

# Racecadotril en la gastroenteritis aguda infantil

ENRIQUETA ROMÁN<sup>a</sup> Y MARÍA LUZ CILLERUELO<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Pediatría. Hospital de Fuenlabrada. Fuenlabrada. Madrid.

<sup>b</sup>Servicio de Pediatría. Hospital Severo Ochoa. Leganés. Madrid. España.

*Cézard JP, Dubamel JF, Meyer M, Pharaon I, Bellaiche M, Maurage C, et al. Efficacy and tolerability of racecadotril in acute diarrhea in children. Gastroenterology 2001;120:799-805.*

*Salazar-Lindo E, Santisteban-Ponce J, Chea-Woo E, Gutiérrez M. Racecadotril in the treatment of acute watery diarrhea in children. N Engl J Med 2000;343: 463-7.*

*Turk D, Berard H, Fretault N, Lecomte JM. Comparison of racecadotril and loperamide in children with acute diarrhea. Aliment Pharmacol Ther 1999;13 (Suppl 6): 27-32.*

## Resumen

**E**n 2 estudios aleatorizados y controlados con placebo a doble ciego, realizados en Francia y en Perú, se valoró la eficacia y la tolerancia del racecadotril como tratamiento coadyuvante de la rehidratación oral en niños de 3 meses a 4 años hospitalizados con diarrea aguda.

En ambos ensayos se administró, junto con la rehidratación oral, racecadotril o placebo. La tolerancia se estableció con el registro de todos los efectos adversos acaecidos. Se incluyó a 154 pacientes en el grupo tratado con racecadotril y 149 en el grupo control. De éstos, completaron el seguimiento 117 (76%) en el primer grupo y 116 (78%) en el segundo grupo.

En los pacientes tratados con racecadotril se observó, respecto al grupo con placebo, una disminución del volumen fecal producido las primeras 48 h, las primeras 24 h y durante todo el período de la enfermedad. También fue significativamente menor la ingesta de solución de rehidratación y la presencia de un cociente  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  urinario  $< 1$ .

Se observaron efectos adversos en el 10% de los pacientes (16/154) tratados con racecadotril y en el 9,4% (14/149) de los tratados con placebo, la mayoría fue de carácter leve o moderado y predominaron los vómitos.

## Puntos clave

- No existe un tratamiento específico de la gastroenteritis aguda, el objetivo terapéutico es la corrección de la deshidratación y la recuperación nutricional.
- El racecadotril añadido a la rehidratación oral es eficaz en el tratamiento sintomático de algunos tipos de diarrea, pues disminuye la intensidad y duración de ésta.
- Debido a su mecanismo de acción, el racecadotril estaría indicado en las gastroenteritis con un componente predominantemente secretor y se desaconseja su uso en las gastroenteritis enteroinvasivas.
- Los efectos adversos de este fármaco son escasos y la mayoría, de carácter leve.

Un tercer estudio aleatorizado y controlado a doble ciego se realizó en Francia, en niños con gastroenteritis aguda, para comparar la eficacia, tolerancia y seguridad del racecadotril frente a la loperamida.

Se incluyó a 102 niños/as de 2 a 10 años de edad, con diarrea aguda sin hospitalizar, de los que 52 se trataron con racecadotril y 50 con loperamida. Se consideró, como criterio primario de eficacia, el número de deposiciones líquidas hasta la curación y, como criterios secundarios, la duración de la diarrea y la tasa de recurrencias. La tolerancia y la seguridad se evaluaron mediante el registro de los efectos adversos durante el tratamiento, la valoración de cambios en el perímetro abdominal y la incidencia de estreñimiento.

No hubo diferencias entre los 2 grupos respecto a ninguno de los 3 parámetros de eficacia considerados. Se observaron efectos adversos en el 11,5% de los pacientes tratados con racecadotril y en el 22,5% de los tratados con loperamida, y el más frecuente fueron los vómitos. La incidencia de estreñimiento fue significativamente mayor en los pacientes tratados con loperamida (58%) que en los tratados con racecadotril (36,5%), aunque su duración fue similar en ambos grupos.

La gastroenteritis aguda es una inflamación de la mucosa gástrica e intestinal, producida en la mayoría de los casos por una infección entérica. Se traduce clínicamente en un cuadro de diarrea de instauración rápida, con síntomas acompañantes como náuseas, vómitos, fiebre o dolor abdominal. En nuestro medio, los principales agentes de la diarrea aguda infantil son los virus<sup>1,2</sup> y se estima que, en el mundo, cada uno de los 140 millones de niños nacidos anualmente experimenta una media de 7-30 episodios de diarrea en los primeros 5 años de vida<sup>3</sup>. Esto hace que, en los países industrializados, continúe siendo una de las primeras causas de morbilidad infantil y de demanda de atención sanitaria.

No existe un tratamiento específico de la gastroenteritis aguda como tal. En la mayoría de los casos se trata de un proceso autolimitado y el principal objetivo en el abordaje terapéutico de los pacientes pediátricos es la corrección de la deshidratación y la recuperación nutricional, sin que esto incida en la evolución de la diarrea. Un hecho habitual es que la persistencia de los síntomas, a pesar de conseguirse la rehidratación, conduce a los padres y cuidadores a la idea de un fallo del tratamiento.

En estos procesos en población adulta es frecuente el uso de fármacos inhibidores de la motilidad intestinal (loperamida y otros opiáceos, y anticolinérgicos), modificadores de la secreción intestinal (sales de bismuto) y sustancias adsorbentes (colesteraquina, sales de aluminio). Su uso no está indicado en la infancia, porque no se ha demostrado su eficacia y por la existencia de importantes efectos secundarios<sup>4</sup>.

Recientemente, se ha descrito en adultos la eficacia y buena tolerancia por vía oral de un inhibidor específico de la encefalinasa; el racecadotril (acetorfanio)<sup>5-8</sup>. La inhibición de la encefalinasa, enzima localizada en el epitelio del intestino delgado, entre otros sitios, impide la degradación de los opioides endógenos (encefalinas) (fig. 1). Estos opioides estimulan el receptor delta antisecre-

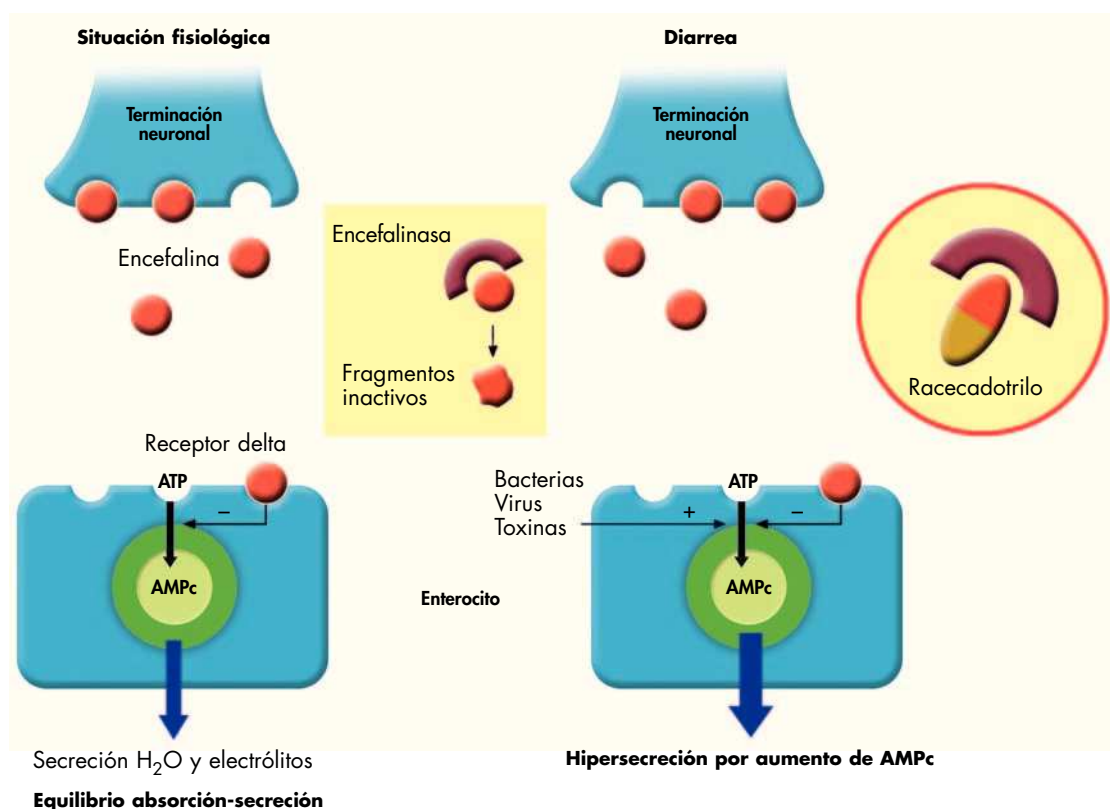
tor y reducen, de esta manera, la hipersecreción de agua y electrolitos en la luz intestinal. Este efecto antihipersecretor no se acompaña de un aumento en el tiempo de tránsito intestinal<sup>9</sup>.

Los trabajos citados mostraron, en adultos<sup>5,7,8</sup>, una efectividad del racecadotril en la resolución de los síntomas similar a la conseguida con el tratamiento con loperamida, pero con significativamente menos efectos adversos como: la distensión abdominal, el dolor abdominal o el estreñimiento. Un cuarto estudio<sup>6</sup>, que compara la eficacia del racecadotril frente al placebo, demostró la eficacia del primero en la resolución de los síntomas. Hay que resaltar el pequeño tamaño de la muestra estudiada en 2 de los trabajos anteriores, ambos aleatorizados y controlados a doble ciego con loperamida<sup>5</sup> (69 sujetos en total) o con placebo<sup>6</sup> (72 sujetos).

En población infantil, se han realizado 2 estudios aleatorizados, controlados con placebo a doble ciego, en Francia (estudio multicéntrico)<sup>10</sup> y en Perú (estudio en un único centro)<sup>11</sup> para valorar la eficacia y tolerancia del racecadotril como tratamiento coadyuvante de la rehidratación oral en niños hospitalizados con diarrea aguda.

En ambos ensayos se administró, junto con la rehidratación oral, racecadotril en dosis de 1,5 mg/kg cada 8 horas durante 5 días en el grupo estudio, y placebo en el grupo control con la misma pauta de administración. Los criterios de inclusión y exclusión, así como los parámetros de eficacia primarios y secundarios se exponen en la tabla 1. Ambos ensayos consideran el mismo parámetro de eficacia primario: la disminución en el volumen fecal durante las primeras 48 horas de tratamiento, aunque divergen en los criterios de eficacia secundarios.

En los pacientes tratados con racecadotril, se observó una disminución del volumen fecal del 40%<sup>10</sup> y 45%<sup>11</sup>, respecto al grupo con placebo, durante las primeras 48 horas de tratamiento (criterio primario de eficacia), así como del volumen producido las primeras 24



**Fig. 1.** Mecanismo de acción del racecadotril. Bloquea la encefalinasa y aumenta, de esta manera, el valor de encefalina libre. Este neuropeptido de la pared intestinal estimula el receptor delta e inhibe el paso de ATP a AMPc, con lo que disminuye la hipersecreción neta de H<sub>2</sub>O y electrolitos por el aumento de AMPc que existe en la diarrea.

**Tabla 1.** Racecadotril comparado con placebo en niños con gastroenteritis. Diseño del estudio

	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión	Parámetros de eficacia primarios	Parámetros de eficacia secundarios
<b>Cézard et al<sup>10</sup></b> (Francia)	Niños/as de 3 meses a 4 años Hospitalizados Diarrea < 72 h	Diarrea crónica Déficit de peso Enfermedad sistémica Tratamiento farmacológico previo	Volumen fecal en las primeras 48 h	Volumen fecal en las primeras 24 horas Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> urinario Duración de la diarrea Número de deposiciones
<b>Salazar-Lindo et al<sup>11</sup></b> (Perú)	Niños de 3 meses a 3 años Hospitalizados Diarrea ≤ 5 días	Diarrea invasiva Deshidratación grave Enfermedad grave concomitante	Volumen fecal en las primeras 48 h	Volumen fecal total Duración de la diarrea Ingesta de solución oral de rehidratación

**Tabla 2.** Racecadotril comparado con placebo en niños con gastroenteritis. Resultados

	Cézard et al <sup>10</sup> (Francia)				Salazar-Lindo et al <sup>11</sup> (Perú)			
	Racecadotril		Placebo		Racecadotril		Placebo	
Número de pacientes	86 <sup>a</sup>	58 <sup>b</sup>	82 <sup>a</sup>	63 <sup>b</sup>	68 <sup>a</sup>	59 <sup>b</sup>	67 <sup>a</sup>	53 <sup>b</sup>
Volumen fecal en las primeras 48 h	9 g/h*	8 g/h*	15 g/h	16 g/h	92 g/kg*	ND	170 g/kg	ND
Volumen fecal en las primeras 24 h	11 g/h*	12 g/h*	16 g/h	18 g/h	NC			
Volumen fecal total	NC				157 g/kg*	ND	331 g/kg	ND
Duración de la diarrea (recuperación a los 5 días)	88% V/79% M <sup>c</sup>		90% V/82% M <sup>c</sup>		84% <sup>c</sup>		66% <sup>c</sup>	
Número de deposiciones	ND				NC			
Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> urinario < 1	24,1% <sup>c*</sup>		53,3% <sup>c</sup>		NC			
Volumen de rehidratación oral	NC				853 ml <sup>c*</sup>		1.298 ml <sup>c</sup>	

<sup>a</sup>Grupo incluido en el análisis por intención de tratar.

<sup>b</sup>Grupo que completa protocolo.

<sup>c</sup>Sin datos sobre si los resultados son del grupo por intención de tratar o en el que completa protocolo.

\*Diferencia significativa respecto al grupo tratado con placebo (p < 0,05).

ND: sin datos.

NC: no se considera el criterio de eficacia.

V/M: varones/mujeres.

horas y durante todo el período de enfermedad (tabla 2). También fue significativamente menor la ingesta de solución de rehidratación oral<sup>11</sup> y la proporción de pacientes con un cociente Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> urinario < 1<sup>10</sup>, lo que implica una mejor rehidratación con el racecadotril. Los mismos resultados se observaron si se desglosaban los grupos según la presencia o no de rotavirus como agente causal, lo que confirma el componente secretor en la gastroenteritis por rotavirus. La duración de la diarrea fue menor en los niños tratados con racecadotril, en los que el 50% de pacientes con rotavirus positivo se había recuperado a las 6 h en el estudio francés y a las 28 horas en el estudio peruano, frente a las 28 h del grupo control en

el estudio francés y las 72 horas de este grupo en el peruano. La diferencia entre ambos estudios sería atribuible a la población estudiada, con el posible deterioro nutricional de los pacientes en el caso de Perú, al tratarse de un país en vías de desarrollo.

Respecto a la tolerancia, se observaron efectos adversos en 16 pacientes de los 154 tratados con racecadotril (10%) y en 14 de los 145 tratados con placebo (9,7%). La mayoría de estos efectos se describe como leve o moderado. El estudio francés cita como efecto más frecuente los vómitos, registrados en el 8% de pacientes que recibieron racecadotril y en el 3,7% de pacientes tratados con placebo.

## Comentario

Todos los niños estudiados en los 2 primeros ensayos son pacientes ingresados, los estudios no incluyen niños con gastroenteritis tratados de forma ambulatoria.

No hay ningún comentario sobre los problemas de administración en niños pequeños, puesto que éstos se incluyen desde los 3 meses de edad.

Llama la atención, en ambos trabajos, una cierta confusión en la exposición de los resultados:

– En algunos casos, no se define si se observan en el grupo incluido por intención de tratar o en el que completa el protocolo, como se expone en la tabla 2, aunque presumiblemente los datos se refieran

a resultados observados en el primer grupo e incluyan a los posibles pacientes que no completaron totalmente el estudio.

– No existen datos sobre los resultados de algunos parámetros considerados como criterios de eficacia secundarios, como el número y características de deposiciones en el estudio francés.

– No están expuestas claramente las características de los efectos adversos, ni la intensidad de los vómitos, citada como efecto secundario más frecuente. Hay que considerar que el vómito es un síntoma habitual en la gastroenteritis. No se hace ningún comentario sobre la incidencia del estreñimiento, observado en el 36% de los pacientes tratados con racecadotril en el estudio de comparación frente a loperamida<sup>12</sup>.

Se puede concluir, no obstante, que los 2 estudios considerados establecen la eficacia del racecadotril como coadyuvante de la rehidratación oral en el tratamiento de la gastroenteritis de niños/as hospitalizados de 3 meses a 4 años de edad. Asimismo, los efectos secundarios parecen poco frecuentes y de carácter leve.

El tercer estudio aleatorizado, controlado, a doble ciego y multicéntrico se realizó en Francia, en niños/as de 2-10 años de edad con gastroenteritis aguda sin hospitalizar y describe una eficacia similar en la resolución de los síntomas del racecadotril frente a la loperamida, con menos efectos secundarios. Es importante estudiar la eficacia del fármaco en pacientes tratados de forma ambulatoria, pues los anteriores estudios se realizaron en niños hospitalizados y se podría esperar una menor eficacia en procesos más leves. También sería interesante disponer de estudios de eficacia y tolerancia en menores de 2 años sin hospitalizar.

Así mismo, no existe actualmente ningún estudio que incluya pacientes con gastroenteritis enteroinvasiva, por lo que, de momento, no se puede aconsejar el uso del racecadotril en estos casos.

## Bibliografía



● Importante    ●● Muy importante

■ Ensayo clínico controlado

■ Epidemiología

■ Metaanálisis

1. Román E, Negrodo A, Dalton RM, Wilhelmi I, Sánchez-Fauquier A. Molecular detection of human calicivirus among Spanish children with acute gastroenteritis. *J Clin Microbiol* 2002;40:3857-9.
2. Dalton RM, Román E, Negrodo A, Wilhelmi I, Glass RI, Sánchez-Fauquier A. Astrovirus acute gastroenteritis among children in Madrid, Spain. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:1038-41.
3. Román E, Sánchez-Fauquier A. Epidemiología de los agentes asociados a la gastroenteritis aguda infantil. *Pediatr* 2001;(Supl 2):43-52.
4. Sandhu BK, for the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Working Group on Acute Diarrhea. Practical guidelines for the management of gastroenteritis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;33:36S-9S.
5. Roge J, Baumer P, Berard H, Schwartz JC, Lecomte JM. The enkephalinase inhibitor, acetorphan, in acute diarrhea. A double-blind, controlled clinical trial versus loperamide. *Scand J Gastroenterol* 1993;28:352-4.
6. Hamza H, Ben Khalifa H, Baumer P, Berard H, Lecomte JM. Racecadotril versus placebo in the treatment of acute diarrhea in adults. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13(Suppl 6):15-9.
7. Vetel JM, Berard H, Fretault N, Lecomte JM. Comparison of racecadotril and loperamide in adults with acute diarrhea. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13(Suppl 6):21-6.
8. Prado D; Global Adult Racecadotril Study Group. A multinational comparison of racecadotril and loperamide in the treatment of acute watery diarrhea in adults. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:656-61.
9. Matheson AJ, Noble S. Racecadotril. *Drugs* 2000;59:829-35.
10. ●● Cézard JP, Duhamel JF, Meyer M, Pharaon I, Bellaiche M, Muraige C, et al. Efficacy and tolerability of racecadotril in acute diarrhea in children. *Gastroenterology* 2001;120:799-805.
11. ●● Salazar-Lindo E, Santisteban-Ponce J, Chea-Woo E, Gutierrez M. Racecadotril in the treatment of acute watery diarrhea in children. *N Engl J Med* 2000;343: 463-7.
12. ● Turk D, Berard H, Fretault N, Lecomte JM. Comparison of racecadotril and loperamide in children with acute diarrhea. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13(Suppl 6):27-32.