

### RACECADOTRILO

Nº 3 / 2004

**Antidiarreico antisecretor intestinal, inhibidor selectivo de la enzima encefalinasa, para administración vía oral en la diarrea aguda.**

#### MECANISMO DE ACCIÓN

El racecadotril es un antidiarreico antisecretor intestinal profármaco del tiorfano. Actúa inhibiendo de forma selectiva a la encefalinasa plasmática, enzima responsable de la degradación de las encefalinas naturales, regulando la secreción intestinal de agua y electrolitos. Su acción es exclusivamente periférica (sólo se distribuye a los tejidos un 1% de la dosis administrada), no afectando de forma significativa a la secreción basal ni al tiempo de tránsito intestinal y sin apreciarse efectos a nivel del Sistema Nervioso Central (SNC) (1,2,3).

#### INDICACIONES

- Tratamiento sintomático complementario de las diarreas agudas en lactantes (mayores de 3 meses) y en niños cuando la rehidratación oral y las medidas de soporte habituales sean insuficientes para controlar el cuadro clínico.
- Tratamiento sintomático de la diarrea aguda en el adulto (1).



**POSOLOGÍA** Adultos: una cápsula tres veces al día, preferentemente antes de las comidas principales, durante no más de 7 días.

**Lactantes y niños:** Se administra vía oral junto con el tratamiento de rehidratación oral (RO). El granulado puede añadirse a los alimentos o dispersarse en agua o en el biberón, mezclándolo bien y tomándolo inmediatamente. El tratamiento ha de mantenerse hasta que se produzcan 2 deposiciones normales, pero no debe durar más de 7 días. La dosis se calcula en función del peso corporal: 1,5mg/Kg por toma, con una toma inicial seguida de otras 3 repartidas a lo largo del día. No existen ensayos clínicos controlados en menores de 3 meses de edad (1,2).

**FARMACOCINÉTICA** Por vía oral el racecadotril es absorbido rápidamente, estando la duración y extensión de efecto en función de la dosis administrada. El pico de actividad sobre la encefalina se observa a las 2 horas y su acción inhibitoria es de aproximadamente 8 horas. Con los alimentos la actividad máxima se retrasa una hora.

Sólo un 1% de la dosis administrada se distribuye en los tejidos. Se hidroliza rápidamente al metabolito activo, que a su vez se transforma en metabolitos inactivos los cuales se eliminan por vía renal, fecal y pulmonar. La vida media es de aproximadamente 3 horas (1,2).

#### EFFECTOS SECUNDARIOS

Los efectos secundarios descritos en los ensayos clínicos se presentaron con una incidencia similar a placebo. Los más frecuentes fueron vómitos, estreñimiento (<1%) y fiebre, y rara vez erupciones exantemáticas y vértigo. No se han detectado alteraciones a nivel del SNC (1,2,3).

**INTERACCIONES** Hasta el momento, no se han descrito interacciones con otros medicamentos. El tratamiento conjunto con racecadotril y loperamida o nifuroxácida no modifica la cinética del racecadotril (1).



#### CONTRAINDICACIONES y PRECAUCIONES

El racecadotril está contraindicado en caso de hipersensibilidad al producto activo o a alguno de los excipientes, diarrea enteroinvasiva, diarreas por antibióticos de amplio espectro y embarazo. Se recomienda tener precaución debido a la presencia de sacarosa como excipiente en las presentaciones de lactantes y niños. No debe usarse en insuficiencia renal o hepática o durante la lactancia debido a la ausencia de datos en estas poblaciones (1,2).

#### EFICACIA

##### Ensayos frente a placebo

- En niños se han realizado dos estudios aleatorizados controlados con placebo doble ciego, en Francia (estudio multicéntrico con 5 centros) y en Perú (estudio en un único centro) para valorar la eficacia y tolerancia del racecadotril como tratamiento coadyuvante de la rehidratación oral (RO) en niños hospitalizados con diarrea aguda. En ambos ensayos se administró, junto con la RO, racecadotril a la 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.

Ambos estudios consideran el mismo parámetro de eficacia primario: la disminución del volumen fecal durante las primeras 48 horas de tratamiento. En los pacientes tratados con racecadotril, se observó una disminución del volumen fecal del 40% (4) y 45% (5), respecto al grupo con placebo durante las primeras 48 horas de tratamiento (criterio primario de eficacia), así como del volumen producido las primeras 24 horas y durante todo el periodo de enfermedad. La duración de la diarrea fue menor en los niños tratados con racecadotril particularmente en el estudio francés.

⇒ Ambos estudios establecen la eficacia del racecadotril como coadyuvante de rehidratación oral en el tratamiento de la diarrea aguda de niños hospitalizados de 3 meses a 4 años. Los efectos secundarios son poco frecuentes y de carácter leve. Sin embargo, todos los niños estudiados en ambos ensayos, son pacientes ingresados, no conociéndose la eficacia del racecadotril en niños con diarrea aguda tratados de forma ambulatoria. Sería importante estudiar la eficacia del fármaco en pacientes tratados de forma ambulatoria y con procesos más leves.

- En una publicación sobre la utilidad de los medicamentos en la diarrea aguda, se concluye que se podría considerar el uso de racecadotril en lactantes y niños lo suficientemente comprometidos como para requerir ingreso. Sin embargo, dado lo que ha pasado con otras medicaciones (por ejemplo cisaprida), se necesitan más datos antes de que se puedan recomendar el uso de antidiarreicos, incluido el racecadotril (6). Por otra parte, el grupo de trabajo sobre diarrea aguda de los niños, presentado en el primer congreso mundial de gastroenterología pediátrica, no cita el racecadotril como tratamiento de la diarrea (8).
- En adultos hay dos ensayos clínicos frente a placebo con dosis de 100 mg tres veces al día, presentando un descenso en la incidencia de diarreas de un 30%, así como de los síntomas asociados. La duración media de la diarrea se redujo un día en aquellos pacientes en tratamiento con racecadotril (7). Debido a la menor importancia fisiológica de las encefalinas en los adultos, en este grupo de población la eficacia es menor y hay que tener en cuenta que algunos ensayos presentaron ciertas limitaciones en su diseño (8).

- En el segundo estudio realizado en pacientes VIH positivos con diarrea crónica, se produjo una reducción de más de un tercio en el número de las deposiciones al tratarse con racecadotril 100-200 mg tres veces al día (10).

### Ensayos frente a loperamida

Aunque hay múltiples publicaciones en las que se afirma que la loperamida no está indicada en la diarrea aguda en la infancia porque no se ha demostrado su eficacia y presentan importantes efectos secundarios (11) existen estudios que la comparan con racecadotril.

- En un ensayo realizado en niños con diarrea aguda se administró racecadotril (1,5mg/Kg en 3 tomas diarias, n=52) o loperamida (0,03mg/Kg en 3 tomas, n=50), hasta conseguir la recuperación. No se observaron diferencias en el número de deposiciones y el tiempo hasta la resolución de la diarrea, ni en la frecuencia de los efectos adversos, ni en las tasas de recurrencias (3).  
En un ensayo clínico comparado con loperamida, racecadotril produjo menos estreñimiento (37% vs 58%, p=0,03). Los vómitos fueron los efectos adversos más notificados en dos estudios aunque su incidencia no se diferenciaba estadísticamente de los producidos por la loperamida (3).
- En otro estudio (12) aleatorizado, controlado, doble ciego y multicéntrico realizado en Francia en niños de 2 a 10 años con diarrea aguda sin hospitalizar, se comparó la eficacia del racecadotril con la loperamida. No hubo diferencias en la eficacia en los dos grupos de niños tratados con ambos fármacos pero se observó una mayor incidencia de vómitos en los pacientes tratados con loperamida (22,5%) que en los tratados con racecadotril (11,5%) y una mayor incidencia de estreñimiento en los pacientes tratados con loperamida (58%) que en los tratados con racecadotril (36,5%).
- En un ensayo clínico aleatorizados, doble ciego controlado con 147 adultos con diarrea aguda, racecadotril mostró una eficacia similar a loperamida (2 mg 3 veces al día). El número de deposiciones hasta la resolución de la diarrea y la duración media de la misma fue similar en ambos grupos (3).
- En otro ensayo con 69 adultos con diarrea de origen infeccioso, ésta se resolvió en los 2 días siguientes del inicio del tratamiento tanto en los que se administró racecadotril 100 mg, 3 veces al día como aquellos con loperamida 2 mg, 3 veces al día (13).
- En otro estudio con 574 adultos con diarrea aguda, en los dos grupos (racecadotril 100 mg, 3 veces al día) o loperamida (2 mg inicialmente seguida de 1 mg tras cada deposición diarreica, máximo 8 mg al día) la duración de la diarrea fue similar tanto a las 24 como a las 48 horas del inicio del tratamiento (3).
- En el ensayo multicéntrico en el que participaron 945 pacientes de 14 países la eficacia de ambos medicamentos fue similar, asociado con menor estreñimiento en los tratados con racecadotril (14).

### BIBLIOGRAFÍA

- Ficha Técnica de Tiorfan®, Laboratorio Ferrer Internacional) AGEMED. Mº Sanidad y Consumo. 2002.
- Racecadotril. Inf Ter Sis Nac Salud 2002;26(5):134-35.
- Matheson AJ, Noble S. Racecadotril. Drugs 2000;59(4):836-7.
- Cézard JP, Duhamel JF, Meyer M 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, Gutierrez M. Racecadotril in the treatment of acute watery diarrhea in children. N Engl J Med 2000;343(7):463-7.
- Rhoads, J. Marc M.D. Are Medications Useful as Adjunctive Therapy for Oral Rehydration Solutions? JPGN 2001; 32: 1.
- Davidson G; Barnes G, Bass D et al. Infectious Diarrhea in Children: Working Group Report of the First World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. JPGN 2002; 35 (supp):143-150.
- Baumer P, Danquechin Dorval E, Bertrand J, Vetel JM, Schwartz JC, Lecomte JM. Effects of acetorphan, an enkephalinase inhibitor, on experimental and acute diarrhoea. Gut 1992;33(6):753-8.
- Huijghebaert S, Awouters F. Racecadotril versus loperamide. Antidiarrheal Research revisited. Dig Dis Sci 2003;48(2):239-50.
- Beaugerie L, Baumer P, Chaussade S, Berard H, Rozenbaum W, Pialoux G, Le Quintrec Y, Schwartz JC, Lecomte JM. Treatment of refractory diarrhoea in AIDS with acetorphan and octreotide: a randomized crossover study. Eur J Gastroenterol Hepatol. 1996;8(5):485-9.

- Mittal, S. K.; Mathew, Joseph L. Regulating the Use of Drugs in Diarrhea. JPGN 2001; 33 (supp 2): 26-30.
- Turk D, Berard H, Fretault N, Lecomte JM. Comparison of racecadotril and loperamide in children with acute diarrhea. Aliment Pharmacol Ther 1999; 13 (supp 6): 27-32.
- Roge J, Baumer P, Berard H, Schwartz JC, Lecomte JM. The enkephalinase inhibitor, acetorphan, in acute diarrhoea. A double-blind, controlled clinical trial versus loperamide. Scand J Gastroenterol. 1993;28(4):352-4.
- Prado D. A multinational comparison of rocecadotril and loperamide in the treatment of acute watery diarrhoea in adults.

### CONCLUSIONES

- El racecadotril es un antidiarreico antisecretor intestinal, perteneciente a un nuevo grupo farmacológico, indicado en las diarreas agudas cuando la rehidratación oral y las medidas de soporte habituales no son suficientes para controlar el cuadro clínico.
- Como coadyuvante al tratamiento con rehidratación oral ha demostrado una eficacia similar a otras alternativas como la loperamida. Esta eficacia es más consistente en los estudios realizados en niños que en los de adultos, pero en esta población la loperamida no debería usarse.
- Su posible ventaja es la menor incidencia de efectos adversos como estreñimiento, distensión abdominal y ausencia de efectos a nivel de Sistema Nervioso Central; aunque se requieren más ensayos en la práctica clínica.
- Podría utilizarse en la diarrea aguda en lactantes y niños como coadyuvante de la rehidratación oral, pero son necesarios más estudios que demuestren su eficacia, particularmente en niños con procesos diarreicos leves y moderados que no requieren hospitalización

### POTENCIAL TERAPÉUTICO



MODESTA MEJORA

### COSTE / Tratamiento (Tto.) / día

PRINCIPIO ACTIVO	Dosis Diaria Habitual	Coste/ Tto. / día (€)
<b>Racecadotril</b>		
Lactantes	30-60 mg	0,72-1,42
Niños	90-180 mg	0,73-1,46
<b>Loperamida</b>		
niños 2-12 años	0,8-12 mg	0,1-1,57

Coste calculado con la especialidad de menor precio o precio de referencia.

PRESENTACIONES COMERCIALES	PVP (€)	Dispensación
Tiorfan lactantes® 10 mg	10,42	Receta médica
30 y 100 sobres monodosis	23,83	
Tiorfan lactantes® 30 mg	10,63	
30 y 100 sobres monodosis	24,30	
Tiorfan® 100 mg 20 cápsulas	11,86	

Fuente: Nomenclator SIFARCAN Marzo 2004

◆ La información que se presenta es la disponible actualmente, siendo susceptible de futuras modificaciones en función de los avances científicos que se produzcan.

**Comité Editorial: SERVICIO CÁNTABRO DE SALUD**  
ISSN: 1576-8287 Dep. Legal: SA 166-2000

**Autores: Gutiérrez I\*, Lozano MJ\*\*, Sangrador A\***  
\* Farmacéutica de Atención Primaria.

\*\* Profesora Titular de Pediatría. Universidad de Cantabria.

