

Resúmenes epistemonikos

Medwave 2016;16(Suppl 2):e6438 doi: 10.5867/medwave.2016.6438

¿Es efectivo el racecadotril como tratamiento para la diarrea aguda en niños? -Primera actualización

Autores: Josefina Sáez[1,2], Lorena Cifuentes[1,2,3,4]

Filiación:

[1] Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

[2] Proyecto Epistemonikos, Santiago, Chile

[3] Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

[4] Programa de Salud Basada en Evidencia, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

E-mail: lcifuen@med.puc.cl

Citación: Sáez J, Cifuentes L. Is racecadotril effective for acute diarrhea in children? -First update. *Medwave* 2016;16(Suppl 2):e6438 doi: 10.5867/medwave.2016.6438

Fecha de publicación: 6/5/2016

Resumen

Este resumen Epistemonikos (Living FRISBEE: Living FRIendly Summary of the Body of Evidence using Epistemonikos) es una actualización del resumen publicado en Diciembre de 2015, basado en la detección de dos nuevas revisiones sistemáticas que no habían sido identificadas en la versión anterior. La gastroenteritis o diarrea aguda es una enfermedad habitualmente autolimitada, pero que consume recursos sanitarios y constituye un motivo de consulta frecuente en pediatría. El racecadotril, un inhibidor de la encefalinasa intestinal, se ha usado como tratamiento porque disminuiría la duración de la diarrea y la pérdida de líquidos, pero no hay evidencia que justifique su uso rutinario. Utilizando la base de datos Epistemonikos, la cual es mantenida mediante búsquedas en 30 bases de datos, identificamos cinco revisiones sistemáticas que en conjunto incluyen nueve estudios aleatorizados relevantes para nuestra pregunta. Realizamos un metanálisis y tablas de resumen de los resultados utilizando el método GRADE. Concluimos que el uso de racecadotril probablemente disminuye la duración del cuadro de diarrea aguda en población pediátrica y que no se asociaría a mayor tasa de eventos adversos.

Sobre la actualización

Este resumen Epistemonikos (Living FRISBEE: Living FRIendly Summary of the Body of Evidence using Epistemonikos) es una actualización del resumen publicado en Diciembre de 2015 (doi: [10.5867/medwave.2015.6339](https://doi.org/10.5867/medwave.2015.6339)), basado en dos revisiones sistemáticas identificadas con posterioridad[1],[2]. Sólo una de las nuevas revisiones [1] incluye un estudio aleatorizado que las otras no consideran, sin embargo se trata de una comparación con loperamida en vez de placebo, por lo que no responde directamente a la pregunta de interés. La misma revisión [1] aporta un nuevo metanálisis sobre efectos adversos reportados en los pacientes que recibieron racecadotril comparados con los que recibieron placebo.

La nueva evidencia incorporada en este resumen no lleva a cambios en la certeza de la evidencia ni en la estimación de la magnitud de los efectos. Dado que una revisión [1] incorporó un metanálisis sobre efectos

adversos, se añadió en este resumen porque contribuye a las consideraciones para la toma de decisión.

Problema

La gastroenteritis o diarrea aguda es una enfermedad habitualmente autolimitada que dura entre cinco y siete días, pero que constituye un motivo de consulta frecuente y se traduce en consumo de recursos importante para los sistemas de salud. Uno de los objetivos del tratamiento es prevenir la deshidratación severa, especialmente en población pediátrica y específicamente en lactantes. La principal terapia es el uso de sales de rehidratación oral, sin embargo, éstas no reducen ni la duración de la enfermedad ni la pérdida de líquidos.

Racecadotril es una droga antisecretora que ejerce su efecto antidiarreico inhibiendo la encefalinasa intestinal, prolongando la acción de opioides endógenos en el tracto

intestinal y reduciendo entonces la excreción de agua y electrolitos. A pesar de la racionalidad existente detrás del mecanismo fisiopatológico, no está claro si es una alternativa efectiva y segura para la diarrea aguda en niños.

Métodos

Utilizamos la base de datos Epistemonikos, la cual es mantenida mediante búsquedas en 30 bases de datos, para

identificar revisiones sistemáticas y sus estudios primarios incluidos. Con esta información generamos un resumen estructurado, siguiendo un formato preestablecido, que incluye mensajes clave, un resumen del conjunto de evidencia (presentado como matriz de evidencia en Epistemonikos), metanálisis del total de los estudios, tablas de resumen de resultados con el método GRADE, y tabla de otras consideraciones para la toma de decisión.

Mensajes clave

- El uso de racecadotril probablemente disminuye la duración del cuadro de diarrea aguda en población pediátrica.
- La terapia con racecadotril probablemente es segura en población pediátrica y no se asociaría a un mayor riesgo de eventos adversos.
- Si bien sería una intervención beneficiosa y de bajo riesgo en el tratamiento de la diarrea aguda, aún tiene alto costo en relación a los beneficios que otorgaría.

Acerca del conjunto de evidencia para esta pregunta

<p>Cuál es la evidencia. Véase matriz de evidencia en Epistemonikos más abajo.</p>	<p>Encontramos cinco revisiones sistemáticas [1],[2],[3],[4],[5] que incluyen diez estudios controlados aleatorizados, reportados en nueve referencias [6],[7],[8],[9],[10],[11],[12],[13],[14] (una referencia reporta 2 estudios [12]). Uno de los estudios incluidos en una de las revisiones [14] compara racecadotril con loperamida, razón por la cual no fue incorporado en el análisis.</p>
<p>Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios</p>	<p>Todos los estudios incluyeron exclusivamente pacientes pediátricos, entre 3 y 71 meses de vida, con diarrea aguda de etiología bacteriana o viral. Cuatro estudios consideraron exclusivamente pacientes hospitalizados [6], [7],[10],[12] y cinco sólo pacientes ambulatorios [8],[9], [11],[12],[13]. Se registró el volumen y número de deposiciones el día previo al inicio de la intervención, sin mostrar diferencias entre los grupos incluidos.</p>
<p>Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios</p>	<p>Los estudios evaluaron la intervención racecadotril oral, seis en dosis de 1,5 mg/kg cada 8 horas [6],[7],[8],[9],[10],[11], dos administraron 10 mg o 20 mg cada 8 horas ajustado por peso (mayor o menor a 9 kg) [12] y uno no especifica la dosis utilizada [13]. Todos los estudios incluidos en el análisis compararon la adición de racecadotril a tratamiento estándar (sales de rehidratación oral). Tres agregaron placebo al grupo control [6],[7],[10].</p>
<p>Qué tipo de desenlaces midieron</p>	<p>Se midió la proporción de respondedores a tratamiento (definido como duración de la diarrea menor a 48 hrs), proporción de pacientes no curados al quinto día de terapia, volumen y tasa diaria de deposiciones, número de vómitos en las primeras 48 horas de tratamiento y efectos adversos reportados durante el tratamiento.</p>

Resumen de los resultados

La información sobre los efectos de racecadotril está basada en nueve estudios aleatorizados que incluyen 1384 pacientes. Se consideró como desenlace principal la resolución del cuadro de diarrea aguda antes de 48 horas, denominado "proporción de pacientes respondedores" y basado en una revisión que realizó el metanálisis con datos individuales de los pacientes [5] incluidos en los ensayos clínicos. Dada la importancia para la toma de decisión, se incorporó el metanálisis de cinco estudios [6],[7],[8],[12] reportado en una revisión [1] que incorpora los datos de los efectos adversos registrados durante la terapia.

- El uso de racecadotril probablemente disminuye la duración del cuadro de diarrea aguda en población pediátrica. La certeza de la evidencia es moderada.
- El uso de racecadotril no se asoció a una mayor tasa de efectos adversos al utilizarlo como tratamiento de diarrea aguda en población pediátrica. La certeza de la evidencia es moderada.

Racecadotril para la diarrea aguda en niños				
Pacientes	Niños con diarrea aguda			
Intervención	Racecadotril			
Comparación	Sales de rehidratación oral con o sin placebo			
Desenlace	Efecto absoluto*		Efecto relativo (IC 95%)	Certeza de la evidencia (GRADE)
	SIN racecadotril	CON racecadotril		
	Diferencia: pacientes por 1000			
Proporción de respondedores	243 por 1000	505 por 1000	RR 2,08 (1,80 a 2,41)	⊕⊕⊕ ¹ Moderada
	Diferencia: 262 pacientes más por 1000 (Margen de error: 194 a 342 más)			
Efectos adversos	144 por 1000	143 por 1000	RR 0,99 (0,73 a 1,34)	⊕⊕⊕ ¹ Moderada
	Diferencia: 1 paciente menos por 1000 (Margen de error: 39 menos a 49 más)			
Margen de error = Intervalo de confianza del 95%. RR: Riesgo relativo. GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group. *Los riesgos SIN racecadotril están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo CON racecadotril (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error). ¹ Se disminuyó la certeza de la evidencia por riesgo de sesgo, dado que habían estudios aleatorizados no ciegos y/o que no ocultaron la secuencia de aleatorización.				

Acerca de la certeza de la evidencia (GRADE)*

⊕⊕⊕⊕

Alta: La investigación entrega una muy buena indicación del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es baja.

⊕⊕⊕○

Moderada: La investigación entrega una buena indicación del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es moderada.

⊕⊕○○

Baja: La investigación entrega alguna indicación del efecto probable. Sin embargo, la probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es alta.

⊕○○○

Muy baja: La investigación no entrega una indicación confiable del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es muy alta.

* Esto es también denominado 'calidad de la evidencia' o 'confianza en los estimadores del efecto'.

† Sustancialmente distinto = una diferencia suficientemente grande como para afectar la decisión

Otras consideraciones para la toma de decisión

A quién se aplica y a quién no se aplica esta evidencia

- Esta evidencia se aplica a pacientes pediátricos con diagnóstico clínico de diarrea aguda, de etiología bacteriana o viral, tanto hospitalizados como ambulatorios.
 - En los estudios incluidos en las revisiones sistemáticas incorporadas en el presente resumen se excluyeron los pacientes inmunocomprometidos o con comorbilidades importantes.
-

Sobre los desenlaces incluidos en este resumen

- Se seleccionó el desenlace "proporción de respondedores" porque se consideró crítico para la toma de decisiones, de acuerdo a la opinión de los autores de este resumen. Se trata además del único reportado en todos los estudios clínicos aleatorizados disponibles, y se encuentra metanalizado en una de las revisiones [5] incluidas en este resumen.
 - Se incorporó en esta actualización un metanálisis con el reporte de efectos adversos del uso de racecadotril versus placebo, que proporciona datos cuantitativos sobre la seguridad del tratamiento.
 - Podría ser relevante analizar desenlaces como la necesidad de hospitalización, hidratación endovenosa, reconsulta en servicios de urgencia, entre otros.
-

Balance riesgo/beneficio y certeza de la evidencia

- Racecadotril probablemente es un fármaco seguro en población pediátrica [15]. No se identificaron diferencias significativas en la tasa de efectos adversos reportados con o sin terapia. Las manifestaciones descritas con o sin el uso de racecadotril incluyeron vómitos, dolor abdominal, distensión, rash cutáneo y un caso de elevación transitoria de transaminasas (con racecadotril) [1].
 - En ninguno de los estudios se reportaron efectos adversos importantes con el uso de racecadotril y constituye un fármaco aprobado para población pediátrica [14].
 - La certeza de la evidencia es moderada, pero sería una terapia beneficiosa y de bajo riesgo para disminuir la duración de la diarrea aguda.
-

Qué piensan los pacientes y sus tratantes

- Racecadotril es una terapia complementaria para la diarrea aguda que no reemplaza el uso de sales de rehidratación oral.
 - Dado que la consulta pediátrica involucra a los padres y/o cuidadores del paciente, es importante considerar las preocupaciones o aprensiones que pudiesen tener sobre la enfermedad. En este escenario y recalando que la diarrea aguda tiene un curso habitualmente autolimitado, podría sugerirse como un tratamiento coadyuvante que puede ser beneficioso, pero que tiene costos asociados.
-

Consideraciones de recursos

- Racecadotril aún es un fármaco poco distribuido y añade costo al tratamiento estándar de la enfermedad. Sin embargo, considerando que puede disminuir la duración del cuadro y si esto se asociara a un menor riesgo de deshidratación, podría disminuir el consumo de recursos del sistema de salud (uso de camas hospitalarias, reconsulta en servicios de urgencia). Sin embargo, no es posible realizar un adecuado balance costo/beneficio con la evidencia existente, en especial por no contar con información de otros desenlaces importantes.
-

Diferencias entre este resumen y otras fuentes

- Las conclusiones expuestas son concordantes con las que se desprenden de las revisiones sistemáticas publicadas sobre el uso de racecadotril en población pediátrica.
 - Las revisiones sistemáticas incorporadas no modifican las conclusiones expuestas en el resumen previamente publicado. Una de ellas [1] incorpora una estrategia de metanálisis de tratamientos múltiples que propone además de la eficacia de racecadotril, una posible superioridad - a través de análisis indirecto - en comparación a los otros tratamientos coadyuvantes disponibles. Sin embargo, su metodología no permite compararla con las otras revisiones incluidas en este resumen ni calificar la certeza de la evidencia que expone.
 - Se revisó la Guía Clínica Basada en Evidencia para el Manejo de Gastroenteritis Aguda de la European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) y la
-

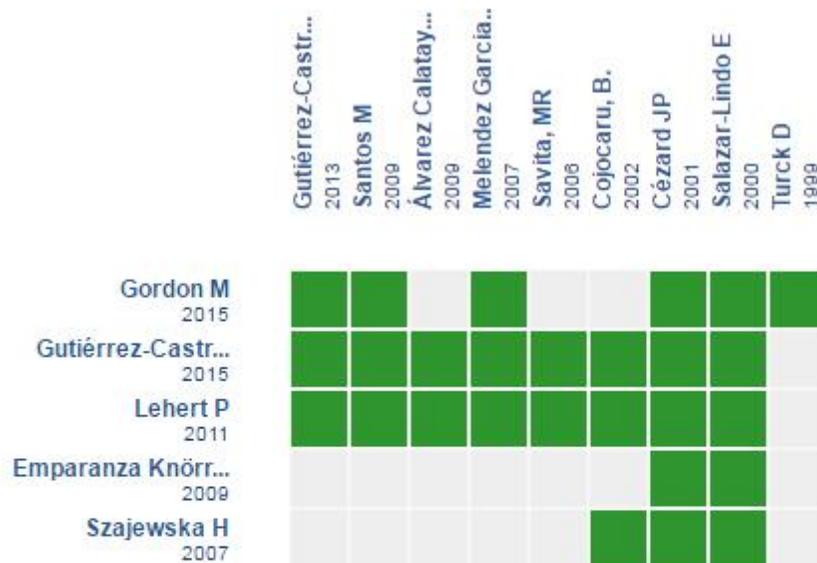
European Society for Pediatric Infectious Diseases[16]. La información concuerda con la expuesta en el presente resumen.

¿Puede que cambie esta información en el futuro?

- La certeza de la evidencia disponible es moderada, aunque sólo se evaluó un desenlace respecto a la efectividad de la terapia con racecadotril.
- Existen estudios aleatorizados en curso sobre el uso de racecadotril en diarrea aguda. Además identificamos una revisión sistemática en desarrollo que propone la realización adicional de un metanálisis en red (network meta-analysis) con el objetivo de determinar el efecto relativo de intervenciones farmacológicas y nutricionales para reducir la duración de la diarrea en población pediátrica [17]. Considerando lo anterior, es probable que aparezca nueva información relevante para esta pregunta en el futuro.

Cómo realizamos este resumen

Mediante métodos automatizados y colaborativos recopilamos toda la evidencia relevante para la pregunta de interés y la presentamos en una matriz de evidencia.



Comenzando desde cualquier revisión sistemática, Epistemonikos construye una matriz basada en las conexiones existentes en la base de datos.

El autor de la matriz puede seleccionar la información pertinente para una pregunta específica de salud (típicamente en formato PICO) de manera de desplegar el conjunto de información para esa pregunta.

Las *filas* representan las revisiones sistemáticas que comparten al menos un estudio primario, y las *columnas* muestran los estudios.

Los recuadros en verde corresponden a estudios incluidos en las respectivas revisiones.

Siga el enlace para acceder a la **versión interactiva**: [Racecadotril para diarrea aguda en población pediátrica](#)

Notas

Si con posterioridad a la publicación de este resumen se publican nuevas revisiones sistemáticas sobre este tema, en la parte superior de la matriz se mostrará un aviso de "nueva evidencia". Si bien el proyecto contempla la actualización periódica de estos resúmenes, los usuarios

están invitados a comentar en *Medwave* o contactar a los autores mediante correo electrónico si creen que hay evidencia que motive una actualización más rápida.

Luego de crear una cuenta en Epistemonikos, al guardar las matrices recibirá notificaciones automáticas cada vez que exista nueva evidencia que potencialmente responda a esta pregunta. El detalle de los métodos para elaborar este resumen están descritos aquí:

<http://dx.doi.org/10.5867/medwave.2014.06.5997>.

La Fundación Epistemonikos es una organización que busca acercar la información a quienes toman decisiones en salud, mediante el uso de tecnologías. Su principal desarrollo es la base de datos Epistemonikos (www.epistemonikos.org).

Los resúmenes de evidencia siguen un riguroso proceso de revisión por pares interno.

Declaración de conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses con la materia de este artículo.

Referencias

- Gordon M, Akobeng A. Racecadotril for acute diarrhoea in children: systematic review and meta-analyses. *Arch Dis Child*. 2016 Mar;101 (3):234-40. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
- Gutiérrez-Castrellón P, Ortíz-Hernández AA, Llamosas-Gallardo B, Acosta-Bastidas MA, Jiménez-Gutiérrez C, Díaz-García L, et al. [Efficacy of racecadotril vs. smectite, probiotics or zinc as an integral part of treatment of acute diarrhea in children under five years: A meta-analysis of multiple treatments]. *Gac Med Mex*. 2015 May-Jun;151(3):329-37. | [PubMed](#) |
- Empanaza Knörr JI, Ozcoidi Erro I, Martínez Andueza MC, Callén Bleuca MT, Alústiza Martínez E, Aseguiolaza Iparraguirre I. [Systematic review of the efficacy of racecadotril in the treatment of acute diarrhoea]. *An Pediatr (Barc)*. 2008 Nov;69(5):432-8. | [PubMed](#) |
- Szajewska H, Rusczyński M, Chmielewska A. Effects of iron supplementation in nonanemic pregnant women, infants, and young children on the mental performance and psychomotor development of children: a systematic review of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2010 Jun;91(6):1684-90. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
- Lehert P, Chéron G, Calatayud GA, Cézard JP, Castrellón PG, Garcia JM, et al. Racecadotril for childhood gastroenteritis: an individual patient data meta-analysis. *Dig Liver Dis*. 2011 Sep;43(9):707-13. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
- 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 Aug 17;343(7):463-7. | [PubMed](#) |
- Cézard JP, Duhamel JF, Meyer M, Pharaon I, Bellaiche M, Maurage C, et al. Efficacy and tolerability of racecadotril in acute diarrhea in children. *Gastroenterology*. 2001 Mar;120(4):799-805. | [PubMed](#) |
- Santos M, Marañón R, Miguez C, Vázquez P, Sánchez C. Use of racecadotril as outpatient treatment for acute gastroenteritis: a prospective, randomized, parallel study. *J Pediatr*. 2009 Jul;155(1):62-7. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
- Álvarez Calatayud G, Pinel Simón G, Taboada Castro L, Santos Sebastián M, Rivas Castillo A. Effectiveness of racecadotril in the treatment of acute gastroenteritis. *Acta Pediátrica Española*. 2009 2009;67(3):177-22. English. | [Link](#) |
- Savita MR. Racecadotril -a novel drug for treatment of acute watery diarrhoea in Indian children. *Karnataka Pedicon 2005 Conference Abstracts Pediatric Oncall*; 2006.
- Cojocar B, Bocquet N, Timsit S, Wille C, Boursiquot C, Marcombes F, et al. [Effect of racecadotril in the management of acute diarrhea in infants and children]. *Arch Pediatr*. 2002 Aug;9(8):774-9. | [PubMed](#) |
- Gutiérrez-Castrellón P, Acosta-Bastidas M, Llamosas Gallardo B. Ensayo clínico aleatorizado y análisis farmacoeconómico del impacto de racecadotril (Hidrasec®) como coadyuvante en el tratamiento de la gastroenteritis aguda sobre la reducción de los gastos hospitalarios relacionados en lactantes menores de 24 meses. *Rev Invest Clin*. 2013. | [Link](#) |
- Meléndez García JM, Rodríguez JT. Racecadotril en el tratamiento de la diarrea aguda en niños. *Rev Facultad Med (Guatemala)*. 2007;4:25-8.
- Turck D, Berard H, Fretault N, Lecomte JM. Comparison of racecadotril and loperamide in children with acute diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther*. 1999 Dec;13 Suppl 6:27-32. | [PubMed](#) |
- Rautenberg TA, Zerwes U, Foerster D, Aultman R. Evaluating the cost utility of racecadotril for the treatment of acute watery diarrhea in children: the RAWD model. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2012;4:109-16. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
- Alfredo Guarino A, Albano F, Ashkenazi S, Gendrel D, Hoekstra H, Shamir R, et al. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Paediatric Infectious Diseases Evidence-based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe: UpDate 2014. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014 Jul;59(1):132-52. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
- Florez ID, Al-Khalifah R, Sierra JM, Granados CM, Yepes-Nuñez JJ, Cuello-García C, et al. The effectiveness and safety of treatments used for acute diarrhea and acute gastroenteritis in children: protocol for a systematic review and network meta-analysis. *Syst Rev*. 2016 Jan 20;5:14. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |

Correspondencia a:
[1] Facultad de Medicina
Pontificia Universidad Católica de Chile
Lira 63
Santiago Centro
Chile



Esta obra de Medwave está bajo una licencia Creative Commons Atribución-No Comercial 3.0 Unported. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, Medwave.