-blind randomized control trial. *J Pediatr.* 2005; 147: 197-201.
3. **Chitkara DK**, Rawat DJ, Talley NJ. The epidemiology of childhood recurrent abdominal pain in western countries: A systematic review. *Am J Gastroenterol.* 2005; 100: 1868–75.
4. **Talley NJ**. Irritable bowel disease. En *Gastrointestinal and Liver Disease*. 8a ed. Canada: Sunder Elsevier; 2002. p.2633-52.
5. **Dong WZ**, Zou DW, Liz S, Zou XP, Zhu AY, Xu GM, et al. Study of visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome. *Chin J Dig Dis.* 2004; 5: 103-109.
6. **Spiller RC**. Infection, immune function, and functional gut disorders. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004; 2: 445–455.
7. **Kassinen A**, Krogiuss-Kurikka L, Mäkivoukko H, Rinttila T, Paulin R, Corander J, et al. The Fecal Microbiota of Irritable Bowel Syndrome Patients Differs Significantly From That of Healthy Subjects. *Gastroenterology.* 2007; 133: 24–33.
8. **Parkes GC**, Brostoff J, Whelan K, Sanderson JD. Gastrointestinal Microbiota in Irritable Bowel Syndrome: Their Role in Its Pathogenesis and Treatment. *Am J Gastroenterol.* 2008; 103: 1557–1567.
9. **Di Lorenzo C**, Colletti RB, Lehmann HP, Boyle JT, Gerson WT, Hyams JS, et al. Chronic abdominal pain in children: a clinical report of the American Academy of Pediatrics and the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005; 40: 245–248.
10. **Cremonini F**, Talley NJ. Treatments targeting putative mechanisms in irritable bowel syndrome. *Nature clinical practice: gastroenterology & hepatology.* 2005; 2(2): 82-88.
11. **Dorn DS**, Kaptchuk TJ, Park JB, Nguyen LT, Canenguez K, Nam BH, et al. A meta-analysis of the placebo response in complementary and alternative medicine trials of irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil.* 2007; 19: 630–637.
12. **Huertas-Ceballos AA**, Logan S, Bennett C, Macarthur C. Dietary interventions for recurrent abdominal pain (RAP) and irritable bowel syndrome (IBS) in childhood. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2009, Issue 1. Art. No.: CD003019. DOI: 10.1002/14651858.CD003019.pub3.
13. **Kline RM**, Kline JJ, DiPalma J, Barbero G. Enteric coated pH dependent peppermint oil capsules for the treatment of irritable bowel syndrome in children. *Journal of pediatrics.* 2001; 138: 125–128.
14. **Ford AC**, Talley NJ, Spiegel BM, Foxx-Orenstein AE, Schiller L, Quigley EM, et al. Effect of fibre, antispasmodics, and peppermint oil in the treatment of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2008; 337: a2313. doi: 10.1136/bmj.a2313.
15. **Huertas-Ceballos AA**, Logan S, Bennett C, Macarthur C. Psychosocial interventions for recurrent abdominal pain (RAP) and irritable bowel syndrome (IBS) in childhood. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2008, Issue 1. Art. No.: CD003014. DOI: 10.1002/14651858.CD003014.pub2.
16. **Vlieger AM**, Menko–Frankenhuis C, Wolfkamp SCS, Tromp E, Benninga MA. Hypnotherapy for Children With Functional Abdominal Pain or Irritable Bowel Syndrome: A Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology* 2007; 133: 1430–1436.
17. **Vlieger AM**, Blink M, Tromp E, Benninga MA. Use of Complementary and Alternative Medicine by Pediatric Patients With Functional and Organic Gastrointestinal Diseases: Results From a Multicenter Survey. *Pediatrics.* 2008; 122; e446-e451.

18. **Thomas DW**, Greer FR. Clinical Report-Probiotics and Prebiotics in Pediatrics. *Pediatrics* 2010; 126(6): 1217-1231.
19. **Szajewska H**, Setty M, Mrukowicz J, et al. Probiotics in Gastrointestinal Disease in Children: Hard and Not-So-Hard Evidence of Efficacy. *JPGN* 2006;42:454-75.
20. **McFarland LV**, Dublin S. Meta-analysis of probiotics for the treatment of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol.* 2008; 14(17): 2650-2661.
21. **Gawronska A**, Dziechciarz P, Horvath A, Szajewska H. A randomized double-blind placebo-controlled trial of *Lactobacillus* GG for abdominal pain disorders in children. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics.* 2007; 25(2): 177-84.
22. **Francavilla R**, Miniello V, Magistà AM, De Canio A, Bucci N, Gagliardi F, Lionetti E, Castellaneta S, Polimeno L, Peccarisi L, Indrio F, Cavallo L. A randomized controlled trial of *Lactobacillus* GG in children with functional abdominal pain. *Pediatrics* 2010; 126(6): 1445-1452.
23. **Horvath A**, Dziechciarz P, Szajewska H. Meta-analysis: *Lactobacillus rhamnosus* GG for abdominal pain-related functional gastrointestinal disorders in childhood. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 1302-1310.
24. **Guandalini S**, Magazzu G, Chiaro A, La-Balestra V, Di-Nardo G, Gopalan S, et al. VSL#3 improves symptoms in children with irritable bowel syndrome: a multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *JPGN* 2010;51:24-30.
25. **Niv E**, Naftali T, Hallak R, Vaisman N. The efficacy of *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 in the treatment of patients with irritable bowel syndrome—a double blind, placebo-controlled, randomized study. *Clinical Nutrition* 2005; 24: 925-931.
26. **Romano C**, Ferrau V, Cavataio F, et al. *Lactobacillus reuteri* in children with functional abdominal pain (FAP). *J Paediatr Child Health* 2010 Jul 8, Epub ahead of print. DOI: 10.1111/j.1440-1754.2010.01797.x
27. **O'Mahony L**, McCarthy J, Kelly P, et al. *Lactobacillus* and bifidobacterium in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles. *Gastroenterology* 2005;128:541-51.
28. **Scully P**, McKernan D, Keohane J, et al. Plasma cytokine profiles in females with irritable bowel syndrome and extra-intestinal co-morbidity. *Am J Gastroenterol* 2010;105:2235-2243.
29. **Schmulson M**, Pulido-London D, Rodriguez O, et al. Lower Serum IL-10 Is an Independent Predictor of IBS Among Volunteers in Mexico. *Am J Gastroenterol.* 2012 Jan 24. doi: 10.1038/ajg.2011.484.
30. **Vázquez-Frias R**, Gutiérrez Reyes G, Velásquez GN, et al. Perfil de citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias en pacientes pediátricos con síndrome de intestino irritable. En proceso de publicación
31. **Hua MC**, Lai MW, Kuo ML, et al. Decreased interleukin-10 secretion by peripheral blood mononuclear cells in children with irritable bowel syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;52(4):376-81.
32. **Hellier MD**, Sanderson JD, Morris AI, Elias E, De Caestecker J: Care of patients with gastrointestinal disorders in the United Kingdom: A strategy for the future. *Gastroenterology BSo* 2006.
33. **Hillila MT**, Färkkilä NJ, Färkkilä MA. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 2010; 45: 582-591.
34. **Dilla T**. Evaluación Económica en Medicina (1): Fundamentos y Metodología. *Evid Pediatr.* 2009; 5; 71-8.
35. **Drummond MF**, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL.. *Methods for the economic evaluation of health care programmes.* 3rd ed. Oxford: Oxford University Press; 2005.
36. **Carrera-Hueso FJ**. Aplicación de los estudios farmacoeconómicos en el hospital. *Med*

- Clin (Barc). 1998; 111: 347-53.
37. **Sacristán** JA, Ortún V, Rovira J, Prieto L, García-Alonso F; Grupo ECOMED. Evaluación económica en Medicina. Med Clin (Barc). 2004; 122: 379-82.
 38. **Pinto** PJL y Sánchez MFI. Métodos para la evaluación económica de nuevas prestaciones. Centre de Recerca en Economia I Salut – CRES. Ministerio de Sanidad y Consumo. España.
 39. **Hungin** APS, Whorwell PJ, Tack J, Mearin F. The prevalence, patterns and impact of irritable bowel syndrome: an international survey of 40,000 subjects. Aliment Pharmacol Ther 2003;17:643–650.
 40. **Drossman** DA, Li Z, Andruzzi E et al. (1993) U.S. householder survey of functional gastrointestinal disorders. Prevalence, sociodemography, and health impact. Digestive Diseases and Sciences, 1993; 38, 1569 - 1580.

SECCIÓN IX. ANEXOS**Anexo 1. Cuestionario para expertos
Uso de probióticos en SII**

En un paciente pediátrico mayor de 6 años, sin ningún antecedente de importancia, por demás sano, con malestar o dolor abdominal en mesogastrio, que se presenta al menos una vez a la semana en los dos últimos meses, acompañado en al menos un 25% de los casos con cambio en la frecuencia o apariencia de las evacuaciones, sin ningún otro síntoma acompañante, sugerente de síndrome de intestino irritable.

Para confirmar o descartar el diagnóstico usted solicita los siguientes estudios:

Nombre	
Biometría hemática	
Electrolitos séricos	
Química sanguínea	
Examen general de orina	
Urocultivo	
Coproparasitoscópico en serie de 3	
Coprocultivo	
Toxinas A y B para <i>Clostridium difficile</i>	
Antígeno fecal para <i>Giardia intestinalis</i>	
Inmunoglobulinas séricas	
Anticuerpos anti-transglutaminasa	
Test de hidrógeno espirado	
Prueba de aliento	
Radiografía simple de abdomen	
Ultrasonido abdominal	
TAC abdomen	
Resonancia magnética de abdomen	
Endoscopia alta	
Cápsula endoscópica	
Colonoscopia	
No requiere ningún examen	
Otro (especifique)	

¿En el caso de confirmar el diagnóstico de SII, usted consideraría el uso de probióticos?

- a) No () → Muchas gracias, es todo!
- b) SI ()

En caso de respuesta afirmativa:

¿Cuáles prescribe de la siguiente tabla?

Nombre	De acuerdo a su experiencia ¿En cuántos de cada 10 hay respuesta? Respuesta es:
Bio Gaia® (<i>L. reuteri</i>)	
Enterogermina® (<i>B. clausii</i>)	
Floratil® (<i>S. boulardii</i>)	
Lacteol® (<i>L. fermentum</i> + <i>L. delbrueki</i>)	
Lactipan® (<i>L. acidophilus</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. rhamnosus</i> , etc)	
Neoflor® (<i>Enterococcus faecium</i>)	
Probio HP (
Otro	

¿Por cuántas semanas lo prescribe?

- a) < 2
- b) 4
- c) 6
- d) 8
- e) > 10

De cada 10 pacientes que trata con este probiótico, ¿Cuántos mejoran?

De los que mejoran ¿Cuántas semanas está libre de síntomas con el esquema de probióticos que usted prescribió?

- a) < 1
- b) 1 a < 2
- c) 2 a < 4
- d) 4 a < 8
- e) 8 a < 12
- f) Otra, especifique: _____

De acuerdo a la literatura *Lactobacillus rhamnosus* es eficaz para el manejo de niños con síndrome de intestino irritable en 7 de cada 10. De los otros probióticos no hay estudios, pero de los probióticos disponibles o que usan de forma empírica, usted podría considerar que el éxito sea igual, mayor o menor

- a) Igual
- b) Mayor

c) Menor

En caso de que su respuesta sea mayor o menor, ¿podría completar la siguiente tabla para el (los) probiótico(s) que use?

Nombre	De acuerdo a su experiencia ¿En cuántos de cada 10 hay respuesta? Respuesta es:
Bio Gaia® (<i>Lactobacillus reuteri</i>)	
Enterogermina® (<i>Bacillus clausii</i>)	
Floratil® (<i>Saccharomyces boulardii</i>)	
Lacteol® (<i>Lactobacillus fermentum</i> + <i>Lactobacillus delbrueki</i>)	
Lactipan® (<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactobacillus rhamnosus</i> , <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i> , etc)	
Neoflor® (<i>Enterococcus faecium</i>)	
Pro Bio HP® (<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Bifidobacterium lactis Bb12</i>)	

De los pacientes que no mejoraron con el esquema inicial, ¿Les solicita algún nuevo estudio?

- a) No
- b) SI

En caso afirmativo, ¿Cuál o cuáles?

De los pacientes que no mejoraron con el esquema inicial, ¿les prescribe un nuevo ciclo de probióticos?

- a) No
- b) Si

En caso afirmativo, prescribe el mismo probiótico?

- a) Si
- b) No

En caso de que prescriba un segundo ciclo de probiótico, de acuerdo a su experiencia ¿Cuál es la eficacia de este segundo ciclo? Es decir, de cada 10 pacientes inicialmente no respondedores, que reciben un segundo ciclo de probióticos, ¿Cuántos mejoran?

- a) _____ de cada 10

De los pacientes que no mejoraron con el segundo esquema, ¿Les solicita algún nuevo estudio?

b) No

c) SI

En caso afirmativo, ¿Cuál o cuáles?

De los pacientes que no mejoraron con el segundo esquema, ¿Usted les prescribe un tercer ciclo de probióticos?

a) No

b) Si

En caso afirmativo, prescribe el mismo probiótico?

a) Si

b) No

En caso de que prescriba un tercer ciclo de probiótico, de acuerdo a su experiencia ¿Cuál es la eficacia de este tercer ciclo? Es decir, de cada 10 pacientes no respondedores, que reciben un tercer ciclo de probióticos, ¿Cuántos mejoran?

a) _____ de cada 10