

Revisión sistemática sobre la eficacia de racecadotril en el tratamiento de la diarrea aguda

J.I. Empananza Knörr^a, I. Ozcoidi Erro^b, M.C. Martínez Andueza^c,
M.T. Callén Blecuá^d, E. Alústiza Martínez^e e I. Aseguinolaza Iparraguirre^f

^aUnidad de Epidemiología Clínica. Hospital Donostia. San Sebastián. Guipúzcoa. CASPe. CIBER-ESP.

^bCentro de Salud Andoain. Andoain. Guipúzcoa. ^cCentro de Salud Zarautz. Zarautz. Guipúzcoa.

^dCentro de Salud Bidebieta. San Sebastián. Guipúzcoa. ^eCentro de Salud Zestoa. Zestoa. Guipúzcoa.

^fCentro de Salud Zumaia. Zumaia. Guipúzcoa. España.

Objetivo

Obtener un estimador de la eficacia del racecadotril en el tratamiento de la diarrea aguda mediante revisión sistemática y metaanálisis.

Material y métodos

Se seleccionaron ensayos clínicos de calidad realizados en niños en los que se compara la eficacia del racecadotril frente a placebo en cuanto a duración de los síntomas, cantidad de deposiciones y efectos secundarios.

La búsqueda se ha realizado en bases electrónicas (Medline, EMBASE, CENTRAL, CINAHL, mRCT, Pascal), en las referencias de los artículos recuperados y mediante contacto con el fabricante, hasta diciembre de 2007. Dos evaluadores independientes han evaluado la calidad.

Resultados

Se seleccionaron dos ensayos de muestra pequeña (135 y 172 niños, todos hospitalizados) y de calidad media. Éstos incluyen a niños de edades comprendidas entre 3 meses y 4 años con diarrea aguda de menos de 5 días de evolución a quienes al tratamiento habitual se añade racecadotril o placebo.

No existen diferencias en la proporción de niños enfermos al quinto día (riesgo relativo [RR] = 0,73; intervalo de confianza [IC] del 95 %, 0,29-1,81). Se demuestra una eficacia leve en el volumen de las deposiciones en las primeras 48 h (diferencia estandarizada de medias [DEM] = -0,65; IC 95 %, -0,88 a -0,42). No se observan diferencias en los efectos secundarios (vómitos, RR = 1,16; IC 95 %, 0,64-2,12).

Conclusión

La proporción de curados al quinto día no mejora añadiendo racecadotril al tratamiento habitual, si bien disminuye el volumen de deposiciones en las primeras 48 h.

Sería interesante estudiar la eficacia en atención primaria valorando el número y volumen de las deposiciones y la duración y número de ingresos.

Palabras clave:

Racecadotril. Diarrea aguda. Revisión sistemática.

SYSTEMATIC REVIEW OF THE EFFICACY OF RACECADOTRIL IN THE TREATMENT OF ACUTE DIARRHOEA

Objective

To estimate, through a systematic review of the literature, the efficacy of racecadotril in the treatment of acute diarrhoea.

Material and methods

Randomised trials carried out in children comparing racecadotril with placebo in terms of diarrhoea recovery, stools output and adverse effects were selected.

Electronic databases (Medline, EMBASE, CENTRAL, CINAHL, mRCT, Pascal) and bibliographies of retrieved articles were searched, and the drug developer was contacted. Two authors independently assessed the quality of the retrieved articles and extracted the data.

Results

Two small sample size randomised trials (135 and 172 children) of moderate quality were selected. They included children with less than five days diarrhoea and aged between 3 months and 4 years.

There was no difference in the proportion of children who recovered by day 5 (RR = 0.73, CI95% 0.29 to 1.81), although the stools volume during the first 48 hours was

Correspondencia: Dr. J.I. Empananza Knörr.
Unidad de Epidemiología Clínica. Hospital Donostia.
Dr. Beguiristain, s/n. 20014 San Sebastián. Guipúzcoa. España.
Correo electrónico: joseignacio.empananza@osakidetza.net

Recibido en abril de 2008.

Aceptado para su publicación en junio de 2008.

less in the racecadotril group (SMD = -0.65, CI95% -0.88 to -0.52). There is no difference in the risk of vomiting (RR = 1.16, CI95% 0.64 to 2.12).

Conclusion

The proportion of recoveries by the 5th day is the same, although the stool volumes during the first 48 hours are less in the racecadotril treated children. It would be interesting to study the efficacy in a primary care setting assessing the cure rate, the stool volumes and the admission rate to elucidate if there is room for this drug.

Key words:

Racecadotril. Diarrhoea. Systematic review.

INTRODUCCIÓN

La diarrea aguda es una de las causas más comunes de morbilidad y mortalidad en los niños. Provoca entre un 15 y un 30% de las muertes en los países en vías de desarrollo. En nuestro medio, aun siendo una enfermedad que evoluciona hacia la curación espontánea, ocasiona un elevado consumo de recursos sanitarios. Es todavía una causa frecuente de hospitalización en la edad pediátrica y uno de los principales motivos de consulta para los pediatras¹.

En la diarrea aguda secretora, como la provocada por la enterotoxina del rotavirus, el intercambio normal de agua y electrolitos entre la luz intestinal y el espacio vascular se ve alterado por un aumento del adenosín monofosfato cíclico (AMPc), que induce una gran secreción de agua y electrolitos hacia la luz intestinal².

El tratamiento de la diarrea aguda se basa en la rehidratación oral siguiendo las guías de los Centers for Disease Control (CDC) de Estados Unidos³, de la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁴ y de la European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN)⁵. Esta terapia reemplaza los líquidos y los electrolitos perdidos, pero no disminuye la pérdida de líquidos por las heces ni acorta la duración de la diarrea. En general, no requiere tratamiento farmacológico.

En los últimos años se ha comercializado un fármaco (racecadotril) que, añadido a la rehidratación oral, mejoraría la evolución de la enfermedad acortando el número de días con síntomas, así como el volumen y la frecuencia de las deposiciones en adultos⁶. Se trata de un inhibidor específico de la encefalina, con lo que se produce un aumento de las encefalinas que actúan como neurotransmisores a lo largo del tracto digestivo. Cuando se unen a los receptores delta disminuyen el nivel de AMPc, lo que da lugar a un descenso de la secreción de agua y electrolitos sin efecto detectable alguno sobre la motilidad intestinal⁷.

Desde hace algún tiempo se han publicado estudios en pacientes adultos⁸ que sugieren la eficacia del fármaco para la diarrea aguda, disminuyendo el volumen y la frecuencia de las deposiciones, el consumo total de la solución de rehidratación oral y la duración de la diarrea.

Por estas razones se ha planteado la posibilidad de tratar farmacológicamente las diarreas agudas también en lactantes y niños, conjuntamente con el tratamiento convencional, para mejorar la evolución de la enfermedad.

Para responder a esta pregunta se han revisado de manera sistemática los resultados de ensayos clínicos para establecer si el tratamiento con racecadotril en niños con diarrea aguda supone una ventaja clínicamente importante frente al tratamiento habitual, y comprobar si disminuye la proporción de niños que continúan con diarrea al quinto día.

MATERIAL Y MÉTODOS

Bases de datos estudiadas

Se efectuó una búsqueda en las siguientes bases de datos, desde enero de 1990 hasta el mes de diciembre de 2005: MEDLINE, MEDLINE In-Process, EMBASE, CINAHL y Pascal Database (OVID).

Otras bases de datos consultadas para detectar ensayos clínicos en marcha fueron: Current Controlled Trials metaRegister y ClinicalTrials.

Tras realizar esta revisión sistemática (diciembre 2007, OVIDSP) se realizó de nuevo la misma búsqueda para detectar las publicaciones recientes.

Estrategia de búsqueda

Se utilizaron los siguientes términos de búsqueda: racecadotril, acetorphan, diarrea y diarrhoea. En el caso de la base de datos Medline se limitó la búsqueda a ensayos clínicos mediante el filtro específico en Clinical Queries, y se limitó también por edad (All child, 0-18 años).

Las referencias de los estudios recuperados fueron examinadas en busca de otros ensayos no detectados. Se contactó con el fabricante del fármaco en enero de 2004 para detectar otros estudios realizados o nuevos estudios en curso. Desde dicha fecha no se han registrado nuevos ensayos clínicos con racecadotril en niños.

Criterios de selección de los estudios

Tipo de estudio

Ensayo clínico aleatorizado publicado en cualquier idioma.

Tipo de participantes

Niños de cualquier edad con diarrea aguda de menos de 7 días de evolución, de cualquier etiología, sin tratamiento farmacológico previo, no deshidratados, en régimen de tratamiento tanto ambulatorio como hospitalario.

Tipo de intervención y comparación

Racecadotril a las dosis recomendadas por el fabricante añadido al tratamiento habitual de la diarrea aguda, frente al tratamiento habitual (rehidratación oral).

Tipo de resultados considerados

Resultado principal, proporción de niños no curados al quinto día de tratamiento. Resultados secundarios, volumen de heces en las primeras 48 h de tratamiento (como indicador de la intensidad de la diarrea) y vómitos. La curación se definió como la ausencia de heces durante 12 h o la producción en dos ocasiones consecutivas de heces normales.

Selección de estudios

Dos autores revisaron de forma independiente los títulos y resúmenes de los artículos recuperados para comprobar que cumplían los criterios expuestos anteriormente. Aquellos artículos cuya inclusión o exclusión no pudo decidirse se obtuvieron como texto completo para su evaluación definitiva.

Extracción de datos y evaluación de la calidad

Dos autores evaluaron independientemente la calidad metodológica de los estudios y realizaron una extracción de datos, también independiente, utilizando una hoja de recogida de datos diseñada previamente por consenso. Los desacuerdos se resolvieron también por consenso entre revisores.

Se extrajo información de cada estudio respecto a los siguientes puntos: tamaño de la muestra, país de realización del estudio, ámbito (hospitalario o no hospitalario), características de los pacientes, como edad, sexo, germen causante de la diarrea, definición de diarrea, esquema de rehidratación usado, definición de las variables de resultado y su medición.

Criterios para evaluar la calidad

Se utilizaron los criterios de la plantilla CASPe⁹, excepto el primero (pregunta de investigación bien definida) que sirvió como condición previa para seleccionar los estudios:

- 1. Calidad de la aleatorización: método válido de generación y existencia de ocultación de la secuencia.

- 2. Seguimiento completo, analizando a los sujetos en el grupo al que fueron inicialmente asignados.

- 3. Enmascaramiento de pacientes, personal del estudio y evaluadores de la respuesta.

- 4. Grupos similares al comienzo del estudio.

- 5. Grupos tratados de igual modo, salvo la intervención estudiada.

Medida del efecto

Se emplearon el riesgo relativo (RR) y la diferencia de riesgos para evaluar la falta de curación al quinto día, que es la variable principal de resultado. Asimismo, se calculó el número de pacientes que era necesario tratar (NNT). Para evaluar el resultado secundario, volumen de heces, fue necesario recurrir a la diferencia estandarizada de medias (DEM), ya que los estudios no emplearon las mismas unidades. Se solicitó a los autores de los estudios incluidos que proporcionaran los datos en una misma métrica que permitiera calcular la diferencia ponderada. Los autores permitieron la consulta al promotor, al parecer único depositario de los datos de los estudios, quien declinó ofrecer la información necesaria y propuso, a cambio, la ayuda de su servicio de estadística, ayuda que fue desestimada.

Análisis estadístico

Se describen los resultados empleando los estadísticos más apropiados a la naturaleza y escala de medición de cada variable.

Los estudios se combinaron siguiendo el principio de análisis por intención de tratar y empleando tanto el modelo de efectos fijos como de efectos aleatorios¹⁰. Para la falta de curación al quinto día y los vómitos se calculó el RR de cada estudio y su intervalo de confianza (IC) del 95%, y se combinaron para obtener un estimador resumen. Se analizó la heterogeneidad mediante el estadístico de la chi al cuadrado.

Para la variable continua de resultado, volumen de heces, se empleó la DEM¹¹. Los resultados se exponen gráficamente en un *forest plot*.

TABLA 1. Características de los estudios incluidos

Estudio	Pacientes	Criterios de exclusión	Edad media (rango)	Peso (media)
Salazar-Lindo ¹¹	n = 135. Un solo centro, Perú. Diarrea acuosa, menos de 6 días de evolución y al menos 3 deposiciones/día. Hospitalizados	DH grave, sangre en heces, otras enfermedades concomitantes	(3 meses-3 años); 12,5 años	8,85 kg
Cezard ¹²	n = 172. Multicéntrico, Francia. Diarrea acuosa, menos de 72 h de evolución, al menos 3 deposiciones/día. Hospitalizados	Diarrea crónica, DH grave (pérdida de peso superior al 20%), tratamiento previo	(3 meses-4 años); 12,8 años	8,9 kg

DH: deshidratación; ND: no descrito; v.o.: por vía oral.

El análisis estadístico se realizó mediante el paquete estadístico STATA® versión 8.0.

RESULTADOS

La búsqueda produjo 190 artículos. Tras el proceso de selección, sólo tres fueron ensayos clínicos originales que respondieran a la pregunta de los autores comparando racecadotriilo con placebo exclusivamente en niños¹²⁻¹⁴ (fig. 1).

De los 3 ensayos aleatorizados sólo dos^{12,13} presentaban la suficiente calidad metodológica para poder ser incluidos en el metaanálisis. El tercero de los estudios¹⁴ fue excluido por considerar que la alternancia no es un método correcto para aleatorizar a los individuos¹⁵. En la tabla 1 se exponen las características de los estudios incluidos. Éstos se llevan a cabo en dos países muy diferentes, pero sus características resultan similares. La edad y el peso de los niños incluidos en los dos estudios son parecidas. La distribución por sexos sólo se describe en el estudio francés¹³, en el que 101 de 172 son varones (58,7%). La duración de la enfermedad hasta que los niños son incluidos en el estudio es muy similar, aunque el número de deposiciones durante el día anterior en los niños del estudio peruano¹² es superior. La prevalencia del rotavirus en los dos estudios también es similar. Las definiciones empleadas para la enfermedad y la curación son las mismas en ambos estudios. El estudio peruano fue financiado por el laboratorio que ha desarrollado el fármaco, y dos de los autores del estudio francés son trabajadores de dicho laboratorio.

El número total de niños incluidos en los dos estudios es de 307, de quienes 157 fueron aleatorizados a los grupos de tratamiento con racecadotriilo y 150 a los grupos placebo.

Calidad de los estudios

En la tabla 2 se expone la valoración de la calidad de los dos estudios. A pesar de no describir ni el procedimiento para generar la secuencia de aleatorización ni si

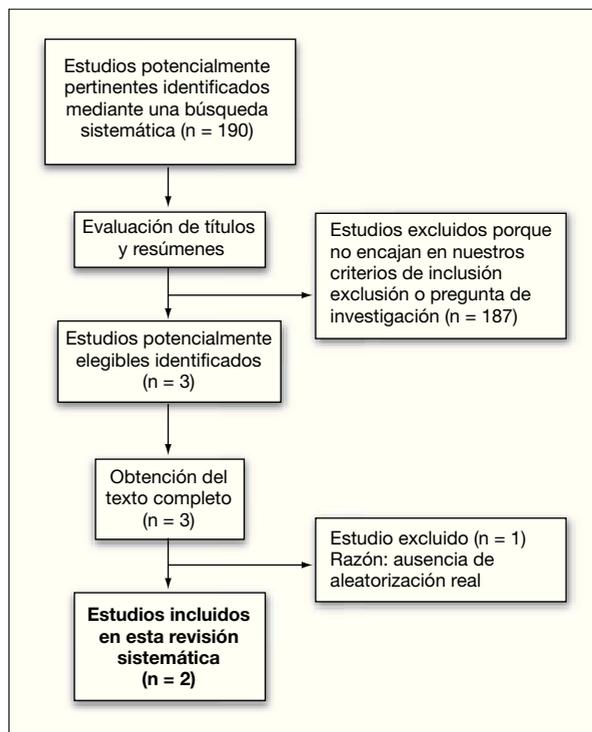


Figura 1. Diagrama de flujo en el que se expone la selección de estudios.

ésta continuó estando oculta al personal que seleccionaba a los participantes, ambos estudios obtienen grupos similares. Los resultados de eficacia y seguridad de cada estudio se muestran en la tabla 3.

Curación al quinto día

En la figura 2 se expone el *forest plot* para la falta de curación al quinto día. El RR (modelo de efectos aleatorios) es de 0,73 (IC 95 %, 0,29-1,81), lo que concuerda tanto con la hipótesis de eficacia del racecadotriilo como con la de su falta de eficacia. El modelo de efectos fijos ofrece resultados similares al de efectos aleatorios. La prueba

Duración previa de la diarrea (media)	Número de deposiciones en 24 h previas (media)	Rotavirus (%)	Tratamientos	Seguimiento
49,4 h	9,14	73/135 (54,1%)	Racecadotriilo, n = 68; 1,5 mg/kg/8 h, p.o. durante 5 días o hasta la curación. Placebo, n = 67; indistinguible	ND
46,8 h	6,25	67/150 (44,7%)	Racecadotriilo, n = 89; 1,5/kg/8 h, p.o. durante 5 días o hasta la curación. Placebo, n = 83; indistinguible	ND

TABLA 2. Características de diseño

Estudio	Aleatorización	Ocultación de la secuencia de aleatorización	Seguimiento completo	Enmascaramiento	Grupos similares al comienzo	Grupos tratados de igual modo
Salazar-Lindo ¹¹	ND	ND	Sí	Sí	Sí	Sí
Cezard ¹²	ND	ND	No	Sí	Sí	Sí

ND: no descrito.

TABLA 3. Resultados de eficacia y efectos secundarios

Estudio	Diarrea al quinto día		Vómitos		Volumen de las deposiciones a las 48 h, media (DE)	
	Racecadotril	Placebo	Racecadotril	Placebo	Racecadotril	Placebo
Salazar-Lindo ¹¹	11/68 (16%)	23/67 (34%)	35/68 (51%)	35/67 (52%)	92 (99) g/kg	170 (123) g/kg
Cezard ¹²	14/89 (16%)	11/83 (13%)	7/89 (8%)	3/83 (4%)	9 (11) g/h	15 (8,3) g/h

DE: desviación estándar.

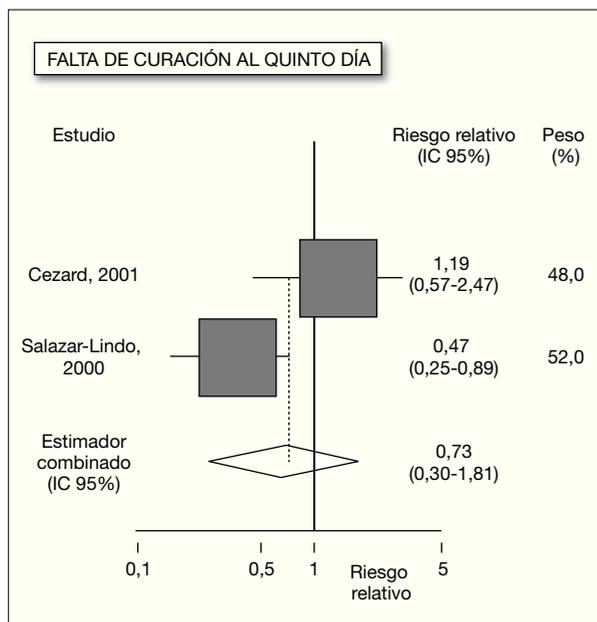


Figura 2. Forest plot de los riesgos relativos para la falta de curación al quinto día, modelo de efectos aleatorios. La estimación a la izquierda de la línea vertical del 1 favorece al racecadotril y viceversa.

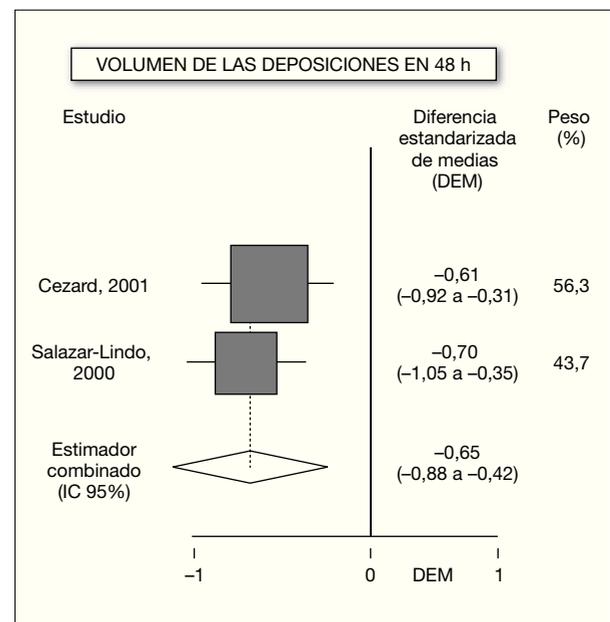


Figura 3. Forest plot de la diferencia estandarizada de medias para volumen de heces a las 48 h, modelo de efectos aleatorios. La estimación a la izquierda de la línea vertical del 0 favorece al racecadotril y viceversa.

de la $\chi^2 = 3,50$ ($p = 0,061$) no demuestra que exista heterogeneidad en la evaluación de esta variable de eficacia.

Intensidad de la diarrea

En la figura 3 se expone el efecto del racecadotril en la intensidad de la diarrea en las primeras 48 h, evaluada mediante el volumen de heces, DEM (modelo de efectos aleatorios) $-0,65$ (IC 95%, $-0,88$ a $-0,42$). Con el racecadotril se obtiene una reducción significativa del volumen de heces en las primeras 48 h, tanto si se evalúa el efecto mediante modelo de efectos aleatorios como mediante el

modelo de efectos fijos. En este caso tampoco parece existir heterogeneidad, $\chi^2 = 0,13$ ($p = 0,72$).

Efectos adversos: vómitos

En la figura 4 se expone el efecto sobre los vómitos. El RR (modelo de efectos aleatorios) es de 1,17 (IC 95%, $0,54$ - $2,31$), lo que concuerda tanto con la hipótesis de que el tratamiento con racecadotril se acompaña de vómitos como efecto secundario, como con la hipótesis contraria. No se observa heterogeneidad, $\chi^2 = 1,50$ ($p = 0,22$).

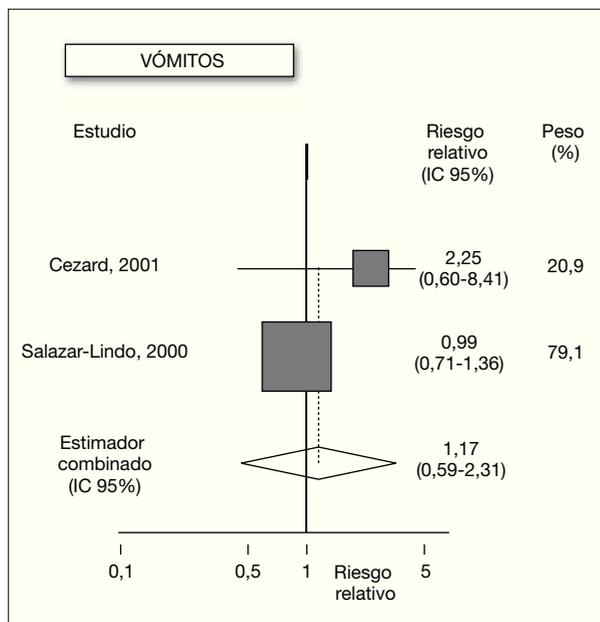


Figura 4. Forest plot de los riesgos relativos (RR) para vómitos, modelo de efectos aleatorios. La estimación a la izquierda de la línea vertical del 1 favorece al racecadotril y viceversa.

DISCUSIÓN

El número de ensayos clínicos realizados hasta el momento ($n = 3$) para conocer la eficacia del racecadotril en la diarrea aguda del niño es muy escaso. Más aún, tan sólo dos ensayos^{12,13}, con 307 niños incluidos, pueden ser calificados como aleatorizados. Esta escasez de estudios hace que las estimaciones obtenidas mediante esta revisión sistemática y metaanálisis sean poco precisas, y no puedan demostrar la eficacia del racecadotril en cuanto a mayor proporción de niños curados al quinto día que, recordemos, constituye nuestra pregunta principal. Sin embargo, el estimador puntual sí resulta favorable al racecadotril.

En la variable de eficacia secundaria, el volumen de heces en las primeras 48 h, se observa de manera clara que los niños tratados con racecadotril emiten un volumen de heces significativamente menor. Combinando estos hallazgos con los comentados en el párrafo anterior, puede afirmarse que, si bien el racecadotril no ha demostrado su eficacia en cuanto al número de curaciones al quinto día, la intensidad de la diarrea, al menos en las primeras 48 h, es menor que la observada con el tratamiento convencional.

En el estudio de Cezard et al¹³ se analizó un subgrupo de niños con diarrea por rotavirus, y los autores objetivaron un mayor porcentaje de curaciones en las primeras 48 h en los que habían sido tratados con racecadotril, resultados que se igualaban con el grupo placebo a partir del tercer día.

Este metaanálisis tampoco demuestra un aumento de los vómitos como efecto secundario de la medicación, aunque el estimador puntual sugiere un aumento de éstos en el grupo tratado con racecadotril. Conviene recordar que incluso aunque los dos estudios hubieran calculado *a priori* el número de sujetos a incluir, aspecto que ninguno tiene en cuenta, este cálculo se suele realizar para demostrar la hipótesis de eficacia, que precisa de un número de sujetos mucho menor que las hipótesis sobre efectos adversos.

Una revisión (sin síntesis cuantitativa) de la bibliografía médica¹⁶ llega a la conclusión de que el racecadotril disminuye de forma ligera la duración y la intensidad de la gastroenteritis aguda, aunque cuestiona su utilidad.

Mientras los autores de este artículo preparábamos la difusión de los resultados, hemos conocido una revisión sistemática¹⁷ con resultados similares a los nuestros y que llega a la conclusión, mediante un análisis por protocolo, de que son necesarios más estudios para definir la seguridad, así como el coste-beneficio de este fármaco.

Los dos estudios incluidos en esta revisión se llevan a cabo en pacientes ingresados. Sin embargo, la mayoría de las diarreas se diagnostican, tratan y controlan en atención primaria. Por ello sería interesante que se realizaran ensayos clínicos en nuestros centros de salud, con lo cual se dispondría de una base de pruebas científicas más adecuadas, tanto en número como en calidad, para ser aplicadas en nuestro entorno.

En conclusión, la proporción de curaciones al quinto día no mejora añadiendo racecadotril al tratamiento habitual, aunque el volumen de deposiciones en las primeras 48 h es menor en el tratado con este fármaco.

No se pueden extraer conclusiones respecto a las diarreas leves, ni sobre si el efecto puede ser diferente en función del grado de deshidratación. Es preciso subrayar la necesidad de realizar estudios en pacientes ambulatorios, ámbito en el cual se atienden el mayor número de diarreas en nuestro medio.

Financiación

Este trabajo ha sido financiado por una beca concedida por el Departamento de Sanidad del Gobierno Vasco. 2006.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bern C, Martines J, De Zoysa I, Glass RI. The magnitude of the global problem of diarrhoeal disease: A ten-year update. Bull World Health Organ. 1992;70:705-14.
2. Lundgren O, Peregrin AT, Persson K, Kordasti S, Uhnoo I, Svensson L. Role of the enteric nervous system in the fluid and electrolyte secretion of rotavirus diarrhea. Science. 2000;287:491-5.
3. King CK, Glass R, Bresee JS, Duggan C. Managing acute gastroenteritis among children: oral rehydration, maintenance, and nutritional therapy. MMWR Recomm Rep. 2003;21:1-16.

4. A manual for the treatment of acute diarrhoea for use by physicians and other senior health workers (WHO/CDD/SER/80.2). Geneva: WHO; 1990.
5. Guarino A, Albano F, Guandalini S. Oral rehydration: Toward a real solution. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2001;33 Suppl 2: S2-12.
6. 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.
7. Primi MP, Bueno L, Baumer P, Berard H, Lecomte JM. Racecadotril demonstrates intestinal antisecretory activity in vivo. *Aliment Pharmacol Ther.* 1999;13:3-7.
8. Baumer P, Danquechin Dorval E, Bertrand J, Vetel JM, Schwartz JC, Lecomte JM. Action de l'acétorphan, inhibiteur de l'enzyme k phalinase sur la diarrhée aigu e. *Ann Gastroenterol Hepatol (Paris).* 1992;28:279-85.
9. CASPe. Plantilla de lectura crítica de un ensayo clínico, en <http://www.redcaspe.org>, acceso el 8 de abril de 2008.
10. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials.* 1986;7:177-88.
11. Cook DJ, Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: Synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med.* 1997;126:376-80.
12. Salazar-Lindo E, Santisteban-Ponce J, Chea-Woo E, Gutiérrez M. Racecadotril in the treatment of acute watery diarrhoea in children. *N Engl Med.* 2000;343:463-7.
13. Cezard JP, Duhamel JF, Meyer M, Pharaon I, Bellaiche M, Mauge C, et al. Efficacy and tolerability of racecadotril in acute diarrhoea in children. *Gastroenterology.* 2001;120:799-805.
14. Cojocar B, Bocquet N, Timsit S, Wille C, Boursiquot C, Marcombes F, et al. Effect of racecadotril in the management of acute diarrhoea in infants and children. *Arch Pediatr.* 2002;9:774-9.
15. Clarke M, Oxman AD, editores. Manual del Revisor Cochrane 4.1.6 [actualizaci n enero 2003]. En: *The Cochrane Library*, Número 1. Oxford: Update Software; 2003.
16. González de Dios J. Probioticos 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.
17. Szajewska H, Ruszczynski M, Chmielewska A, Wiczorek J. Systematic review: Racecadotril in the treatment of acute diarrhoea in children. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;26:807-13.