

# Racecadotriilo (Tiorfan®)

XAVIER CALVET Y CARMEN NAVARRO

Unitat de Malalties Digestives. Hospital de Sabadell. Institut Universitari Parc Taulí. Universitat Autònoma de Barcelona. Sabadell. Barcelona. España.

El racecadotriilo (Tiorfan®) es un nuevo fármaco indicado en el tratamiento de la diarrea aguda en niños y adultos. Se trata del primer fármaco de una nueva familia –los inhibidores de las encefalocinasas– que actúa inhibiendo selectivamente la secreción intestinal sin afectar a la motilidad. Su eficacia es similar a la de la loperamida, pero con una tasa de efectos secundarios notablemente menor, similar a la del placebo. El racecadotriilo no atraviesa la barrera hematoencefálica; por tanto, carece de efectos centrales. Por todo ello, es el único tratamiento farmacológico antidiarreico autorizado como adyuvante a la hidratación oral en niños menores de 2 años. Su muy favorable perfil de seguridad y su novedoso mecanismo de acción permiten suponer que en un futuro cercano se ampliarán las indicaciones del racecadotriilo. De hecho, estudios preliminares sugieren su utilidad en determinados pacientes con diarrea crónica.

## Metodología de la revisión

Se realizó una búsqueda en PUBMED utilizando la estrategia: (((("acetorphan"[Substance Name] OR racecadotril[Title Word]) OR racecadotriilo[All Fields]) OR (Tiorphan[MesH Terms] OR tiorphan[Title Word])) OR ("acetorphan"[Substance Name] OR ("acetorphan"[Title Word]) AND ((Clinical Trial[ptyp]) OR Review[ptyp])). Asimismo, se realizó una búsqueda en Google utilizando los términos "racecadotriilo" y "ficha técnica". Se analizaron los resúmenes de los documentos obtenidos y se seleccionaron los que pudieran contener información útil para su posterior revisión.

### Puntos clave

- El racecadotriilo es el primero de una nueva familia de fármacos antidiarreicos que actúa a través de la inhibición de la encefalocinasas.
- El racecadotriilo es un inhibidor puro de la secreción intestinal y, a diferencia de la loperamida, no afecta la motilidad intestinal.
- El racecadotriilo es más efectivo que el placebo para disminuir la duración y la intensidad de la diarrea aguda, tanto en niños como en adultos.
- La eficacia del racecadotriilo es similar a la de la loperamida. Los efectos secundarios son significativamente menores.

## Farmacología

### Mecanismo de acción

Las encefalinas son opiáceos endógenos que actúan como neurotransmisores a lo largo de todo el tubo digestivo. Tienen una actividad antisecretora intestinal pura, y no afectan a la motilidad. El racecadotriilo aumenta la actividad antisecretora de las encefalinas inhibiendo la encefalinasas, enzima que causa de su degradación<sup>1,2</sup>.

### Farmacodinamia

El racecadotriilo se absorbe rápidamente por vía oral, hidrolizándose a Tiorfan®, que es el metabolito activo. Su vida media es de unas 3 horas. La actividad sobre la encefalinasas se inicia a los 30 min y el pico de actividad es a las 2 h, con una inhibición máxima del 90% para dosis de 1,5 mg/kg. El efecto dura aproximadamente 8 h, en función de la dosis. El 90% del metabolito activo se une a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina. Se elimina por vía renal, fecal y pulmonar<sup>1,2</sup>.

### Indicaciones

El racecadotriilo ha demostrado disminuir el volumen, el peso y la duración de la diarrea aguda, tanto en niños como en adultos, en ensayos clínicos controlados. Se ha analizado su eficacia frente a placebo y/o loperamida en las siguientes indicaciones:

### Diarrea aguda de probable origen infeccioso

#### Estudios en niños

*Racecadotriilo frente a placebo* (fig. 1). Se han publicado 2 estudios aleatorizados y doble ciego. Salazar-Lindo et al<sup>3</sup> incluyeron a 135 niños de 3 a 35 meses hospitalizados por diarrea acuosa en un estudio y compararon la rehidratación oral más placebo frente a rehidratación oral más racecadotriilo. El volumen total de heces se redujo a la mitad y la duración de la diarrea fue de 2,5 días en el grupo tratado con placebo y de 1 día en el grupo que recibió el fármaco. No se observaron efectos adversos. Cezard et al<sup>4</sup> obtienen resultados muy similares en un grupo de 172 niños de entre 3 meses y 4 años. También Cojocarú et al<sup>5</sup> observan una reducción significativa del volumen y la duración de la diarrea en un grupo de 166 niños con diarrea aguda asignados alternativamente a tratamiento con racecadotriilo y rehidratación o únicamente rehidratación.

*Racecadotriilo frente a loperamida* (fig. 2). Turck et al<sup>6</sup> incluyeron a 102 niños de 2 a 10 años con diarrea aguda en un

estudio comparativo y doble ciego de loperamida frente a racecadotril. El número de deposiciones (2,1 frente a 2,7) y el tiempo de duración de la diarrea fueron similares en los 2 grupos. Los efectos secundarios y el estreñimiento posterior fueron significativamente más frecuentes en el grupo que recibió loperamida (el 22 frente al 11% y el 58 frente al 36%, respectivamente). Además, el grupo tratado con loperamida requirió más a menudo tratamiento concomitante con otros fármacos (el 38 frente al 19%).

#### Estudios en adultos

**Racecadotril frente a placebo** (fig. 1). Baumer et al<sup>7</sup>, en un estudio aleatorizado y doble ciego realizado en un grupo de 200 pacientes con diarrea aguda, observaron una reducción de la duración de la diarrea, la necesidad de tratamiento adicional, la sintomatología relacionada y la tasa de efectos secundarios en los pacientes que recibieron tratamiento activo. Hamza et al<sup>8</sup> reproducen los mismos resultados.

**Racecadotril frente a loperamida** (fig. 2). Se ha incluido aproximadamente a 1.200 pacientes en 3 ensayos clínicos aleatorizados y doble ciego<sup>9-11</sup>. Los resultados de los 3 estudios son superponibles y muestran que la duración de la diarrea es muy similar en los pacientes que recibieron racecadotril o loperamida –aproximadamente 48 h– pero que los síntomas asociados, especialmente dolor y distensión fueron menores en el grupo que recibió racecadotril. Asimismo, se observó una reducción clínicamente relevante y estadísticamente significativa de aproximadamente el 50% (del 20-30% en el grupo tratado con loperamida al 10-15% en el grupo tratado con racecadotril, dependiendo del estudio) de la incidencia de estreñimiento tras el episodio de diarrea.

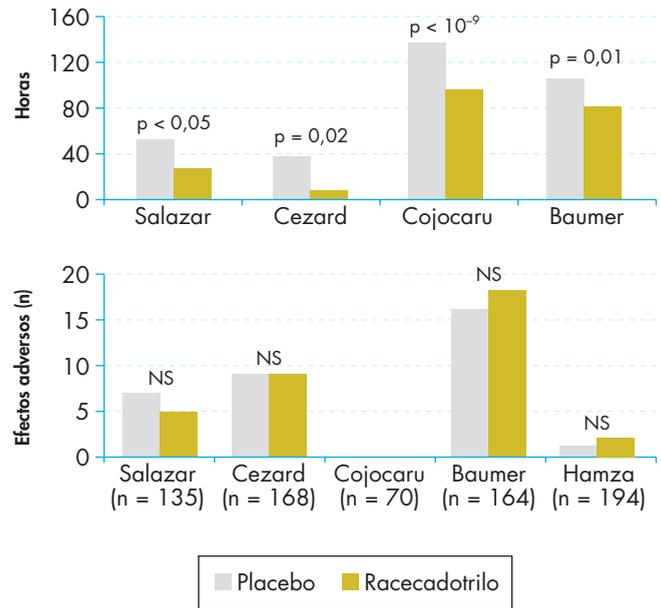
#### Otras causas de diarrea aguda

##### Cólera

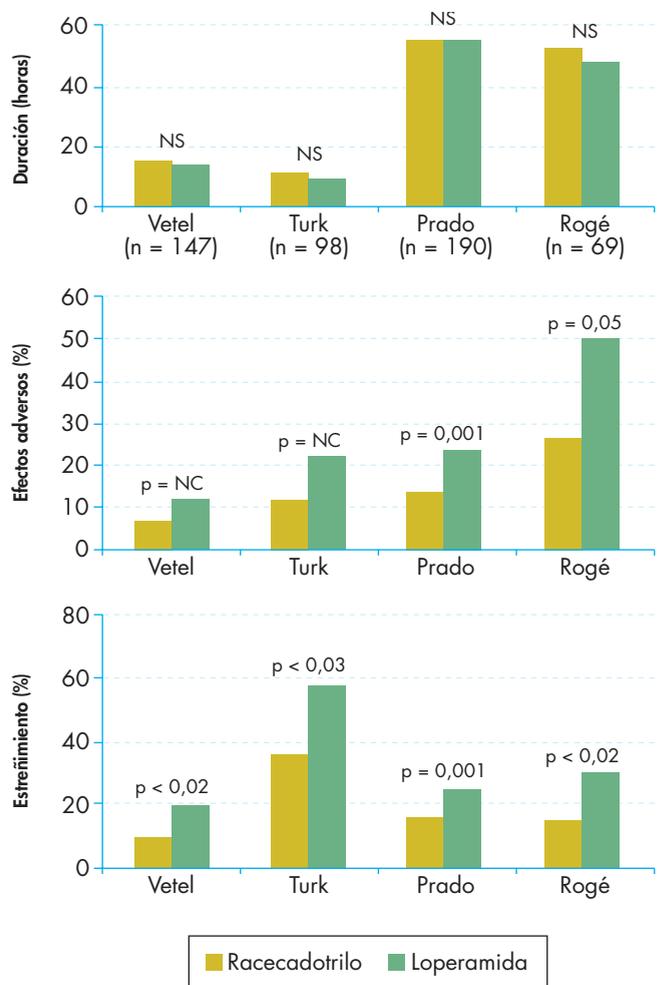
En un reciente estudio aleatorizado y doble ciego que incluyó a 110 pacientes con cólera<sup>12</sup>, la administración concomitante de racecadotril a dosis altas y rehidratación oral no redujo el volumen total de heces ni la duración de la diarrea respecto al grupo control tratado únicamente con rehidratación oral. Sí se observó un discreto aumento del número de pacientes con resolución del cuadro a las 72 horas (el 96 frente al 89%) y una menor necesidad de tratamiento intravenoso adicional (el 22 frente al 14%) en los pacientes que recibieron racecadotril, aunque estas diferencias no alcanzaron significación estadística.

##### Diarrea posquimioterapia

Los resultados en la diarrea posquimioterapia son discordantes; Dorval et al<sup>13</sup>, en un estudio cruzado, observaron una disminución del 50% de la duración de la diarrea tras la infusión de 5-fluorouracilo. En otro estudio no aleatorizado en pacientes con síndrome diarreico tras la infusión de irinotecan, Saliba et al<sup>14</sup> observan una buena respuesta al tratamiento combinado con loperamida y racecadotril, notablemente superior a la respuesta al racecadotril solo. Finalmente, en el único estudio aleatorizado publicado, también en pacientes con diarrea tras la administración de irinotecan, Ychou et al<sup>15</sup> no observan ninguna diferencia entre los pacientes tratados con racecadotril profiláctico a dosis estándar y los que no recibieron profilaxis.



**Figura 1.** Racecadotril frente a placebo. Gráfica superior: duración de la diarrea (horas); gráfica inferior: efectos adversos (número de pacientes).



**Figura 2.** Racecadotril frente a loperamida. Gráfica superior: duración de la diarrea (horas). Media: tasa de efectos adversos (%). Inferior: incidencia de estreñimiento postratamiento (%). NC: no calculada.

## Diarrea crónica

Existe un único estudio llevado a cabo en 13 pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida y diarrea crónica refractaria a loperamida en el que se administraron, consecutivamente y de manera aleatorizada, tratamiento durante una semana con octeotrido o bien racecadotril a dosis altas (hasta 300 mg/8 h). Beaugerie et al<sup>16</sup> observaron respuesta –definida como la reducción del número de deposiciones al menos en un 30%– en 3 pacientes tratados con octeotrida y 4 tratados con racecadotril. El racecadotril redujo el número medio de deposiciones de 7 a 4,6 por día ( $p < 0,05$ ), mientras que los cambios con octeotrida no llegaron a ser significativos.

## Seguridad

No se han descrito efectos teratogénicos en animales. Sin embargo, el racecadotril no debe administrarse a mujeres embarazadas ni a lactantes de menos de 3 meses, dada la ausencia de datos sobre la seguridad del fármaco en estos grupos de pacientes. Por el mismo motivo no se recomienda su administración en pacientes con insuficiencia renal o hepática. Tampoco existen datos sobre si el fármaco pasa a la leche materna, por lo que se recomienda no administrarlo durante la lactancia. Los efectos adversos observados han sido de carácter leve o moderado en todos los estudios y con una incidencia y distribución similares al de los pacientes tratados con placebo. Los síntomas más comunes son vómitos (5% de los casos), cefalea y estreñimiento posgastroenteritis (15%). Sin embargo, en el caso de los niños, el número de pacientes tratado es insuficiente para descartar totalmente la presencia de efectos adversos de baja frecuencia en estos pacientes. No se han descrito casos de sobredosis. La ingesta de hasta 2 g en adultos en una sola toma no ha producido síntomas.

## Contraindicaciones

El racecadotril está contraindicado en casos de hipersensibilidad conocida al fármaco, diarrea enteroinvasiva con fiebre y/o rectorragia, en los casos de diarrea por antibiótico y durante el embarazo.

## Interacciones

Aumenta ligeramente el efecto anticonvulsivo de la fenitoína.

## Posología y presentación

Adultos: 100 mg cada 8 h, antes de las comidas principales.  
Niños: 1,5 mg/kg por toma, también cada 8 h.  
El tratamiento debe administrarse hasta que se produzcan 2 deposiciones normales y no debe prolongarse por más de 7 días.  
Se presenta en sobres de 10 y 30 mg y comprimidos de 100 mg.

## Bibliografía

● Importante ●● Muy importante

■ Ensayo clínico controlado

1. ● Horga JF, Mas P, Peiró AM, Zapater P. Medicamentos. Información y evaluación de novedades terapéuticas. N.º: 22 principio activo: racecadotril. Disponible en: <http://www2.san.gva.es/farmacia/pdf/f22.pdf>. 2003.
2. Cuesta Terán MT, Martínez de la Gándana M, Martínez Vallejo M. Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud. Racecadotril. Disponible en: [http://www.msc.es/profesional/biblioteca/recursos\\_propios/infmedic/documentos/vol26\\_5\\_pactivos.pdf](http://www.msc.es/profesional/biblioteca/recursos_propios/infmedic/documentos/vol26_5_pactivos.pdf) 26, 134-135. 2002.
3. ●● 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;343:463-7.
4. ●● Cezard 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;120:799-805.
5. 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;9:774-9.
6. Turck D, Berard H, Fretault N, Lecomte JM. Comparison of racecadotril and loperamide in children with acute diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther*. 1999;13 Suppl 6:27-32.
7. Baumer P, Danquechin DE, Bertrand J, Vetel JM, Schwartz JC, Lecomte JM. Effects of acetorphan, an enkephalinase inhibitor, on experimental and acute diarrhoea. *Gut*. 1992;33:753-58.
8. Hamza H, Ben Khalifa H, Baumer P, Berard H, Lecomte JM. Racecadotril versus placebo in the treatment of acute diarrhoea in adults. *Aliment Pharmacol Ther*. 1999;13 Suppl 6:15-9.
9. ●● Prado D. A multinational comparison of racecadotril and loperamide in the treatment of acute watery diarrhoea in adults. *Scand J Gastroenterol*. 2002;37:656-61.
10. Vetel JM, Berard H, Fretault N, Lecomte JM. Comparison of racecadotril and loperamide in adults with acute diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther*. 1999;13 Suppl 6:21-6.
11. Roge J, Baumer P, Berard H, Schwartz JC, Lecomte JM. The enkephalinase inhibitor, acetorphan, in acute diarrhoea. A double-blind, controlled clinical trial versus loperamide. *Scand J Gastroenterol*. 1993;28:352-4.
12. Alam NH, Ashraf H, Khan WA, Karim MM, Fuchs GJ. Efficacy and tolerability of racecadotril in the treatment of cholera in adults: a double blind, randomised, controlled clinical trial. *Gut*. 2003;52:1419-23.
13. Dorval ED, Regimbeau C, Gamelin E, Picon L, Berard H. Treatment of acute chemically induced diarrhea by inhibition of enkephalinase. Results of a pilot study. *Gastroenterol Clin Biol*. 1995;19:27-30.
14. Saliba F, Hagipantelli R, Misset JL, Bastian G, Vassal G, Bonnay M, et al. Pathophysiology and therapy of irinotecan-induced delayed-onset diarrhea in patients with advanced colorectal cancer: a prospective assessment. *J Clin Oncol*. 1998;16:2745-51.
15. Ychou M, Douillard JY, Rougier P, Adenis A, Mousseau M, Dufour P, et al. Randomized comparison of prophylactic anti-diarrheal treatment versus no prophylactic anti-diarrheal treatment in patients receiving CPT-11 (irinotecan) for advanced 5-FU-resistant colorectal cancer: an open-label multicenter phase II study. *Am J Clin Oncol*. 2000;23:143-8.
16. Beaugerie L, Baumer P, Chaussade S, Berard H, Rozenbaum W, Pialoux G, et al. Treatment of refractory diarrhoea in AIDS with acetorphan and octeotide: a randomized crossover study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1996;8:485-9.

## Bibliografía recomendada

Horga JF, Mas P, Peiró AM, Zapater P. Medicamentos. Información y evaluación de novedades terapéuticas. N.º: 22 principio activo: racecadotril. Disponible en: <http://www2.san.gva.es/farmacia/pdf/f22.pdf>. 2003.

*Una excelente revisión sobre el racecadotril.*

Prado D. A multinational comparison of racecadotril and loperamide in the treatment of acute watery diarrhoea in adults. *Scand J Gastroenterol*. 2002;37:656-61.

*Estudio multicéntrico realizado en adultos, que incluye un importante número de pacientes y demuestra que el racecadotril es similar a la loperamida en cuanto a eficacia terapéutica, pero con una tasa notablemente inferior de efectos secundarios.*

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;343:463-7.

Cezard 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;120:799-805.

*Se trata de 2 estudios muy cuidadosos y de similares características que demuestran la eficacia del racecadotril para disminuir el volumen total de deposiciones y la duración de la diarrea en niños.*