

RACECADOTRILO, NUEVO ANTIDIARRÉICO

González Gero M^a Y, Muñiz Gavilán A. Farmacéuticas Atención Primaria. Cuenca

El tratamiento de la rehidratación oral ha aportado una reducción extraordinaria de la morbilidad y mortalidad en la diarrea, pero su efecto sobre el volumen o frecuencia de las deposiciones es escaso. Aunque el uso indiscriminado de antidiarreicos debe desestimarse como primera medida terapéutica, en ocasiones es necesario añadirlos al tratamiento de rehidratación. Recientemente se ha comercializado en España para uso pediátrico y en adultos el racecadotriilo (RA). Es un fármaco que puede ser útil para el tratamiento de la diarrea aguda en lactantes y niños porque aunque su eficacia es similar a loperamida, ésta está contraindicada en niños menores de 2 años (1,2).

INDICACIONES (3)

El RA está indicado en el tratamiento sintomático complementario de las diarreas agudas en lactantes (mayores de 3 meses), en niños y en adultos cuando la rehidratación oral y las medidas de soporte habituales sean insuficientes para controlar el cuadro clínico.

POSOLOGÍA (2,3)

Se administra por vía oral, junto con el tratamiento de rehidratación oral. La biodisponibilidad no se modifica si se administra con los alimentos, pero la actividad máxima se retrasa aproximadamente 1 h y media.

En lactantes (mayores de 3 meses) y en niños la dosis recomendada se determina en función del peso corporal: 1,5 mg/kg inicialmente y a continuación tres veces al día, hasta que se produzcan 2 deposiciones normales, pero no sobrepasando los 7 días de tratamiento:

- 3-9 meses (< 9 kg): 1 sobre de 10 mg por toma.
- 9-30 meses (9-13 kg): 2 sobres de 10 mg por toma.
- 30 meses-9 años (13-27 kg): 1 sobre de 30 mg/ toma.
- 9 años (> 27 kg): 2 sobres de 30 mg por toma.
- Adultos: 100 mg/8h, preferentemente antes de las comidas principales, durante un máximo de 7 días.

MECANISMO DE ACCIÓN (2, 3, 4)

El RA (conocido también como acetorfán) es un antidiarreico antisecretor intestinal, que inhibe selectivamente la encefalinas intestinal, responsable de la degradación de las encefalinas (opioides endógenos que regulan la reabsorción de agua y electrolitos). La inhibición de la encefalinas es la responsable del efecto antisecretor (sólo se produce ante una situación de hipersecreción y no en condiciones basales), que se manifiesta por una reducción de la salida de agua y electrolitos a la luz intestinal. A diferencia de loperamida, carece de efectos sobre la motilidad intestinal.

Por vía oral, su actividad es periférica, sin efectos sobre el sistema nervioso central.

FARMACOCINÉTICA (2, 3)

Se absorbe rápidamente, apareciendo la actividad sobre la encefalinas plasmática a los 30 min, con una duración del efecto inhibitor de 8 h. La vida media del RA es de aproximadamente 3 h.

Cuando se administra por vía oral, no parece atravesar la barrera hematoencefálica.

RA es un profármaco, que tras su administración oral se hidroliza rápidamente en su metabolito activo (tiorfano). Se une en un 90 % a proteínas plasmáticas y se transforma en metabolitos inactivos los cuales se eliminan por vía renal, fecal y pulmonar.

EFICACIA CLÍNICA

Se estudia en tres ensayos clínicos randomizados (ECR) y doble ciego, en niños hospitalizados con diarrea aguda grave, como tratamiento adyuvante a una solución de rehidratación oral (SRO). Dos de los ensayos son controlados con placebo^{1,4,5} en niños entre 3 meses y 4 años (n=307). Ambos tratamientos se administraron por vía oral, 3 veces al día, el RA a una dosis de 1,5 mg/kg. RA produjo una reducción significativa de la emisión de heces en 24 y 48 h en comparación con placebo. La duración media de la diarrea fue significativamente inferior con RA (28 h, independientemente de la presencia de rotavirus) que con placebo (72 h en rotavirus positivo y 52 h en rotavirus negativo). Lo mismo sucedió en el consumo total de SRO.

En el otro ECR comparativo con loperamida (LO)^{5,6} 0,03 mg/kg/8 h (n=102 niños entre 2 y 10 años) no se observaron diferencias en el número de deposiciones antes de la resolución del cuadro y tiempo hasta la resolución de la diarrea. La incidencia de efectos adversos fue del 11,5% con RA y del 22 % con LO, especialmente el estreñimiento cuya incidencia fue significativamente mayor con LO.

Aparte de esta escasa experiencia clínica en niños se dispone de algunos estudios con RA en adultos. En un ECR multicéntrico⁷, simple ciego en el que se compara RA 100 mg/ 8 h y loperamida 2 mg/ 8 h, (n=945 pacientes ambulatorios con diarrea aguda), la diarrea se resolvió

rápido (55 h) con ambos tratamientos y con alto grado de éxito clínico (92 y 93%, respectivamente). Un 19% experimentó acontecimientos adversos, siendo la incidencia inferior con RA (14,2 % vs 23,9 %). La duración de la distensión abdominal fue significativamente más corta y el estreñimiento significativamente menos frecuente. En otro ECR^{5,8} multicéntrico, doble ciego (n=157) se compara ambos fármacos con las mismas pautas durante una semana o hasta resolución del cuadro. El número medio de deposiciones y la duración del cuadro fue similar para ambos grupos de tratamiento. Ambos fueron bien tolerados, pero el estreñimiento de rebote fue mayor con LO.

EFECTOS SECUNDARIOS

En general en los estudios realizados la tolerabilidad de RA parece buena. La incidencia de acontecimientos adversos fue similar para RA y placebo en adultos y niños con diarrea aguda⁵. En dos estudios realizados en niños^{1,6} el vómito fue el acontecimiento adverso más frecuente asociado a RA, sin diferencias significativas con LO. Los más frecuentes³ son: vómitos (5%), fiebre (1,3 %), manifestaciones cutáneas, vértigo y estreñimiento (>1%). No se han observado alteraciones del SNC.

CONTRAINDICACIONES (3)

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes (sacarosa: en casos de intolerancia a la fructosa, síndrome de malabsorción de glucosa y sacarosa o deficiencia de sacarasa-isomaltasa).

Diarrea enteroinvasiva, caracterizada por fiebre y sangre en las deposiciones, y diarrea provocada por el tratamiento con antibióticos de amplio espectro.

ADVERTENCIAS (3)

En diabetes hay que tener en cuenta la cantidad de sacarosa que tiene el sobre (0,96 g en la presentación de 10 mg; 2,89 g en la presentación de 30 mg).

No existen ensayos clínicos en lactantes de menos de 3 meses de edad, insuficiencia renal o hepática, embarazo y lactancia, por lo que no se recomienda su utilización en este tipo de pacientes.

INTERACCIONES (3)

Hasta el momento no se han descrito interacciones con otros fármacos en el hombre. In vitro el RA, no actúa como inductor ni inhibidor enzimático del citocromo P-450. No modifica la unión a las proteínas de fármacos fuertemente unidas a ellos.

CONCLUSIONES

1. RA está indicado en el tratamiento sintomático complementario de las diarreas agudas en lactantes (> de 3 meses), en niños y en adultos cuando la rehidratación oral y las medidas de soporte habituales sean insuficientes para controlar el cuadro clínico.
2. Por vía oral, su actividad es periférica, sin efectos sobre el SNC.
3. En los estudios comparativos, en niños y adultos, el RA mostró una eficacia similar a LO, con menos efectos adversos, en particular el estreñimiento.
4. La principal aportación del RA, es su utilidad en niños < 2 años, en los que LO está contraindicada, sin embargo, el número de pacientes de este grupo de edad incluido en los EC parece muy escaso para establecer conclusiones significativas.
5. La rehidratación oral sigue siendo el pilar básico del tratamiento de la diarrea aguda

P.Activo	Nombre comercial	Presentación	PVP (€)	(^c)Posología	Coste Tto Día (€)
Racecadotril	Tiorfan [®] Lactantes	10 mg 30 sobres	10,42	Lactan < 9 Kg=10 mg	1,04
	Tiorfan [®] Niños	30 mg 30 sobres	10,63	Niño ≈ 20 kg= 30 mg	1,06
	Tiorfan [®] Adultos	100 mg 20 cáps	11,86	Adulto= 100 mg x 3	1,78
Loperamida	Fortasec [®] ;Taguinol [®] ;Imosec [®]	0,2 mg/ml 100 ml sol	3,72; 2,63; 2,49	Niños ≈ 20 kg=	0,33; 0,23; 0,22
	Fortasec [®] ;Taguinol [®] ;Loperan [®]	2 mg 10 cáps	3,21; 2,28; 1,93	0,03 mg/kg x 3	0,96; 0,68; 0,58
	Fortasec [®] ;Loperan [®]	2 mg 20 cáps	4,95; 2,87	Adulto= 2 mg x 3	0,74; 0,43

Fuente: Nomenclátor Digitalis. SESCAM. Marzo 2003 . (^c) Posología= dosis de ensayos clínicos: Racecadotril (1,5 mg/kg x 3), Loperamida (0,03 mg/kg x 3)

BIBLIOGRAFÍA

1. Cézard JP, Duhamel JF, et al. Efficacy and tolerability of racecadotril in acute diarrhea in children. *Gastroenterology* 2001; 120: 4: 799-805.
2. Cuesta MT, Martínez M, Martínez M. Nuevos principios activos: Racecadotril. *Inf Terapéutica SNS* 2002; 26: 5: 134-5.
3. Ficha técnica de Tiorfan[®] Lactantes, Tiorfan[®] Niños y Tiorfan[®] Adultos. Ferrer Internacional, S.A. Mayo 2002.
4. Salazar-Lindo E, Santibañ-Ponce E, et al. Racecadotril in the treatment of acute watery diarrhea in children. *N Engl J Med* 2000; 343: 7: 463-7.
5. Matheson A, Noble S. Racecadotril. *Drugs* 2000;59 (4):829-35.
6. Turck D, Berard H, Fretault N, Lecomte JM. Comparison of racecadotril and loperamide in children with acute diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13:27-32.
7. Prado D. A multinational comparison of racecadotril and loperamide in the treatment of acute watery diarrhoeae in adults. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37:656-61.
8. Vetel JM, Berard H, Fretault N, Lecomte JM. Comparison of racecadotril and loperamide in adults with diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13:21-6.

Comité de Redacción: Arroyo Pineda V, Díez de Celis C, González Gero M^a Y, Lloret Callejo M^a A, Montero Fernández M^a J, Muñoz Gavilán A, Muñoz Carreras M^a I, Pérez Rodríguez I, Ventura López P.

Colaboración: Comisiones del Uso Racional del Medicamento de Albacete, Alcázar de San Juan, Ciudad Real, Cuenca, Guadalajara, Puertollano, Talavera de la Reina y Toledo.

Dirección de Correo: Purificación Ventura López: Avda 1^o de Mayo, 32.13500 Puertollano (Ciudad Real). Teléfono: 926-42.74.04, Fax: 926-44.00.29. e-mail: pventura@sescam.org

Edita SESCAM: Gerencias de Atención Primaria de: Albacete, Alcázar de San Juan, Ciudad Real, Cuenca, Guadalajara, Puertollano, Talavera de la Reina y Toledo.

I.S.S.N.: 1576-2408 - D.L.: GU-141-2000 - N.I.P.O.: 352-00-029-6