



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

Impacto de la administración de Rececadotriló (Hidrased®) como coadyuvante en el tratamiento de la diarrea aguda infantil sobre la necesidad de hospitalización por deshidratación, la reducción de los gastos hospitalarios relacionados y los gastos familiares: Revisión Sistemática con Meta-análisis



TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

QUE PRESENTA:

**DRA. RUTH AURORA LÓPEZ GONZÁLEZ
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN:
PEDIATRÍA**

**TUTOR:
DR. PEDRO GUTIÉRREZ CASTRELLÓN**



MÉXICO, D. F.

JUNIO 2005

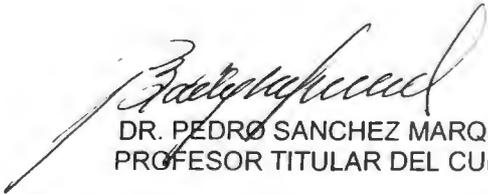
**Impacto de la administración de Racecadotril (Hidrasec®) como
coadyuvante en el tratamiento de la diarrea aguda infantil sobre la
necesidad de hospitalización por deshidratación, la reducción de los
gastos hospitalarios relacionados y los gastos familiares: Revisión
Sistemática con Meta-análisis**



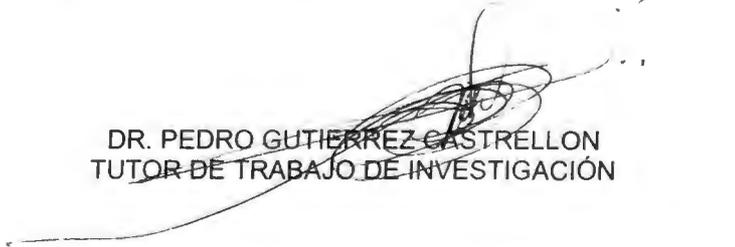
DR. JOSE N. REYNES MANZUR
ENCARGADO DE LA DIRECCIÓN
DE ENSEÑANZA



DRA. MIRELLA VAZQUEZ RIVERA
JEFE DEL DEPARTAMENTO
DE PRE Y POSGRADO



DR. PEDRO SANCHEZ MARQUEZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO



DR. PEDRO GUTIERREZ CASTRELLON
TUTOR DE TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

ÍNDICE

	Página
Resumen	1
Introducción	2
Material y Métodos	5
Obtención de la información, síntesis y análisis	7
Resultados	8
Discusión y Conclusiones	11
Referencias Bibliográficas	14

Impacto de la administración de Racecadotril (Hidrasec®) como coadyuvante en el tratamiento de la diarrea aguda infantil sobre la necesidad de hospitalización por deshidratación, la reducción de los gastos hospitalarios relacionados y los gastos familiares: Revisión Sistemática con Meta-análisis

Pedro Gutiérrez-Castrellón, Ruth Aurora Lopez Gonzalez, Ignacio Mora-Magaña, Mario A. Acosta-Bastidas, Jaime Ramírez-Mayans, José Luís Arredondo-García.

Departamento de Metodología de la Investigación, Departamento de Urgencias, Departamento de Gastroenterología y Nutrición, Unidad de Apoyo a la Investigación Clínica. Instituto Nacional de Pediatría, Secretaría de Salud, México.

RESUMEN

Objetivo: Comparar el racecadotril con loperamida o placebo como coadyuvante en el tratamiento de la diarrea aguda en niños y adultos.

Diseño: Revisión sistemática de ensayos clínicos, controlados y aleatorizados.

Estudios: 8 ensayos clínicos controlados, aleatorizados, doble ciego, con un total de 1851 pacientes, 928 asignados a racecadotril y 923 asignados a placebo o loperamida

Desenlaces analizados: Tasa de gasto fecal en las primeras 48 a 72 horas de iniciado el estudio, tasa de gasto fecal total durante el estudio, número de evacuaciones promedio diarias, duración total del cuadro diarreico y % de eventos secundarios observados.

Resultados: La tasa de gasto fecal en las primeras 48 a 72 horas se reportó en 4 ensayos, con un promedio de las diferencias estandarizadas (PDE) de -2.35 (-4.37 a -0.33). La tasa de gasto fecal total fue también reportada en 4 estudios con un PDE de -3.81 (-7.26 a -0.36). La duración del cuadro diarreico se reportó en 7 ensayos con un PDE de -1.71 (-2.88 a -0.53), El número promedio diario de evacuaciones se reportó en 3 estudios con un PDE de 0.04 (-2.11 a 2.19). La seguridad se reportó en seis estudios con una razón de momios de 0.65 (0.47 a 0.90). No se observaron datos sugestivos de sesgo de publicación (p 0.70 para la prueba de Begg y p 0.36 para la prueba de Egger)

Conclusiones: La administración de Racecadotril vs. Placebo o loperamida posee eficacia significativa para reducir la tasa de gasto fecal en las primeras 48 a 72 horas, así como la tasa de gasto fecal total y la duración del cuadro diarreico. Adicionalmente se concluye que se puede considerar como un medicamento seguro para su administración como coadyuvante en el manejo integral de la diarrea aguda en niños y adultos.

Palabras clave: Racecadotril, diarrea aguda, revisión sistemática

Introducción

La enfermedad diarreica aguda continua siendo un problema importante de salud pública en países en vías de desarrollo y si bien en la década de los 80s, representaba la causa más importante de muerte con un estimado de 4.6 millones de fallecimientos a nivel mundial cada año en menores de cinco años, a pesar de la amplia difusión en la utilización de soluciones de rehidratación oral (SRO) y de un entendimiento de los mecanismos fisiopatogénicos, en la actualidad continúan muriendo alrededor de 2.5 millones de niños cada año secundario a esta enfermedad. ¹ Debido al efecto prácticamente nulo que han tenido las SRO convencionales sobre el volumen y frecuencia de las evacuaciones o sobre la duración del cuadro diarreico, la Organización Mundial de la Salud (WHO) ha recomendado, desde hace algunos años, la adición como parte del tratamiento de la enfermedad diarreica aguda de medicamentos con probada eficacia y seguridad, que actúen sobre los procesos fisiopatogénicos que dan origen a la pérdida excesiva de líquidos y electrolitos durante el evento diarreico, teniendo mucha precaución en evitar los antidiarreicos habitualmente utilizados ya que se ha demostrado su ineficacia en la corrección del proceso de hipersecreción, además de que pueden producir reacciones adversas graves. ²

El racecadotril (acetorphan) es un inhibidor específico de la encefalinasa, una peptidasa de membrana celular localizada en diversos tejidos de la economía principalmente en el epitelio del yeyuno e íleon. Esta enzima contribuye tanto a la digestión de pépticos exógenos como al rompimiento de péptidos endógenos tales como las encefalinas, la neurokinina y la sustancia P. ³ Diversos estudios en modelos animales y en humanos han demostrado que la administración oral de racecadotril tiene a reducir en forma significativa la duración de la enfermedad diarreica, así como la tasa de gasto fecal, sin incrementar el tiempo de tránsito intestinal ni reducir la actividad de la encefalinasa en líquido cefalorraquídeo, lo que señala hacia un efecto anti-secretor intestinal selectivo, mediado a través de la activación de los receptores δ de opioides, lo que a su vez disminuye la secreción de agua y electrolitos a través del bloqueo en la conversión acelerada de ATP hacia AMPc. ⁴

Así por ejemplo, en 1999 Hamza y cols.⁵ realizaron un ensayo clínico, aleatorizado, doble ciego de grupos paralelos (ECCADC) en 70 adultos con diarrea aguda, quienes recibieron 100 mg de racecadotril tres veces al día vs. Placebo, observando que racecadotril produjo una reducción significativa en el peso de las evacuaciones (p 0.025) y el número de las mismas después de un día de tratamiento (p 0.027). En ese mismo año Vetel y cols.⁶ realizaron un ECCADC multicéntrico en 157 adultos con diarrea aguda, administrando 100 mg de racecadotril tres veces al día vs. Loperamida (2 mg después de cada evacuación diarreica), observando que el número de evacuaciones (3.5 ± 0.5 para racecadotril vs. 2.9 ± 0.4 para loperamida) y la duración de la diarrea (14.9 ± 2 h para racecadotril vs. 13.7 ± 2.2 h para loperamida) fue similar entre los grupos, observándose sin embargo menor frecuencia de constipación en el grupo tratado con racecadotril (9.8% vs. 18.7%, p 0.02). En ese mismo año Turck y cols. realizaron un ECCADC en 102 niños de 2 a 10 años con diarrea aguda quienes recibieron racecadotril (1.5 mg/Kg./dosis) vs. loperamida (0.03 mg/Kg./dosis), observándose una frecuencia de evacuaciones de 2.7 ± 0.4 en el grupo de racecadotril y de 2.1 ± 0.4 en el grupo de loperamida, con similar duración del cuadro diarreico entre los grupos y menor frecuencia de eventos adversos en el grupo de racecadotril (11.5% vs. 22%). En el 2000 Salazar-Lindo y cols.⁸ realizan un ECCADC en 135 niños de 3 a 35 meses con diarrea aguda administrándose racecadotril (1.5mg/Kg./dosis) vs. placebo, observándose un gasto fecal a las 48 h. de 92 ± 12 g/Kg. en el grupo de racecadotril vs. 170 ± 15 g/Kg. en el grupo placebo ($p < 0.001$); un gasto fecal total de 157 ± 27 g/Kg. y 331 ± 39 g/Kg. respectivamente ($p < 0.001$) y una mediana de duración de la diarrea de 28 y 72 h. respectivamente. Recientemente en el 2003 Alam y cols.⁴ realizan un ECCADC en 110 adultos con cólera de 16 a 50 años quienes recibieron racecadotril 100 mg tres veces al día vs. Placebo, observándose tasa de gasto fecal total de 315 ± 228 en el grupo racecadotril vs. 280 ± 156 gr. /Kg. en el grupo placebo (p NS) y duración de la diarrea de 35 ± 15 vs. 32 ± 13 h respectivamente (p NS).

El presente estudio tuvo como objetivo conducir una revisión sistemática de todos los ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECCA) que hubieran

comparado el efecto del racecadotril vs. placebo o loperamida como coadyuvantes en el tratamiento de la diarrea aguda en niños o adultos.

Material y Métodos

Estudios incluidos y sus características

Desde el punto de vista metodológico se incluyeron en el estudio solo ensayos clínicos controlados, definidos como aquellos ensayos en los cuales los sujetos fueron asignados en forma prospectiva a una de dos o mas intervenciones mediante asignación aleatoria, excluyéndose los diseños quasi-aleatorizados.

En relación con el tipo de pacientes, se decidió incluir en la revisión, estudios de niños y adultos quienes tuvieran la característica de presentar diarrea aguda, definida por la presencia de evacuaciones de consistencia líquida o semilíquida y de 5 días o menos de evolución y que hubieran recibido tratamiento estándar a base de soluciones de rehidratación en la cantidad necesaria y esquemas de alimentación administrados en forma racional en tiempo y cantidad y que no hubieran recibido terapéutica farmacológica adicional a la utilización de racecadotril vs. loperamida o placebo. En los estudios en los que de acuerdo al tipo de microorganismo identificado el paciente hubiera recibido algún esquema antimicrobiano o antiparasitario, se ajustaron los resultados de interés para evitar el posible impacto de confusores o modificadores de efecto.

Se incluyeron solo aquellos artículos que permitieran definir en forma clara la dosis que recibió cada paciente de racecadotril, loperamida o placebo, la frecuencia y la vía de administración.

Variables de desenlace primario y variables de interés secundario

Se consideraron como principales variables de desenlace el gasto fecal (gr./Kg.) a las primeras 48 a 72 horas posteriores al inicio del tratamiento, el gasto fecal total (gr./Kg.), la frecuencia de evacuaciones en las primeras 48 a 72 horas (numero de evacuaciones al día) y en promedio durante el estudio, la duración total del cuadro diarreico (horas de duración), el porcentaje global de éxito (medido como la desaparición del cuadro diarreico al tiempo de suspender los medicamentos) y la frecuencia global de complicaciones observadas.

Con la finalidad de evaluar fuentes de posible heterogeneidad se identificaron como variables de interés secundario el número de pacientes en cada estudio, el número de pacientes asignados a cada rama de tratamiento, el tipo de aleatorización empleada (aleatorización simple realizada en forma manual o a través de paquetes computacionales específicos, aleatorización en bloques balanceados o aleatorización estratificada), el tipo de cegamiento (simple, doble o triple ciego), la edad de los pacientes, el género, la gravedad del cuadro diarreico al ingreso al estudio (definido por la duración previa en días y por el número de evacuaciones en las últimas 24 horas antes de su ingreso) y el uso previo de antimicrobianos o de medicamentos antidiarreicos.

Estrategias de búsqueda

Se utilizó la estrategia de búsqueda altamente sensible para la identificación de ensayos clínicos controlados descrita por Karen A. Robinson y Kay Dickersin en 2002,⁹ (Cuadro 1), adicionando a dicha estrategia las palabras clave (diarrhoea OR diarrea OR diarrheal disease) AND (racecadotril OR acetorphan OR thiorphan) y sin limitar la estrategia de búsqueda por edad o lenguaje de publicación.

Se efectuó revisión de las bases de datos PubMed (1966 a mayo de 2003); Embase (1988 a mayo 2003), LILACS (1990 a mayo 2003), ARTEMISA (Revisión de la 9ª edición hasta diciembre de 2002), Cochrane controlled trials register, Bandolier y DARE. Se estableció comunicación vía correo electrónico con los principales autores de esta línea de investigación con la posibilidad de identificar posibles fuentes de literatura gris.

Cuadro 1. Estrategia sensible de búsqueda para Ensayos Clínicos

randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR clinical trial[pt] OR random*[ti] OR placebo*[ti] OR blind[ti] OR blinding[ti] OR trial*[ti] OR outcome*[ti] OR randomized controlled trials[mh] OR random allocation[mh] OR double blind method[mh] OR single blind method[mh] OR clinical trials[mh] OR placebos[mh] OR outcome assessment[mh] OR follow up studies[mh] OR comparative study[mh] OR prospective studies[mh]

Obtención de la información, síntesis y análisis

Utilizamos los métodos estandarizados descritos por la Colaboración Cochrane Ibero América para preparar el protocolo, aplicar los criterios de inclusión, evaluar la calidad de las publicaciones y extraer la información. Se efectuó evaluación de la calidad de las publicaciones a través del sistema de puntuación descrito por Jadad de acuerdo a lo adecuado de la asignación de la maniobra así como utilizando los estatutos CONSORT.¹⁰ Dos de los autores en forma ciega e independiente (PGC, IMM) extrajeron la información relevante en formatos diseñados a priori para tal objetivo. Cualquier desacuerdo se resolvió a través de la discusión y análisis de la información.

Se efectuó el cálculo de razón de momios de Mantel-Haenzel en el caso de desenlaces binarios y promedio estandarizado de las diferencias en el caso de desenlaces continuos. Combinados los resultados de los estudios utilizando un modelo de efectos aleatorios basado en el promedio ponderado de los resultados con pesos proporcionales al inverso de la varianza.¹¹ Para todos los estimados se efectuó calculo del intervalo de confianza al 95% (IC_{95%}). Se efectuó prueba de heterogeneidad utilizando prueba de Chi cuadrada de Pearson, con un valor de $p < 0.05$ como sinónimo de significancia. Se evaluó el posible sesgo de publicación utilizando un grafico de funnel (funnel plot) y un abordaje de regresión para evaluar la asimetría del grafico.¹² Finalmente se efectuó análisis de sensibilidad para evaluar el efecto de lo adecuado de la asignación de la maniobra (concealment allocation).

Resultados

Descripción y calidad de los estudios

Nuestra estrategia de búsqueda inicial genero un total de 41 ensayos clínicos relacionados con racecadotril, excluyéndose en el primer análisis 26 de ellos ya que al efectuar la revisión de contenidos no se trataba de estudios relacionados con enfermedad diarreica sino con trasplante cardiaco, prevención de complicaciones por quimioterapia o enfermedad renal. De los 15 estudios restantes se excluyeron 7 estudios debido a que 2 eran estudios en adultos voluntarios sanos a quienes se les indujo un cuadro diarreico a través de la ingesta de sustancias oleosas y 5 eran estudios realizados en modelos animales, quedando para su análisis un total de 8 estudios (Tabla 1 y 2)

Síntesis cuantitativa de los resultados

Las figuras 1 a la 5 demuestran el meta-análisis para las cinco variables de desenlace (tasa de gasto fecal en las primeras 48 a 72 horas; tasa de gasto fecal total, duración del cuadro diarreico, numero promedio de evacuaciones en 24 h. durante el estudio y porcentaje de efectos secundarios durante el estudio).

En relación con la tasa de gasto fecal en las primeras 48 a 72 horas, solo 4 de los 8 ensayos identificados la reportaron, con un total de 289 bajo racecadotril y 288 pacientes bajo placebo. En ninguno de estos estudios los pacientes recibieron loperamida, obteniéndose un promedio de las diferencias estandarizadas de -2.35 (-4.37 a -0.33) lo que sugiere que la administración de racecadotril vs. placebo reduce significativamente la tasa de gasto fecal en las primeras 48 a 72 horas de iniciada su administración.

En relación con la tasa de gasto fecal total, nuevamente 4 estudios reportaron esta variable de desenlace, 3 de los estudios señalados en el análisis previo (Alam, Salazar-Lindo y Cezard) y Hamza adicionalmente, con un total de 240 pacientes asignados a racecadotril y 243 a placebo, sin que ningún paciente halla recibido loperamida, obteniéndose un promedio de las diferencias de -3.81 (-7.26 a -0.36), lo que refuerza el concepto vertido en el análisis previo de

la eficacia del racecadotril vs. placebo sobre la tasa de gasto fecal durante el estudio.

Al analizar la duración del cuadro diarreico, prácticamente todos los estudios reportaron esta variable a excepción del estudio de Hamza, asignándose un total de 896 pacientes a racecadotril y 885 a placebo o loperamida. En esta variable de desenlace el promedio de las diferencias estandarizado fue de -1.71 (-2.88 a -0.53), lo que parece sugerir que la administración de racecadotril vs. placebo o loperamida reduce significativamente la duración del cuadro diarreico.

Al analizar el numero promedio diario de evacuaciones durante el estudio, nos llama la atención que existe un estudio (Hamza y cols.) con 32 pacientes asignados a racecadotril y 38 a placebo que demuestra una eficacia superior para la reducción del numero diario de evacuaciones, mientras que los estudios de Vetel (con 82 pacientes asignados a racecadotril y 75 a loperamida) y el de Turck (con 52 pacientes asignados a racecadotril y 50 a loperamida) que obtienen resultados antagónicos, lo que genera un promedio estandarizado de las diferencias de 0.04 (-2.11 a 2.19), lo que deja en imposibilidad de obtener una sugerencia al respecto.

Finalmente al analizar la variable de seguridad, se identifico que seis de los ocho estudios (con excepción del estudio de Cojocarú y el de Alam) efectuaron la medición de este parámetro, quedando asignados 793 a racecadotril y 784 a placebo o loperamida, obteniéndose una razón de momios de 0.65 (0.47 a 0.90), lo que sugiere que comparado el racecadotril vs. loperamida y aun con placebo el porcentaje de eventos adversos globales fue significativamente menor. En relación con esta ultima variable de desenlace se efectuó análisis matemático y grafico de la posibilidad de sesgo de publicación, habiéndose obtenido a través de la prueba de Begg un puntaje ajustado de Kendall (P-Q) de -3, con una desviación estándar de 5.32, lo que para los seis estudios, proporciona un valor de Z de -0.56, asociado con una p de 0.707 lo que sugiere la ausencia de sesgo de publicación. De igual manera se corrió la prueba de Egger, obteniéndose un coeficiente estandarizado para el sesgo de 0.68, con

un error estándar de 0.65, un valor de t de 1.04 y un valor correspondiente de p de 0.36 lo que corrobora la ausencia de sesgo de publicación (Ver grafico 6)

Discusión y Conclusiones

Se ha demostrado que la eficacia del racecadotril en el tratamiento de la diarrea aguda es secundario a inhibición de la encefalinasa, con lo cual se previene la inactivación de la encefalina endógena y se prolonga su acción como neurotransmisora en el tracto gastrointestinal activando los receptores δ de opioides, reduciéndose la conversión exagerada de ATP a AMPc con la consecuente resultante de una reducción significativa en la secreción de agua y electrolitos sin ningún efecto detectable sobre la motilidad intestinal, presentándose esta acción antisecretora solo cuando existe hipersecreción y no en estados basales.^{3,15-20} Los medicamentos opioides que se han recomendado en los últimos años como antidiarreicos, tales como la loperamida, producen su acción principalmente a través de activación importante de los receptores μ de opioides, lo que produce un incremento en el tiempo de tránsito intestinal debido a las alteraciones producidas en el movimiento peristáltico normal, pudiendo producirse como eventos secundarios constipación, sobreproliferación bacteriana y megacolon tóxico.^{6,21-24}

Este meta-análisis que agrupa los resultados de los 8 estudios ensayos clínicos controlados aleatorizados realizados en niños y adultos demuestra la eficacia y seguridad del racecadotril comparado con loperamida o placebo como coadyuvante en el tratamiento de la enfermedad diarreica aguda.

En relación con la tasa de gasto fecal (gr./Kg.) observada en las primeras 48 a 72 horas, si bien esta variable de desenlace solo se reportó en los estudios de Alam, Salazar-Lindo, Cezard y Cojocar, ^{2,4,8,14} salvo en el estudio de Alam que los resultados no parecen ser convincentes [promedio estandarizado de las diferencias (PED) de 0.08 con IC95% de -0.29 a 0.46], el resto de los estudios demuestran una consistencia de resultados con un resultado global francamente favorecedor (PED de -2.35 con IC95% de -4.37 a -0.33). Este mismo resultado favorecedor se puede observar cuando se analiza la tasa de gasto fecal (gr. /Kg.) durante la totalidad del estudio (PED -3.81 con IC95% de -7.26 a -0.36). Consideramos que este efecto observado y atribuible al efecto del medicamento sobre el proceso de hipersecreción, con la consecuente reducción de la pérdida neta de líquidos, observado en niños y adultos, así

como en pacientes con enfermedad diarreica por rotavirus, por agentes bacterianos e inclusive en pacientes por cólera, lo hace un medicamento antidiarreico efectivo.

Los efectos benéficos demostrados a lo largo de este meta-análisis sobre la duración del cuadro diarreico (PED global de -1.71 con IC95% de -2.88 a -0.53) y ya señalados por autores como Vetel, Alam, Prado, Turck, Salazar-Lindo, Cezard y Cojocarú^{2,4,6-8,13,14}, permiten considerar a este medicamento como eficaz en la reducción de la duración del cuadro diarreico. Cuando se analiza detenidamente el resultado del meta-análisis hay que observar como la mayor parte del efecto benéfico sobre esta variable de desenlace se encuentra dado por los estudios realizados en la población infantil, en quienes la enfermedad diarreica aguda, representa un problema de impacto epidemiológico mundial, constituyéndose en una de las primeras causas de morbi-mortalidad. Consideramos que este estudio ofrece evidencia suficiente que permite considerar a racecadotril como un medicamento capaz de reducir significativamente la duración del evento.

Finalmente considerando los eventos adversos observados con otros medicamentos antidiarreicos, se considero imperante establecer la seguridad de racecadotril. Al respecto los resultados del meta-análisis evidencian un amplio margen de seguridad global (RR de 0.65 con IC95% de 0.47 a 0.90), observado tanto en los estudios realizados en adultos por Vetel, del Prado, Hamza y Turck como en los realizados en niños por Salazar-Lindo y Cezard^{2,5-8,13}, observándose que los eventos adversos reportados como nausea, vomito, dolor abdominal transitorio fueron clínica y estadísticamente muy inferiores a los observados cuando se comparo el racecadotril con loperamida o muy similares cuando se comparo con placebo

Por lo anterior los resultados de esta revisión sistemática con meta-análisis demuestran que la administración de Racecadotril vs. Placebo o loperamida posee eficacia significativa para reducir la tasa de gasto fecal en las primeras 48 a 72 horas, así como la tasa de gasto fecal total y la duración del cuadro diarreico. Adicionalmente se concluye que se puede considerar como un

medicamento seguro para su administración como coadyuvante en el manejo integral de la diarrea aguda en niños y adultos

Referencias Bibliográficas

1. Nikhil Thapar, Ian R. Sanderson. Diarrhoea in children: an interface between developing and Developer countries. *Lancet* 2004;363:641-53
2. Cezard JP, Duhamel JF, Meyer M, Pharaon I, Bellaiche M, Maurage C, Ginies JL, Vaillant JM, Girardet JP, Lamireau T, Poujol A, Morali A, Sarles J, Olives JP, Whately-Smith C, Audrain S, Lecomte JM. Efficacy and tolerability of racecadotriloo in acute diarrhea in children. *Gastroenterology*. 2001 Mar;120(4):799-805
3. Primi MP, Bueno L, Baumer Ph. Racecadotriloo demonstrates intestinal antisecretory activity in vivo. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13 (suppl. 6):3-7
4. Alam NH, Ashraf H, Khan WA, Karim MM, Fuchs GJ. Efficacy and tolerability of racecadotriloo in the treatment of cholera in adults: a double blind, randomised, controlled clinical trial. *Gut*. 2003 Oct;52(10):1419-23.
5. Hamza H, Ben Khalifa H, Baumer P, Berard H, Lecomte JM. Racecadotriloo versus placebo in the treatment of acute diarrhoea in adults. *Aliment Pharmacol Ther*. 1999 Dec;13 Suppl 6:15-9
6. Vetel JM, Berard H, Fretault N, Lecomte JM. Comparison of racecadotriloo and loperamide in adults with acute diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther*. 1999 Dec;13 Suppl 6:21-6
7. Turck D, Berard H, Fretault N, Lecomte JM. Comparison of racecadotriloo and loperamide in children with acute diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther*. 1999 Dec;13 Suppl 6:27-32
8. Salazar-Lindo E, Santisteban-Ponce J, Chea-Woo E, Gutierrez M. Racecadotriloo in the treatment of acute watery diarrhea in children. *N Engl J Med*. 2000 Aug 17;343(7):463-7
9. Karen A. Robinson. Development of a high sensible search strategy for the retrieval of reports of controlled trials using Pubmed. *Int J Clin Epidemiol* 2002;31_150-153
10. David Moher Msc, Keneth F, Schulz PhD, MBA, Douglas Altman Dsc. The CONSORT Statement: Revised recommendations for Improving the Quality of Reports of Parallel.Group Randomized Trials. *Ann Intern Med* 2001;134:657-662

11. Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR, Sheldon TA, Song F. Fixed effects methods for combining study estimates. In: *Methods for meta-analysis in medical research*. Chichester: Wiley, 2000.
12. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analyses detected by a simple graphical test. *BMJ* 1997;315:629-34
13. Prado D; Global Adult Racecadotriol Study Group. A multinational comparison of racecadotriol and loperamide in the treatment of acute watery diarrhoea in adults. *Scand J Gastroenterol*. 2002 Jun;37(6):656-61
14. Cojocaru B, Bocquet N, Timsit S, Wille C, Boursiquot C, Marcombes F, Garel D, Sannier N, Cheron G. Effect of racecadotriol in the management of acute diarrhea in infants and children. *Arch Pediatr*. 2002 Aug;9(8):774-9
15. Hinterleitner TA, Petritsch W, Dimsity G, Bérard H, Lecomte JM, Krejs GJ. Acetorphan prevents cholera-toxin-induced water and electrolyte secretion in the human jejunum. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997;9:887-91.
16. Lecomte JM, Costentin J, Vlaiculescu A, et al. Pharmacological properties of acetorphan, a parenterally active 'enkephalinase' inhibitor. *J Pharmacol Exp Ther* 1986;237:937-44.
17. Bergmann JF, Chaussade S, Couturier D, Baumer P, Schwartz JC, Lecomte JM. Effects of acetorphan, an antidiarrhoeal enkephalinase inhibitor, on oro-caecal and colonic transit times in healthy volunteers. *Aliment Pharmacol Ther* 1992;6:305-13.
18. Rachmilewitz D, Karmeli F, Chorev M, Selinger Z. Effect of opiates on human colonic adenylate cyclase activity. *Eur J Pharmacol* 1983;93:169-73.
19. Marçais-Collado H, Uchida G, Costentin J, Schwartz JC, Lecomte JM. Naloxone-reversible antidiarrheal effect of enkephalinase inhibitors. *Eur J Pharmacol* 1987;144:125-32.
20. Duval-Iflah Y, Bérard H, Baumer P, et al. Effects of racecadotriol and loperamide on bacterial proliferation and on the central nervous system of the newborn gnotobiotic piglet. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:Suppl 6:9-14.

21. Kachel G, Ruppin H, Hagel J, Barina W, Meinhardt M, Domschke W. Human intestinal motor activity and transport: effects of a synthetic opiate. *Gastroenterology* 1986;90:85-93.
22. Sninsky CA, Davis RH, Clench MH, Thomas KD, Mathias JR. Effect of lidamide hydrochloride and loperamide on gastric emptying and transit of the small intestine: a double-blind study. *Gastroenterology* 1986;90:68-73
23. Rogé J, Baumer P, Bérard H, Schwartz JC, Lecomte JM. The enkephalinase inhibitor, acetorphan, in acute diarrhoea: a double-blind, controlled clinical trial versus loperamide. *Scand J Gastroenterol* 1993;28:352-4
24. Brown JW. Toxic megacolon associated with loperamide therapy. *JAMA* 1979;241:501-2.



Tabla 1. características de los estudios incluidos

Autor	Año	Maniobra de interés (Racecadotril)	Maniobra Control	n1 (Race)	n2 (Ctrl)	Edad** Gpo. Race	Edad** Gpo. Ctrl	Tipo Aleat.	Tipo de Ciego	Gasto a las 48-72h Grupo Race	Gasto a las 48-72h Grupo Ctrl
Hamza ⁶	1999	100 mg 3/día	Placebo 3/día	32	38	35±10	36±11.5	NSD*	Doble	NSD*	NSD*
Vetel ⁸	1999	100 mg 3/día	Loperamida 2 mg/dosis	82	75	41±1.8	42±2.2	NSD*	Doble	NSD*	NSD*
Turck ⁷	1999	1.5mg/Kg./Dosis	Loperamida 0.03 mg/Kg./do	52	50	6±2.8	5.8±3.9	NSD*	Doble	NSD*	NSD*
Salazar-Lindo ⁹	2000	1.5mg/Kg./Dosis	Placebo	68	67	13±7 meses	12±7 meses	NSD*	Doble	92±12	170±15
Cezard ²	2001	1.5mg/Kg./Dosis	Placebo	86	82	12±0.9 meses	13.6±1.0 meses	NSD*	Doble	90±10	140±20
D.Prado ¹³	2002	100 mg 3/día	Loperamida 2 mg/dosis	473	472	35.9±12.1 meses	36.4±13.5 meses	NSD	Simple	NSD	NSD
Cojocarú ¹⁴	2002	1.5mg/Kg./Dosis	Placebo	81	83	12±6.1 meses	12±7.2 meses	NSD*	Simple	163±91.2	228±108
Alam NH ⁴	2003	100 mg 3/día	Placebo	54	56	Md 27 (18-50)	Md 25 (15-45)	NSD*	Doble	251±146	240±114

* NSD: No se describe; ** Si no se especifica es en años;

Tabla 2. Características de los estudios incluidos (continua...)

Autor	Año	Gasto fecal total Grupo Race	Gasto fecal total Grupo Ctrl	No de Evac. Grupo Race	No. de Evac. Grupo Ctrl	Duración del Cuadro Grupo Race	Duración del Cuadro Grupo Ctrl	% de Éxito Grupo Race	% de Éxito Grupo Ctrl	% de Eventos adversos Grupo Race	% de Eventos adversos Grupo Ctrl.
Hamza ⁶	1999	355±35	498±46	4.3±0.4	5.4±0.4	NSD*	NSD*	86	84	3.1	5.3
Velas ⁶	1999	NSD*	NSD*	3.5±0.5	2.9±0.4	14.9±2	13.7±2.2	83	82	7.4	12.0
Turck ⁷	1999	NSD*	NSD*	2.7±0.4	2.1±0.4	10.7±1.8	8.8±2.3	NSD*	NSD*	6.0	15.0
Salazar-Lindo ⁸	2000	152±17	331±39	NSD	NSD	28±6.0	60±10	84	66	5.0	7.0
Cezard ²	2001	240±24	384±24	NSD*	NSD*	6.9±2	36±4	NSD*	NSD*	10.0	11.0
D.Prado ¹³	2002	NSD*	NSD*	NSD*	NSD*	55±8	55±8.3	92	93	8.4	24.5
Cojocarú ¹⁴	2002	NSD*	NSD*	NSD*	NSD*	97.2±35.6	137.7±42.4	NSD*	NSD*	NSD*	NSD*
Alam NH ¹	2003	315±228	280±156	NSD*	NSD*	48±10	48±8	96	86	NSD*	NSD*

* NSD: No se describe

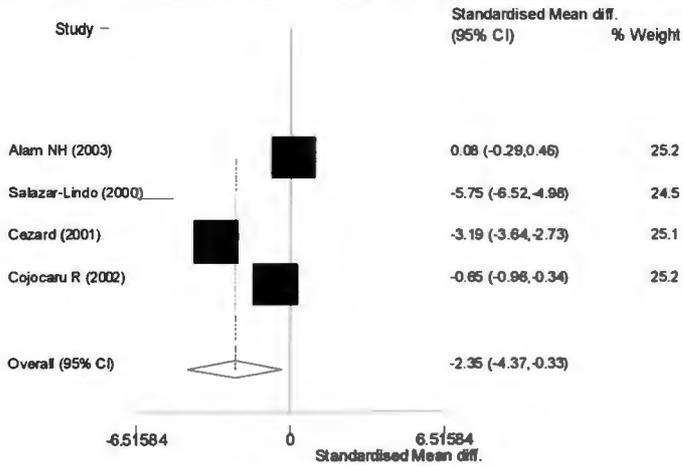


Fig. 1. Meta-análisis del impacto del Racecadotril sobre la tasa de gasto fecal (gr./Kg.) en las primeras 48 a 72 horas de iniciado el estudio

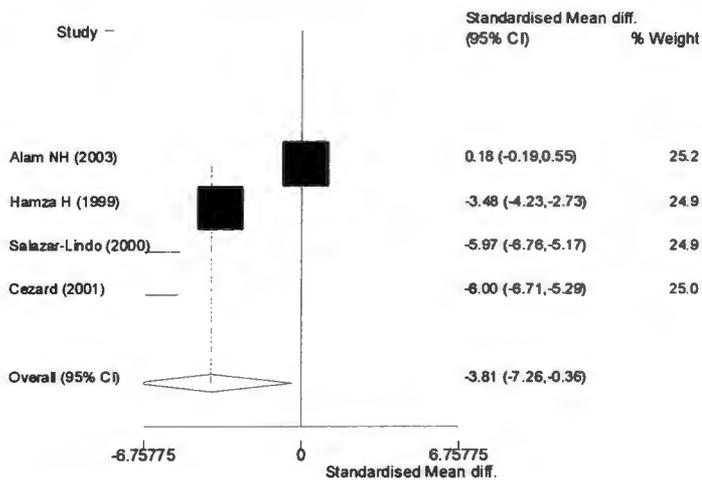


Fig. 2. Meta-análisis del impacto del Racecadotril sobre la tasa de gasto fecal (gr. /Kg.) total durante el estudio

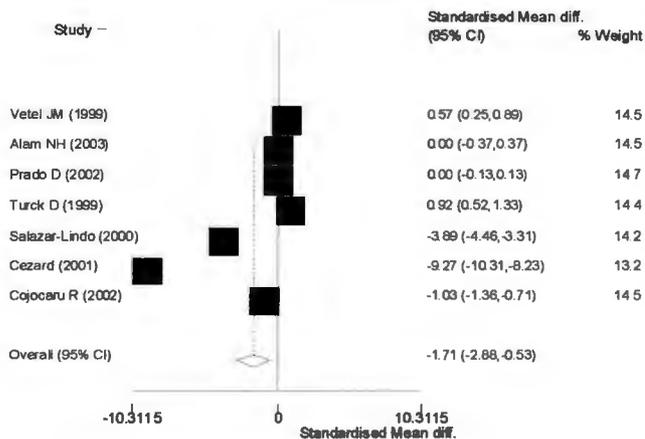


Fig. 3. Meta-análisis del impacto del Racecadotril sobre la duración del cuadro diarreico (horas) posterior al inicio del estudio

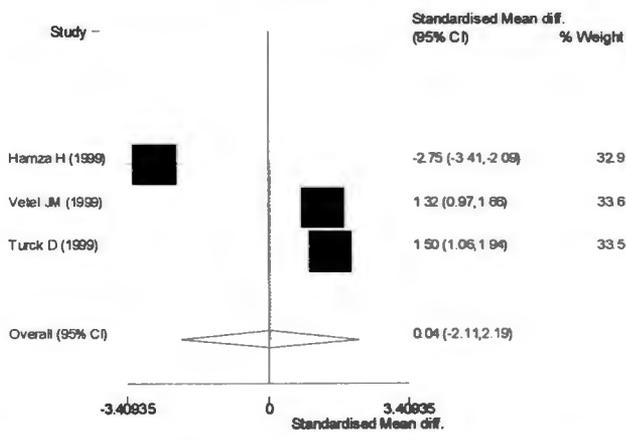


Fig. 4. Meta-análisis del impacto del Racecadotril sobre el numero promedio de Evacuaciones por día durante el estudio

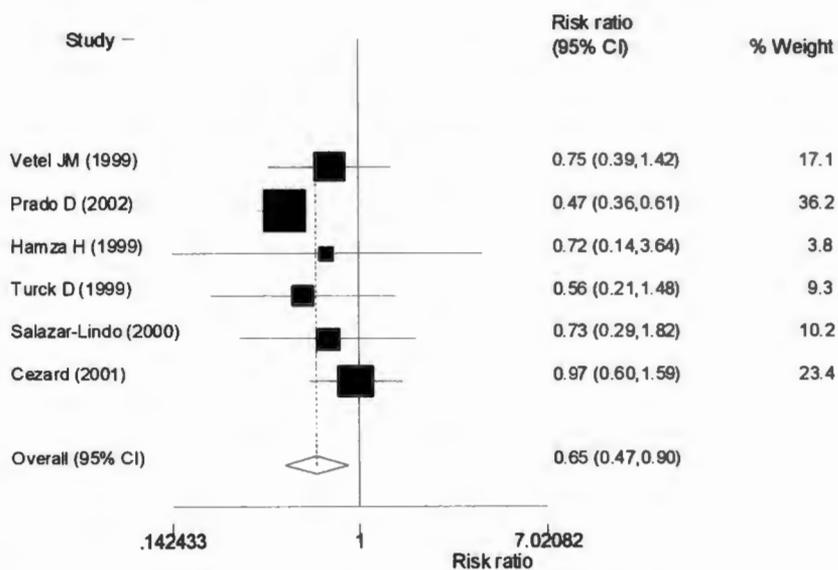


Fig. 5. Meta-análisis de la reducción del riesgo (Seguridad) del Racecadotril sobre la presencia de efectos adversos globales durante el estudio

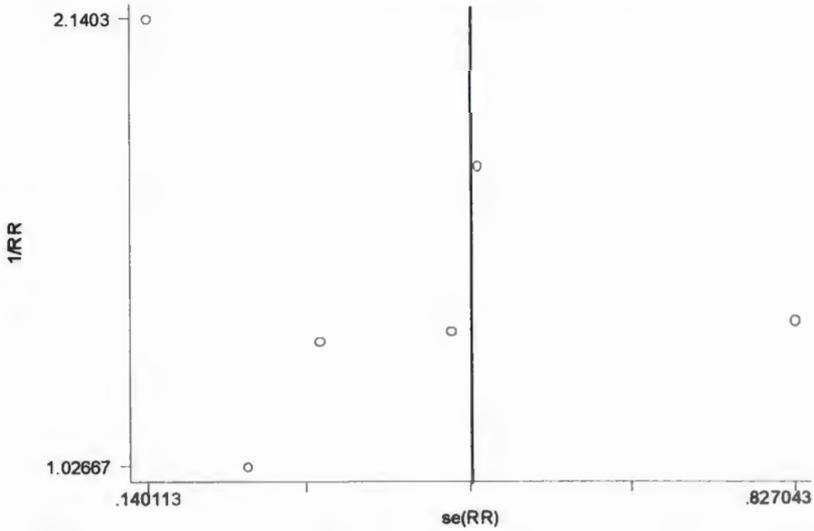


Fig. 6. Funnel plot para los seis estudios incluidos en el Meta-análisis sobre reducción del riesgo (Seguridad) del Racecadotril para la presencia de efectos adversos globales durante el estudio

INF
CENTRO DE INFORMACIÓN
Y DOCUMENTACIÓN