

Efectividad de racecadotril en el tratamiento de la gastroenteritis aguda

G. Álvarez Calatayud, G. Pinel Simón¹, L. Taboada Castro¹, M. Santos Sebastián, A. Rivas Castillo¹, Y. Abunaji¹, M. Leralta Fernández²

Sección de Gastroenterología Pediátrica. Hospital General Universitario «Gregorio Marañón».

¹Servicio de Pediatría. ²Servicio de Microbiología. Hospital «San Rafael». Madrid

Resumen

Objetivos: Evaluar la efectividad del tratamiento combinado de rehidratación oral y racecadotril frente a rehidratación oral en niños con gastroenteritis aguda.

Pacientes: Niños entre 3 y 36 meses de edad que acuden al servicio de urgencias con un cuadro de más de 3 deposiciones diarreicas en las 12 horas previas, de menos de 7 días de evolución, sin tratamiento antidiarreico o antibiótico previo, cuyos progenitores firmen un consentimiento informado. Se reclutaron un total de 148 pacientes (70 en el grupo rehidratación oral + racecadotril y 78 en el grupo de rehidratación oral).

Resultados: Los pacientes en tratamiento con racecadotril mostraron un mayor y más rápido descenso del número de deposiciones en las primeras 48 horas tras el seguimiento ($p < 0,0001$). Tanto la duración del cuadro diarreico como del tratamiento fue menor en este grupo ($p < 0,005$; $p < 0,0001$), y presentaron una mayor consistencia de las deposiciones. Finalmente, se ha observado un número menor de nuevas visitas a urgencias ($p < 0,0001$) e ingresos hospitalarios a las 24 y 48 horas ($p < 0,005$; $p < 0,0001$) entre los pacientes tratados con racecadotril.

Conclusiones: Racecadotril disminuye el número de deposiciones en las primeras 48 horas en los niños con gastroenteritis aguda, acortando la duración de la enfermedad, y éstos precisan menos visitas a urgencias e ingresos hospitalarios.

Palabras clave

Diarrea, antidiarreicos, racecadotril, rotavirus

Abstract

Title: Effectiveness of racecadotril in the treatment of acute gastroenteritis

Aim: To assess the effectiveness of combination therapy with oral rehydration solution and racecadotril versus oral rehydration solution as monotherapy in children with acute gastroenteritis.

Patients: Patients aged 3 to 36 months attended to in the emergency department with diarrhea (three or more watery stools over the previous 12 hours) of less than 7 days' duration were included if the parents signed a written informed consent form. Patients previously treated with antidiarrheal or antibiotic agents were not enrolled. One hundred forty-eight patients were included (70 in the racecadotril group and 78 in the monotherapy group).

Results: Patients treated with combined oral rehydration solution and racecadotril passed a lower number of stools during the first 48 hours of follow-up ($p < 0,0001$). The duration of their diarrhea and treatment period was also shorter ($p < 0,005$; $p < 0,0001$) and the consistency of the stools was better. There were fewer visits to emergency services ($p < 0,0001$) and hospital admissions within 24 and 48 hours ($p < 0,005$; $p < 0,0001$) in patients treated with racecadotril.

Conclusions: In children with acute gastroenteritis, racecadotril has been shown to be effective in terms of reducing the number of stools within the first 48 hours and is associated with a shorter disease course and fewer visits to emergency services, as well as hospital admissions.

Keywords

Diarrhea, antidiarrheal agents, racecadotril, rotavirus

Introducción

La gastroenteritis aguda (GEA) es una de las causas principales de morbilidad en los países desarrollados^{1,2}. Es el tercer motivo de consulta en atención primaria, provoca un gran número de visitas a los servicios de urgencias y es causa de una elevada tasa de ingreso hospitalario³⁻⁵. Además, cada año más de 2 millones de niños fallecen por GEA en el mundo, cifras que van descendiendo paulatinamente con el empleo de la terapia de rehidratación oral⁶⁻⁸.

La diarrea aguda es generalmente un proceso autolimitado. Las bases de su tratamiento son el mantenimiento de una adecuada hidratación y la recuperación nutricional⁹. En la población adulta es frecuente el empleo de antidiarreicos, pero su uso no está indicado en la infancia¹⁰. Recientemente, se han utilizado nuevos fármacos, como racecadotril, los probióticos y los micronutrientes (como el cinc) que podrían disminuir la duración de la diarrea¹¹⁻¹³.

El racecadotril es un fármaco inhibidor selectivo de la encefalinas, enzima de la mucosa del intestino delgado respon-

Fecha de recepción: 21/07/08. Fecha de aceptación: 30/09/08.

Financiación: Fuente: asistencia técnica de Ferrer Grupo. Código del estudio: ALV-RAC-2003-01 (Biométrica).

Correspondencia: G. Álvarez Calatayud. Jorge Juan, 2, 6.º 9. 28700 San Sebastián de los Reyes (Madrid). Correo electrónico: gacalatayud17@gmail.com

sable de la degradación de las encefalinas naturales. Su inhibición disminuye la secreción de agua, y puede ser beneficioso en las diarreas de tipo secretor, actuando sólo cuando hay un estado de hipersecreción y no en condiciones basales¹⁴⁻¹⁹.

El objetivo principal de este estudio es la comparación de la efectividad del tratamiento combinado de solución de rehidratación oral (SRO) y racecadotril frente al tratamiento en monoterapia con SRO en la gastroenteritis aguda en niños. Además, se evalúa la tolerabilidad, la seguridad del fármaco y su cumplimiento terapéutico.

Pacientes y métodos

Población evaluada

Se realizó un estudio observacional, unicéntrico y prospectivo de cohortes. Se reclutaron niños de 3-36 meses de edad, con un cuadro de GEA (al menos 3 deposiciones de menor consistencia de lo habitual en las últimas 12 h). Se distribuyeron en dos grupos de tratamiento: SRO + racecadotril (grupo A) y SRO (grupo B). La inclusión de los pacientes en cada grupo se realizó de forma consecutiva hasta alcanzar una relación de 1:1 y de acuerdo con la práctica clínica habitual, tras la obtención de un consentimiento informado de los padres. El estudio fue aprobado por el comité de ética del centro.

Se excluyeron los pacientes con diarrea de más de 7 días de evolución, con hipersensibilidad a alguno de los componentes del fármaco, los que tomaran medicación concomitante que pudiese interactuar con él, y los tratados previamente con antibióticos u otra terapia para la diarrea.

El cálculo del tamaño de la muestra se realizó en función de estudios previos²⁰, donde se había observado un número medio de deposiciones de $6,8 \pm 3,8$ para el grupo tratado con terapia combinada y de $9,5 \pm 4,5$ para el grupo en tratamiento con SRO. Con una potencia del 90% y un error tipo I de 0,01 y asumiendo la pérdida de un 10% de los casos para análisis, se calculó el número final de pacientes de la muestra. Para el análisis de tolerabilidad se utilizaron los datos de todos los pacientes que estuvieron en contacto con el medicamento. El análisis de efectividad incluyó a los pacientes con la variable principal (número de deposiciones) en la visita basal y en, al menos, una de las visitas de seguimiento. El análisis descriptivo de la población se hizo a partir de la muestra de pacientes para el análisis de tolerabilidad.

Desarrollo del estudio

Se realizaron 4 visitas: una basal, en el servicio de urgencias pediátricas, y 3 de seguimiento (a las 24 h, a las 48 h y a los 7-10 días). La información fue recogida por el investigador y cumplimentada en un cuaderno de registro de datos.

En la visita basal se recogieron los datos sociodemográficos, los antecedentes personales y familiares, la anamnesis y la exploración física (forma de inicio y tiempo de evolución, número de vómitos y deposiciones en las 24 h previas y su con-

sistencia, presencia de fiebre, peso y grado de deshidratación). Se practicaron pruebas complementarias (hemograma, bioquímica, ionograma, gasometría venosa, coprocultivo, detección de antígenos de rotavirus y adenovirus en heces) y se pautó el tratamiento asignado.

En las visitas de seguimiento se recogieron datos del control de los síntomas, la cantidad de líquido ingerido y el peso. Se contabilizaron las visitas al pediatra y/o al servicio de urgencias y, si fue preciso, el ingreso.

Por último, se evaluó el cumplimiento terapéutico, tanto del anti-diarreico como de la SRO, definido a partir de una escala *ad hoc* en tres categorías –«bueno» (100% del tratamiento), «regular» (olvidos de un 25%) y «malo» (más del 25% de olvidos)–, así como la valoración de la respuesta al tratamiento por parte de los progenitores y del investigador, tanto si el paciente finalizó el estudio como si no, especificando en este caso el motivo. Se notificó cualquier reacción adversa que pudiera estar relacionada con la medicación.

Terapia aplicada

El racecadotril se administró por vía oral, siguiendo dos pautas: a) un sobre de 10 mg 3 veces al día para niños con un peso menor de 9 kg, y b) un sobre de 30 mg 3 veces al día para niños con un peso mayor de 9 kg (dosis media de 1,5 mg/kg por toma). El paciente fue tratado hasta que no presentó deposiciones diarreicas durante 12 horas seguidas. Todos los pacientes recibieron la misma SRO según los criterios de la ESPGHAN.

Análisis estadístico

Para alcanzar el objetivo del estudio, se definió como variable principal de efectividad el número de deposiciones en las primeras 48 horas. El contraste de la hipótesis se realizó a partir de un modelo de regresión logarítmica lineal de Poisson, ajustado por la gravedad del cuadro, definido según el grado de deshidratación en leve (<5%), moderado (5-10%) y grave (>10%), la edad del paciente y la presencia/ausencia de antecedentes familiares. Se empleó un test de Wald bilateral con un nivel de significación de 0,05.

Adicionalmente, se comparó la evolución del número de deposiciones diarias (basal, 24 h, 48 h y 7-10 días después del ingreso) según el tipo de lactancia, asistencia a guardería o colegio, así como los resultados del coprocultivo y de los antígenos del rotavirus y adenovirus en heces para ambos grupos de tratamiento, utilizando el test de Wilcoxon, el test de Mann-Whitney y el de Kruskal-Wallis, según los casos.

El análisis secundario de la efectividad incluyó las siguientes variables: consistencia de las deposiciones, número de vómitos, peso del niño, número de consultas durante el seguimiento, cumplimiento terapéutico, grado de satisfacción, duración del tratamiento y duración del cuadro diarreico. La efectividad del tratamiento se evaluó comparando estas diferentes variables a las 48 horas mediante el test de Mann-Whitney, el test de Wilcoxon o el test de la χ^2 , y se analizó la evolución de los parámetros durante el estudio mediante un modelo de re-

gresión lineal. El análisis de tolerabilidad se basó en el registro de los efectos adversos, determinándose la incidencia de estreñimiento de rebote.

Resultados

Se reclutaron 148 pacientes, 70 del grupo A (SRO + racecadotril) y 78 del grupo B (SRO). Tres pacientes del grupo A interrumpieron anticipadamente el estudio. La edad media fue de $14,4 \pm 9,1$ meses (grupo A, $15,2 \pm 9,2$; grupo B, $13,6 \pm 9,3$). La media del peso de los niños estudiados fue de $10,3 \pm 3,2$ kg (grupo A, $11,3 \pm 2,9$; grupo B, $9,8 \pm 3,3$). Tampoco hubo diferencias significativas entre ambos grupos respecto al sexo y al grado de deshidratación.

El análisis principal de la efectividad de racecadotril se resume en la figura 1, en la que se muestra la evolución en el número de deposiciones. En la visita basal no se hallaron diferencias significativas en el número de deposiciones diarias entre los dos grupos de tratamiento (grupo A, $8,8 \pm 5,5$ deposiciones/24 h; grupo B, $7,7 \pm 3,6$). El análisis de la evolución del número de deposiciones mostró un mayor y más rápido descenso para el grupo tratado con racecadotril, con diferencias significativas, que se hallaron también en el análisis por visitas a las 24 y 48 horas, no observándose a los 7-10 días del ingreso.

También se han encontrado diferencias significativas entre ambos grupos en los pacientes que habían recibido lactancia artificial, en los que acuden a la guardería y en los que se detectó el antígeno del rotavirus en heces, sin observarse diferencias significativas en el resto de las pruebas complementarias. En todos estos casos el tratamiento con racecadotril produjo un mayor descenso del número de deposiciones (tabla 1).

En cuanto al análisis secundario de efectividad, tras 48 horas de tratamiento, el 40,7% de los pacientes del grupo A mostró deposiciones con consistencia líquida, frente al 77,9% de los del grupo B ($p < 0,0001$). La evolución del número de vómitos fue diferente en los dos grupos de tratamiento: el grupo A mostró un mayor y más rápido descenso de este parámetro ($p < 0,01$). No se observaron diferencias en la evolución del peso de los niños entre los dos grupos (A, basal: $9,2 \pm 2,6$ kg; 24 h: $9 \pm 2,6$ kg; 48 horas: $9 \pm 2,6$ kg; B, basal: $10,5 \pm 2,3$ kg; 24 h: $10,4 \pm 2,3$ kg; 48 h: $10,4 \pm 2,3$ kg; $p < 0,05$).

En la tabla 2 se observa que el porcentaje de pacientes ingresados a las 24 horas de iniciado el estudio fue inferior en el grupo tratado con racecadotril (el 8,6 frente al 26,9%). Además, en las siguientes 24 horas el porcentaje disminuyó en el primer grupo, mientras que aumentó en el de los pacientes tratados únicamente con SRO (el 6,1 frente al 35,9%).

En la tabla 3 se muestra el número de visitas al pediatra y/o a urgencias, la duración del cuadro diarreico con su tratamiento y el grado de satisfacción para ambos grupos del estudio. Los pacientes tratados con racecadotril realizaron menos visitas al pediatra y/o a urgencias durante el seguimiento ($p < 0,0001$), y la duración, tanto del proceso diarreico como del tratamiento,

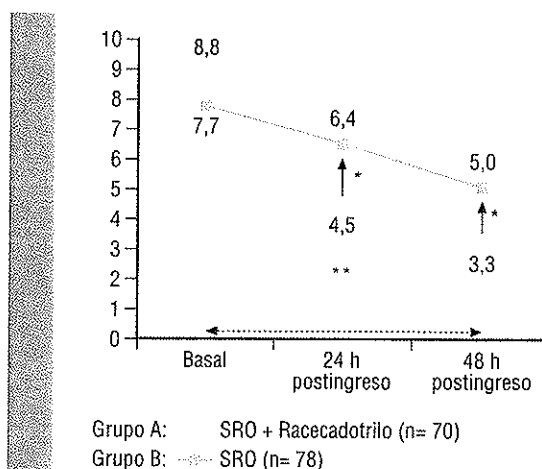


Figura 1. Evolución del número de deposiciones diarias durante el periodo de estudio en los dos grupos de tratamiento.

*Se observaron diferencias estadísticamente significativas a las 24 y 48 h en el número de deposiciones diarias entre ambos grupos de tratamiento (test de la U de Mann-Whitney, $p < 0,05$).

**Se observaron diferencias estadísticamente significativas en la evolución en el número de deposiciones diarias (modelo log-lineal de Poisson, test de Wald, $p < 0,0001$)

fue menor ($p < 0,0005$ y $p < 0,0001$, respectivamente). El grado de satisfacción fue más alto para el grupo A, tanto en la valoración médica como en la de los progenitores ($p < 0,0001$). Finalmente, el cumplimiento terapéutico fue «bueno» en el 73,4% de los casos en el grupo A, mientras que sólo en el 55,1% de los pacientes del grupo B ($p < 0,01$).

El análisis de tolerabilidad mostró 5 casos de efectos adversos, que representaron el 6% de los pacientes tratados con racecadotril, ninguno de ellos de carácter grave (tabla 4). Por último, hay que señalar que no se observaron diferencias significativas en el número de casos detectados de estreñimiento de rebote entre ambos grupos de tratamiento (el 20,3 frente al 18,6%).

Discusión

Los estudios realizados hasta la fecha con racecadotril han mostrado buena eficacia y seguridad de este fármaco en pediatría²⁰⁻²². La principal ventaja que éste aporta frente a otros antidiarreicos es la baja incidencia de reacciones adversas, tanto en el sistema nervioso central como en el sobrecrecimiento bacteriano y el estreñimiento. Estos efectos secundarios, como también hemos constatado en nuestro estudio, son habituales entre determinados antidiarreicos, como loperamida^{17,23-26}. Precisamente, la ausencia de estos efectos adversos ha permitido su indicación en menores de 2 años, para los cuales loperamida está contraindicada^{27,28}.

El presente estudio muestra la efectividad de racecadotril en el tratamiento de la GEA en la infancia. En respuesta al objetivo principal, el descenso del número de deposiciones

TABLA 1

Número de deposiciones diarias según la lactancia, la procedencia o el cultivo

Número de deposiciones/24 h	Grupo A (SRO + racecadotriilo)		Grupo B (SRO)		p*
	Media	DE	Media	DE	
Lactancia materna (n1= 41; n2= 44)					
Visita basal	8,8	5,5	7	2,8	0,2352
24 h	4,7	3,4	5,8	3,4	0,0924
48 h	3,6	3,4	4,3	2,9	0,1150
Lactancia artificial (n1= 25; n2= 33)					
Visita basal	8,7	5,9	8,8	4,4	0,4017
24 h	4,1	4,4	7,2	3,5	0,0003
48 h	2,9	2,4	5,9	3,6	0,0001
No acude a guardería/colegio (n1= 27; n2= 43)					
Visita basal	9,9	6,2	7,7	3,8	0,3040
24 h	5,1	4,5	6,2	3,7	0,1005
48 h	3,8	3,5	5,3	3,6	0,0300
Acude a guardería/colegio (n1= 36; n2= 29)					
Visita basal	8,3	4,9	8,2	3,6	0,7094
24 h	4	2,9	7,1	3,4	0,0004
48 h	3,1	2,8	5	2,9	0,0029
No rotavirus (n1= 35; n2= 31)					
Visita basal	8	4,4	6,9	3	0,6125
24 h	3,9	3,1	4,7	2,6	0,1074
48 h	3	2,6	3,8	2,5	0,0748
Sí rotavirus (n1= 35; n2= 47)					
Visita basal	9,6	6,5	8,2	4	0,6338
24 h	5	4,1	7,5	3,6	0,0012
48 h	3,6	3,4	5,7	3,5	0,0007

DE: desviación estándar; SRO: solución de rehidratación oral; n1: SRO + racecadotriilo; n2: SRO. En negrita se incluyen los resultados estadísticamente significativos (p < 0,05). *Valores obtenidos mediante la aplicación del test de la U de Mann-Whitney.

TABLA 2

Número de pacientes ingresados

	Grupo A (SRO + racecadotriilo) (n= 70)		Grupo B (SRO) (n= 78)		p*
	n	%	n	%	
No ingresado (24 h después del ingreso)	64	91,4	57	73,1	0,0039
Ingresado (24 h después del ingreso)	6	8,6	21	26,9	
No ingresado (48 h después del ingreso)	62	93,9	50	64,1	<0,0001
Ingresado (48 h después del ingreso)	4	6,1	28	35,9	
No ingresado (7-10 días después del ingreso)	63	95,5	76	97,4	0,6607
Ingresado (7-10 días después del ingreso)	3	4,5	2	2,6	

SRO: solución de rehidratación oral.

Los porcentajes se calcularon respecto al total de pacientes para los que se dispuso del dato. En negrita se incluyen los resultados estadísticamente significativos (p < 0,05). *Valores obtenidos mediante la aplicación del test de la χ^2 .

Visitas al pediatra/urgencias, valoración de la respuesta terapéutica y duración del cuadro y su tratamiento

	Grupo A (SRO + racecadotril)			Grupo B (SRO)			p ^b
	Media	DE	p ^b	Media	DE	p ^b	
Número de visitas (n1= 62; n2= 74)	1,3	1,4	–	2,4	1,7	–	0,0001
Grado de satisfacción (0-10)			–			–	
Valoración médica (n1= 68; n2= 78)	7,8	2	0,6184	6,6	1,8	0,0395	<0,0001
Valoración del progenitor (n1= 68; n2= 78)	7,9	2,3		6,4	2,1		<0,0001
Duración del tratamiento (días) (n1= 65; n2= 78)	3,5	1,9	–	5,6	2,8	–	<0,0001
Duración total del cuadro diarreico (días) (n1= 65; n2= 78)	5,9	2,6	–	7,6	3,1	–	0,0004

DE: desviación estándar; SRO: solución de rehidratación oral; n1: SRO + racecadotril; n2: SRO. En negrita se incluyen los resultados estadísticamente significativos (p < 0,05). ^aValores obtenidos mediante la aplicación del test de la U de Mann-Whitney. ^bValores obtenidos mediante la aplicación del test de Wilcoxon.

Efectos adversos declarados en los pacientes tratados con SRO + racecadotril

Efecto adverso	NR	NP	Intensidad	Causalidad	Medidas adoptadas	Desenlace	Gravedad
Urticaria aguda	1	1	Moderada	Posible	Suspensión permanente	NC	No
Nerviosismo	1	1	Leve	Condicional	Suspensión permanente	Resuelto	No
Somnolencia	1	1	Leve	Condicional	Suspensión permanente	Resuelto	No
Dolor abdominal	1	1	Leve	Probable	Suspensión permanente	Resuelto	No
Hematuria	1	1	Leve	No relacionado	Suspensión permanente	Resuelto	No

Ningún paciente presentó más de un efecto adverso.

NC: no consta; NP: número de pacientes con el efecto adverso; NR: número de efectos adversos; SRO: solución de rehidratación oral.

diarias fue significativamente mayor y más rápido, tanto a las 24 como a las 48 horas, en el grupo de pacientes con terapia combinada. Estos resultados están en la misma línea que la mayoría de los ensayos clínicos publicados hasta ahora²⁰⁻²³, que han demostrado la eficacia de este fármaco como terapia adyuvante a la rehidratación oral.

Los pacientes tratados con racecadotril realizaron menos visitas al pediatra y al servicio de urgencias, al evolucionar más favorablemente. Además, tanto la duración del cuadro diarreico como la del tratamiento de soporte para la diarrea fue menor en este grupo. Hay que resaltar la menor incidencia del número de pacientes que precisaron ingreso hospitalario, lo que reportaría menos costes en los niños tratados con racecadotril^{29,30}.

Especialmente interesante resulta el hecho de que determinados factores, como la lactancia artificial, la asistencia a guardería o la GEA por rotavirus, se relacionen con unas mayores diferencias en el número de deposiciones diarias entre ambos grupos de tratamiento durante el seguimiento, lo cual apoya los resultados descritos por Cezard et al. y Salazar-Lindo et al.^{21,22}, que demuestran que este fármaco es eficaz en las diarreas de tipo secretor, producidas mayoritariamente por rotavirus y de gran prevalencia en nuestro medio³¹. En nuestro estudio también hemos observado la efectividad del medicamento en las gastroenteritis enteroinvasivas. Sin embargo, aunque hay constancia de que el tratamiento empírico con racecadotril podría ser beneficioso para este tipo de diarreas, creemos que son necesarios más estudios al respecto y, como

recoge la ficha técnica del fármaco³², no debería administrarse de forma sistemática sin antes descartar el diagnóstico de diarrea inflamatoria o enteroinvasiva^{33,34}.

El número de vómitos fue menor en los pacientes tratados con racecadotril, aunque no se observaron diferencias respecto a la pérdida de peso y a la cantidad de líquidos ingeridos, ya que en todos los casos se tomaron las medidas adecuadas para prevenir la deshidratación. Finalmente, el cumplimiento terapéutico y el grado de satisfacción con el tratamiento fueron mayores en el grupo con terapia combinada.

En el análisis de tolerabilidad, el estudio también ha confirmado el buen perfil de racecadotril en lo que a reacciones adversas se refiere, ya que no se registró ningún efecto adverso grave. Cuatro de los cinco efectos adversos registrados están recogidos en la ficha técnica del medicamento, y la frecuencia observada coincidió con la señalada en este documento³². Como se ha publicado anteriormente^{27,34}, la incidencia de estreñimiento de rebote fue equivalente en ambos grupos de tratamiento.

Algunos autores han cuestionado el perfil de seguridad de racecadotril, basándose fundamentalmente en que no se registraban los posibles efectos adversos de rebote tras la finalización del tratamiento³⁵. Nuestro estudio confirma la ausencia de estas posibles reacciones adversas.

Para concluir, igual que otros autores^{36,37}, creemos que el uso de racecadotril estaría especialmente indicado en el tratamiento inicial de niños con un gran número de deposiciones al día,

y en los casos en que la enfermedad del niño suponga un trastorno importante para sus padres en términos de horas de trabajo perdidas o gastos, o si tienen que dejar al niño a cargo de otra persona. Racecadotril es un fármaco eficaz y con buena tolerancia como tratamiento adyuvante a la terapia con SRO en niños con gastroenteritis aguda en nuestro medio^{38,39}.

Bibliografía

1. Bern C, Martinez J, De Zoysa I, Glass RI. The magnitude of the global problem of diarrhoeal disease: a ten-year update. *Bull WHO*. 1992; 70: 705-714.
2. Ruiz J. Diarrea, ¿una enfermedad de poca monta? *Enf Emerg*. 2002; 4: 152-153.
3. Álvarez Calatayud G, Álara A, Ailué X, et al. Diarrea aguda en España. Incidencia en los hospitales pediátricos en 1999. En: Álvarez Calatayud G, Mota F, Manrique I, eds. *Manual de Rehidratación Oral*. Murcia: Ediciones BJ, 2000; 17-23.
4. Manrique I, Álvarez Calatayud G, Pons S, et al. Diarrea aguda en España. Incidencia en los hospitales pediátricos en 2003. En: Álvarez Calatayud G, Mota F, Manrique I, eds. *Gastroenteritis Aguda en Pediatría*. Barcelona: Edikamed, 2005; 317-330.
5. Delgado A, Pérez Legórburu A. Gastroenteritis agudas. En: Delgado A, ed. *Gastroenteritis agudas. Deshidratación en el Niño*. Bilbao: Boan, 2006; 3-54.
6. King CK, Glass R, Bresee JS, Duggan C; Centers for Disease Control and Prevention. Managing acute gastroenteritis among children: oral rehydration, maintenance, and nutritional therapy. *MMWR Recomm Rep*. 2003; 52: 1-16.
7. Armon K, Stephenson T, Macfaul R, Eccleston P, Wernke U. An evidence and consensus based guideline for acute diarrhoea management. *Arch Dis Child*. 2001; 85: 132-142.
8. Sandhu BK. European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Working Group on Acute Diarrhoea. Practical guidelines for the management of gastroenteritis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2001; 33: 36S-39S.
9. Mota Hernández F. Tratamiento eficaz de pacientes con diarrea. En: Mota Hernández F, ed. *Hidratación Oral y Diarreas*. México: McGraw-Hill Interamericana, 2000; 37-48.
10. Sitges J. Tratamiento farmacológico en la diarrea aguda. En: Álvarez Calatayud G, Mota F, Manrique I, eds. *Gastroenteritis Aguda en Pediatría*. Barcelona: Edikamed, 2005; 221-226.
11. Dennehy P. Acute diarrheal disease in children: epidemiology, prevention and treatment. *Infect Dis Clin North Am*. 2005; 19: 585-602.
12. Casburn-Jones A, Farthing M. Management of infectious diarrhoea. *Gut*. 2004; 53: 296-305.
13. Farthing M. Novel targets for the pharmacotherapy of diarrhoea: A view for the millennium. *J Gastro Hepatol*. 2000; 15: 38-45.
14. Alam N, Ashraf H, Karim M, Fuchs S. Efficacy and tolerability of racecadotril in the treatment of cholera in adults: a double blind, randomised, controlled clinical trial. *Gut*. 2003; 52: 1.419-1.423.
15. Xu Y, Huang J, Liu F, Gao S, Guo Q. Quantitative analysis of racecadotril metabolite in human plasma using a liquid chromatography/tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B*. 2007; 852: 101-107.
16. Leconte J. An overview of clinical studies with racecadotril in adults. *Int J Antimicrob Agents*. 2000; 14: 81-87.
17. Wang H, Shieh M, Liao K. A blind, randomized comparison of racecadotril and loperamide for stopping acute diarrhea in adults. *World J Gastroenterol*. 2005; 11: 1.540-1.543.
18. Matheson AJ, Noble S. Racecadotril. *Drugs*. 2000; 59: 829-835.
19. Racecadotril. *Inf Ter Sis Nac Salud*. 2002; 26: 134-135.
20. Cojocaru 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; 9: 774-779.
21. Cezard 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.
22. 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: 463-467.
23. 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.
24. Ruppin H. Review: loperamide, a potent anti-diarrhoeal drug with actions along the alimentary tract. *Aliment Pharmacol Ther*. 1987; 1: 179-190.
25. Huighebaert S, Awouters F, Tytgat GN. Racecadotril versus loperamide: anti-diarrheal research revisited. *Dig Dis Sci*. 2003; 48: 239-250.
26. Brown JW. Toxic megacolon associated with loperamide therapy. *JAMA*. 1979; 241: 501-502.
27. Baumer P, Danquechin Dorval E, Bertrand J, Vetei JM, Schwartz JC, Lecomte JM. Effects of acetorphan, an enkephalinase inhibitor, on experimental and acute diarrhoea. *Gut*. 1992; 33: 753-758.
28. Madkour AA, Madina EM, El-Azzouni OE, Amer MA, El-Walili TM, Abbas T. Smectite in acute diarrhea in children: a double-blind placebo-controlled clinical trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1993; 17: 176-181.
29. Salazar-Lindo E. Uso del racecadotril en la diarrea aguda. En: Álvarez Calatayud G, Mota F, Manrique I, eds. *Gastroenteritis Aguda en Pediatría*. Barcelona: Edikamed, 2005; 245-253.
30. Cañedo E, Molina JC. Manejo de la gastroenteritis aguda en urgencias. En: Álvarez Calatayud G, ed. *Diarrea Infantil. Revisión y Actualización*. Barcelona: Edikamed, 2007; 22-26.
31. Román E, Cilleruelo ML, Rivero MJ. Infección por rotavirus en España. En: Román E, ed. *Infección por rotavirus*. Madrid: Gráficas 82, S.L., 2006; 67-75.
32. Ficha Técnica de Tiorfan® (Laboratorios Ferrer Internacional). AGE-MED. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 2002.
33. Rivas A, Álvarez Calatayud G, Taboada L, Pinel G. Varón de 4 años con gastroenteritis enteroinvasiva. En: Álvarez Calatayud G, ed. *Diarrea Infantil. Revisión y Actualización*. Barcelona: Edikamed, 2007; 34-36.
34. Szajewka H, Rusczyński M, Chmielewska A, Wiczorek J. Systematic review: racecadotril in the treatment of acute diarrhoea in children. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007; 26: 807-813.
35. Bhan MK, Bhatnagar S. Racecadotril-is there enough evidence to recommend it for treatment of acute diarrhea? *Indian Pediatr*. 2004; 41: 1.203-1.204.
36. González de Dios J. Medicina basada en la evidencia y diarrea aguda en la infancia. En: Álvarez Calatayud G, Mota F, Manrique I, eds. *Gastroenteritis Aguda en Pediatría*. Barcelona: Edikamed, 2005; 291-309.
37. González de Dios J. Probióticos y racecadotril en la diarrea aguda en la infancia: revisión crítica a través de la medicina basada en pruebas. *Rev Esp Pediatr*. 2005; 61: 189-200.
38. Román E, Cilleruelo ML. Racecadotril en la gastroenteritis aguda infantil. *Ann Pediatr Cont*. 2003; 1: 155-158.
39. Álvarez Calatayud G, Manrique I, González de Dios J. Tratamiento de la enfermedad. En: Román E, ed. *Infección por Rotavirus*. Madrid: Gráficas 82, S.L., 2006; 77-88.