



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**PETRÓLEOS MEXICANOS
SUBDIRECCIÓN DE SERVICIOS DE SALUD
GERENCIA DE SERVICIOS MÉDICOS
HOSPITAL CENTRAL SUR DE
ALTA ESPECIALIDAD**

TÍTULO DE LA TESIS

**“EFICACIA DE RACECADOTRILO EN EL TRATAMIENTO DE
DIARREA AGUDA EN PEDIATRIA”**

**TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TITULO DE
MEDICO ESPECIALISTA EN PEDIATRIA**

VERÒNICA ARACELI PÈREZ CABRERA

TUTOR DE TESIS:

DRA. MERCEDES ERIKA RENDÒN CASTRO

ASESOR DE TESIS:

DR. FRANCISCO JAVIER ZAMORA GARCIA



MEXICO, D. F. AGOSTO DE 2008.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**DR. CARLOS FERNANDO DIAZ ARANDA
DIRECTOR**

**DRA. JUDITH LÓPEZ ZEPEDA
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN**

**DRA. ANA ELENA LIMON ROJAS
JEFA DEL SERVICIO Y PROFESORA TITULAR DEL
CURSO DE ESPECIALIZACION EN PEDIATRIA DE
PETROLEOS MEXICANOS**

**DR. FRANCISCO JAVIER ZAMORA GARCIA
ASESOR DE TESIS**

**DRA. MERCEDES ERIKA RENDON CASTRO
TUTOR DE TESIS**

“El valor de las cosas no esta en el tiempo que duran, sino en la intensidad con que suceden. Por eso existen momentos inolvidables, cosas inexplicables y personas incomparables”

Huang Shi Quang

A Dios.

Por permitirme culminar un sueño que por instantes pense no lograr.

A mis padres.

Por ser los mejores del mundo. Un gran ejemplo a seguir, y lograr ser una figura segurizante, ademas de enseñarme que la vida a veces es dificil pero con tenacidad todo se puede lograr. Gracias por los valores inculcados.

A Marisol y Liliana.

Mis hermanas por ser mi apoyo, mi consuelo y principio de realidad, gracias por su amor, paciencia, comprensión y confianza.

Elvia

Por soportarme en momentos difíciles, por tus palabras de aliento y gran confianza en mí, por estar a mi lado en todo momento, gracias

Osmar y Vanessa

Por ser la principal fuente de inspiración, por cada mirada inocente que me alienta a seguir adelante, gracias por el privilegio de ser su tia.

A mis amigos

Ricardo, Julieta, Julie, Adriana, Ana Laura y Janeth por su comprensión y confianza depositada además de su amistad incondicional.

A mis compañeros

Miguel, Alnitak, Ileana, Alexandro y Marco Antonio por lo momentos compartidos.

A mis maestros

Dra Ana Elena Limón, Dr Francisco Zamora, Dr. Jorge Escorcía, Dra. Erika Rendón, Dr. Gregorio Cano, Dra. Nancy Barrera, Dra. Angelica Hernández, Dr. Raymundo Hernández, Dr Sergio Rodriguez, Dra. Patricia Meza, Dr. Erik Gutierrez, Dr. Antonio Sánchez, Dra Yara Yep, Dra. Teresa Camacho, Dr. Alfonso Yarce, Dr. Jorge Felipe, Dra. Patricia Galindo, Dra. Valdivia, Dr. Risco, Dra Peña. Por ser parte importante de mi formación como pediatra, por los conocimientos adquiridos, las vivencias compartidas en cada uno de los hospitales, su amistad y ser un ejemplo a seguir . Muchas Gracias

INDICE:

Marco teórico	8-23
Planteamiento del problema	23
Justificación	24
Hipótesis	25
Objetivos del estudio	25
Objetivos Generales	
Tipo de estudio	25
Criterios de inclusión, exclusión y eliminación	25
Definición de las variables	26-29
Material y métodos	29-30
Aspectos éticos	
Presupuesto	
Resultados	32-35
Discusión	36-37
Conclusiones	37
Bibliografía	38-40
Anexos	41-

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La diarrea es una de las primeras causas de morbilidad y mortalidad de los niños y un motivo frecuente de consulta de urgencias. Es parte de las primeras cinco causas de atención médica en urgencias pediátricas en el Hospital Central Norte. Es un trastorno que la mayoría de las veces tiene un origen viral y una evolución benigna, cuya posible gravedad radica en el riesgo de deshidratación. El tratamiento es sintomático y se basa en la compensación de las pérdidas hidroelectrolíticas y en la hidratación. El agente farmacológico ideal sería un inhibidor de la secreción intestinal o un fármaco que estimulara la reabsorción de agua y electrolitos sin influir en el tiempo de tránsito intestinal ni tener un factor neurológico central. El papel de los neurotransmisores a lo largo del tubo digestivo se ha ido aclarando progresivamente. Se han identificado las encefalinas y su inhibidor, la encefalinasa. El desarrollo de un inhibidor de la encefalinasa, racecadrotilo, ha abierto nuevas posibilidades terapéuticas ya que inhibiendo la degradación de las encefalinas, prolonga su efecto antisecretor y reduce la duración de la diarrea, otorgando el beneficio de disminuir la ansiedad de los padres, disminuyendo el número de evacuaciones y en algunas ocasiones la necesidad de hospitalización. Es por eso que se decide realizar este estudio para evaluar ¿Cómo el racecadrotilo modifica la diarrea aguda en pacientes pediátricos?

I. MARCO TEORICO

INTRODUCCION

A lo largo de la historia, la diarrea aguda ha sido una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en la infancia. Se estima que a escala mundial cada uno de los 140 millones de niños nacidos anualmente experimenta una media de 7 a 30 episodios de diarrea en los primeros cinco años de vida. (1)

La diarrea aguda, es un problema de salud pública a nivel mundial, y a pesar de una considerable disminución en la cantidad de muertes por diarrea, en 1999 se estimó 2 200 000 de muertes por diarrea entre adultos y niños a nivel mundial.; La incidencia de enfermedades diarreicas se incrementó en un 40.3% de 1993 al 2000. (2)

Esta morbilidad se presenta en países en desarrollo como es el caso de México(1) Se considera que existen subregistros de los episodios de diarrea, de los casos registrados en 1998, se estima que en niños menores de 5 años se presentaron 2 158 795 casos, los cuales representa el 30.2% de todos los episodios de diarrea registrados. Como causa de mortalidad, la enfermedad diarreica se ha caracterizado por presentar descenso sostenido entre 1990 y 1998, con un desplazamiento de 8 lugares y sin encontrarse en el último año mencionado, entre las 10 primeras causas de mortalidad general. En pacientes pediátricos se reporta disminución en el lugar que ocupa como causa de muerte, sin embargo el descenso ha sido del segundo al cuarto lugar, en preescolares del primero al tercer y en escolares del tercer al octavo. En 1998, se reportaron 3199 defunciones por enfermedad diarreica, que representa una

tasa de 29 por 100 000 habitantes menores de cinco años, con notable disminución a la mortalidad registrada en 1980, cuando se reportaron 26 691 defunciones con una tasa de 279.9 por 100 000 habitantes ⁽²⁾

Se calcula que el síndrome diarreico es el responsable de por lo menos 5 millones de defunciones anuales en menores de 5 años en México ⁽³⁾

La incidencia de enfermedades diarreicas de 1993 al 2000 se incrementó en 40.3%, de 5,060.7 casos por cien mil habitantes pasó a 7,107.2, lo cual fue resultado de la disminución del subregistro y del incremento de las diarreas que en promedio sufre la población. ⁽³⁾

De acuerdo a las Encuestas Nacionales de Salud y de Enfermedades Diarreicas realizadas desde 1985 hasta el 2000, se obtiene que el subregistro de enfermedades diarreicas estimado en el 2000 fue de 1 caso registrado por cada 19 episodios, la diferencia porcentual relativa de 19% respecto al valor de 1993 demuestra un indicador estabilizado que soporta el estimado del número total de episodios de diarrea de 130,894,650 en el año 2000, es decir, ocurre en promedio 1.35 casos de diarrea por habitante al año. ⁽²⁾

Por otra parte, el análisis comparativo de los episodios diarreicos por persona de 1993 y 2000, obtenidos a partir de la prevalencia lápsica, indican un incremento de 17% en la población general. ⁽⁴⁾

Actualmente se calcula que cada niño mexicano padecerá en promedio dos episodios diarreicos anuales, lo cual tiene un alto impacto económico ya que el costo estimado de hospitalización asciende a los 670 dólares sumado a la pérdida de alrededor de 32 horas laborales por parte de los padres ⁽²⁾

La gastroenteritis aguda es más frecuente en los primeros años de vida, pues confluyen una mayor exposición a agentes enteropatógenos y la ausencia

de sensibilización inmunológica por falta de exposición previa. La mayoría de las infecciones intestinales son autolimitadas y de corta duración. (3)

Existen diversas definiciones para la diarrea aguda, según la norma oficial mexicana se define como tres o más evacuaciones anormalmente blandas o líquidas en 24 horas por menos de dos semanas. Entre los individuos, existe variación considerable en el volumen, número y consistencia de las evacuaciones por lo que la definición puede resultar imprecisa. Los niños sanos entre 0 y 3 años evacúan de 5 a 10 g/Kg/día, volúmenes mayores a 10 g/Kg/día, se considera diarrea. A la edad de 3 años, el volumen de las evacuaciones alcanza el del adulto, y se considera diarrea cuando excede a 200 g/día. (2)

Como parte de la fisiopatología de la diarrea aguda, esta se produce cuando el volumen de agua y electrolitos presentado al colon excede su capacidad de absorción, eliminándose de forma aumentada por las heces. La gran pérdida de líquidos y electrolitos puede derivar en un cuadro de deshidratación. Esto es más frecuente en el niño pequeño debido que se incrementan sus pérdidas insensibles (5)

La diarrea aguda se basa en una alteración de la absorción y secreción de agua y electrolitos de la mucosa intestinal. El recién nacido y lactante presenta unas características que le hacen especialmente sensible a este tipo de patología. La particularidad más importante se debe a su elevada proporción de agua, debido a una relación superficie corporal/peso mayor que en el adulto, lo que determina un mayor o menor grado de deshidratación. (6)

Los mecanismos de diarrea en base al órgano o sitio intestinal afectado puede clasificarse en:

1) Diarrea osmótica.- la mucosa intestinal no es capaz de absorber uno o mas nutrientes, lo cual produce una mayor carga osmótica para el intestino delgado distal y el colon, con la consiguiente salida de agua hacia la luz intestinal. En la mayoría de los casos, los carbohidratos son los nutrientes no absorbidos, los cuales, al llegar al colon son digeridos por bacterias residentes, con la producción de mayor numero de partículas y aumento en la carga osmótica, que produce aumento en la salida de agua hacia la luz. Entre las características de la diarrea osmótica esta el hecho de limitarse al suspender la ingestión del nutriente ofensor, el gasto fecal es proporcional a la cantidad ingerida de nutriente no absorbido y el producir evacuaciones con pH menor de 5.5 (7). Ejemplo de este mecanismo es el ocasionado por los virus (*rotavirus*, *adenovirus*, *Norwalk*, etc.) es fundamentalmente osmótico: las vellosidades intestinales sufren una destrucción por invasión viral de los enterocitos, lo que acarrea una alteración en los mecanismos enzimáticos y de transporte con aplanamiento de las microvellosidades. Los enterocitos más inmaduros, situados en la cripta se afectan poco y sufren una rápida migración hacia el extremo de las microvellosidades, lo que produce un déficit de disacaridasas. Al ser principalmente células secretoras se favorece aún más el aporte de electrolitos y agua a la luz intestinal. (5)

2) Diarrea secretora.- los procesos de transporte iónico en las células epiteliales, son sustituidos por un estado de secreción activa, secundarios a diversos procesos. En alteraciones agudas, los agentes mas frecuentes son infecciones bacterianas. Los patógenos bacterianos pueden adherirse e invadir el epitelio, producir citotoxinas o enterotoxinas, que aumentan la secreción por estimulación de la adenilatociclasa que a su vez intensifica la producción de

adenosinmonofosfato cíclico intracelular. Puede estimular liberación de citoquinas que atraen células inflamatorias, las cuales estimulan la secreción activa al inducir la liberación de agentes como prostaglandinas y factor de activación plaquetaria. Las características de la diarrea secretora son evacuaciones abundantes, que no disminuyen con el ayuno y con menos de 100 mOsm/Kg, que reflejan absorción intacta de nutrientes. (5)

3) Alteraciones en la motilidad.- los cambios en la motilidad intestinal puede influir en la absorción de nutrientes. Un tránsito intestinal lento produce estancamiento intestinal, con inflamación secundaria, desconjugación de sales biliares y malabsorción, todo lo cual puede traducirse en aumento de volumen en las evacuaciones. Puede ocurrir diarrea acuosa, secundario a tránsito intestinal acelerado, como la diarrea crónica específica. Las alteraciones en la motilidad pueden causar diarrea en otras condiciones como tirotoxicosis y malabsorción de sales biliares. (5)

4) Diarrea inflamatoria.- Los procesos inflamatorios en intestino delgado y colon se asocian a diarrea en diversas condiciones. El exudado de moco, proteínas y sangre dentro de la luz intestinal contribuye a la pérdida de agua, electrolitos y proteínas, en asociación generalmente a diarrea osmótica o secretora. (5)

La *Giardia lamblia*, también produce diarrea no inflamatoria por anclaje del parásito (duodeno distal y yeyuno proximal), disminuyendo las disacaridasas por alteración de las microvellosidades. Las bacterias (*E. coli* enteroinvasivo, *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia* y *Campylobacter*) utilizan un mecanismo citotóxico (enteroinvasivo, disentérico): invadiendo el enterocito, ocasionando gran inflamación local con destrucción celular y ulceración con sangrado. Como

consecuencia se disminuye la absorción de líquidos y aumenta el moco, la sangre y el pus en la luz intestinal. (6)

El niño pequeño es más propenso a este cuadro por tener una mayor área de superficie corporal en relación con el peso y, por lo tanto, unas mayores pérdidas insensibles. Asimismo, la pérdida de agua secundaria a la infección intestinal puede ser mayor que en edades posteriores, pues el flujo de agua y electrolitos por el intestino es, proporcionalmente, más del doble que en el adulto, sobre todo por haber una mayor ingesta de líquidos y producción de saliva. (4)

En nuestro medio la principal etiología de la diarrea aguda infantil es la vírica, aunque los agentes bacterianos pueden ser los predominantes en determinadas épocas del año y niños mayores. (1)

La etiología de la diarrea aguda en niños guardan estrecha relación con diversos factores epidemiológicos como son: la zona geográfica, la estación del año, donde se produce la diarrea y la situación socioeconómica familiar, factores que por si solos determinan en buena medida la prevalencia de uno u otro germen. En asistencia primaria y en México destaca como mas prevalente el rotavirus (máxima incidencia en menores de 2 años y en invierno) seguido de la salmonella y campylobacter (en aumento en los últimos años, sobre todo en otoño y verano). Entre los parásitos se encuentra Giardia Lamblia (asociada sobre todo a guarderías) (4)

Sin embargo, los menores de un año son más propensos a las principales complicaciones de la enfermedad diarreica: deshidratación y malnutrición. (3)

El principal objetivo en el tratamiento de la gastroenteritis aguda es la corrección de la deshidratación, además de la corrección nutricional del paciente. La eficacia de la rehidratación oral ha modificado el control dietético de la diarrea en los últimos años. Hay que tener en cuenta que la mejoría de la hiporexia concomitante implica el tratamiento de la deshidratación, acidosis y alteración de los electrolitos subyacentes. (4)

La confirmación de un transporte de sodio acoplado al transporte activo de glucosa u otras pequeñas moléculas orgánicas en el intestino delgado y el hecho de que este transporte está conservado en la mayoría de las diarreas infecciosas, incluida la colérica, por lo anterior comentado se ha facilitado el desarrollo de las soluciones de rehidratación oral. La terapia de rehidratación oral puede ser considerada como el avance médico más importante del siglo XX y es uno de los claros ejemplos de transferencia de tecnología de países en desarrollo, donde tuvo lugar su primera evaluación, a países industrializados. En 1988 la AAP recomendó la utilización de una solución de rehidratación oral con una concentración de sodio de 75-90 mmol/l para la fase de rehidratación y de 40-70 mol/l para la de mantenimiento. A su vez, en 1992, la European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) sentó las recomendaciones para una solución de rehidratación oral con menor contenido en sodio (60 mmol/l) en niños europeos. No se observa diferencia en la duración de la diarrea, ganancia ponderal o incidencia de hipernatremia o hiponatremia, pero sí una reducción significativa de la estancia hospitalaria con la rehidratación oral, así como una menor incidencia de efectos adversos graves con el uso de estas formulas recomendadas.

Además, su utilización de forma ambulatoria evitaría la hospitalización en un gran número de casos.⁽³⁾

La disponibilidad actual de soluciones de rehidratación oral adecuadas hace que su administración sea el método de elección en el tratamiento de la deshidratación. Son contadas las situaciones que contraindican la rehidratación oral, como la existencia de deshidratación grave con afectación hemodinámica y/o disminución del nivel de conciencia, la presencia de vómitos incoercibles o de un cuadro clínico potencialmente quirúrgico, o el fracaso previo de la rehidratación oral. ⁽⁶⁾

Durante la segunda mitad de siglo pasado se desarrollaron soluciones de rehidratación oral con los requerimientos necesarios de glucosa y electrolitos, como parte del manejo de diarrea aguda en pacientes pediátricos, todo esto auspiciado por la Organización mundial de la salud, con este adelanto se estima haber ahorrado millones de vidas. Sin embargo, a pesar de su eficacia en la terapia de rehidratación en la diarrea acuosa, el gasto fecal no disminuyen y a veces paradójicamente incrementa, en algunas instituciones se sigue utilizando polímeros como el almidón de arroz, observándose disminución del número de evacuaciones solo en algunas circunstancias, sin embargo la diarrea todavía continuará hasta las resoluciones de infección. Las medicaciones de antidiarreicos como la loperamida, el difenoxilato, o el fosfato de codeína se usa ampliamente en los adultos con la diarrea aguda, pero se contraindica en los infantes y los niños jóvenes debido a las preocupaciones sobre los posibles efectos centrales y el hecho que la administración de estas drogas a un niño podrían retardar el inicio de una adecuada atención medica. ⁽⁷⁾

Los fármacos inhibidores de la motilidad intestinal (loperamida y otros opiáceos y anticolinérgicos), modificadores de la secreción intestinal (sales de bismuto) y sustancias adsorbentes colestiramina, sales de aluminio) no están indicados en la edad pediátrica por no haberse demostrado su eficacia y/o por la existencia de importantes efectos secundarios. En la actualidad se dispone de un inhibidor específico de la encefalinasa intestinal, el racecadotril (acetorfan) que impide la degradación de los opiáceos endógenos (encefalinas). Dichos opiáceos estimulan el receptor delta antisecretor y reducen así la hipersecreción de agua y electrolitos en la luz intestinal. Este efecto antihipersecretor no se acompaña de un aumento en el tiempo de tránsito intestinal. En dos estudios controlados con placebo doble ciego realizados en Francia y en Perú con población pediátrica se valoró la eficacia y tolerancia del racecadotril como tratamiento coadyuvante de la rehidratación oral en niños hospitalizados con diarrea aguda. Donde se observó una disminución del volumen fecal del 40 y 45 % respecto al grupo con placebo las primeras 48 horas de tratamiento y durante todo el periodo de enfermedad. También fue significativamente menor la duración de la diarrea en los niños tratados con racecadotril. Además en los que el 50 % de pacientes fueron Rotavirus positivo encontrándose una recuperación a las 6 horas en el estudio francés y a las 28 horas en el peruano, comparado con el grupo control en donde se observó una disminución a las 28 horas en el estudio francés y 72 horas en el peruano. La diferencia entre ambos estudios sería atribuible a la población estudiada, con el posible compromiso nutricional de los pacientes en el caso de Perú. Respecto a la tolerancia se observaron efectos adversos en el 10 % de los tratados con racecadotril y en el 9,7 % de los tratados con

placebo. Ambos estudios llegaron a la conclusión de que el racecadotril añadido a la rehidratación oral es eficaz en el tratamiento sintomático de la diarrea, disminuyendo su intensidad y duración, con escasos efectos adversos. Habitualmente, los fármacos antieméticos son innecesarios en el tratamiento de la diarrea aguda.⁽⁸⁾ El ondansetrón, antagonista de la serotonina, puede ser efectivo en ocasiones, disminuyendo los vómitos y limitando la necesidad de ingreso hospitalario. Respecto a la indicación de antibióticos, al ser la diarrea aguda en el niño un proceso infeccioso autolimitado ⁽⁵⁾ ya que de acuerdo al sistema nacional de vigilancia epidemiología y al sistema estadístico de defunciones en nuestro país 50% de los niños hospitalizados cursan con diarrea secundaria a rotavirus ⁽⁴⁾ por lo que solamente estarían justificados en pacientes inmunodeprimidos o con enfermedad grave de base; en todos los casos de diarrea aguda por Shigella, Vibrio cholerae y en la mayoría de los producidos por Escherichia coli enteroinvasiva y enteropatógena y Clostridium difficile; en casos de enfermedad grave por Yersinia y por Salmonella en lactantes con bacteriemia y en todo paciente menor de 3 meses. ⁽⁶⁾

El tratamiento ideal de la diarrea aguda debería ser: a) efectivo mediante una inhibición de la hipersecreción intestinal, a fin de prevenir la hidratación o ayudar en su corrección; b) seguro, si los riesgos potenciales de una inhibición de la motilidad (a diferencia de los efectos de los agonista de los receptores opiáceos m, tales como el difenoxilato y la loperamida) ni efectos sobre el sistema nervioso central. Hasta la actualidad ningún medicamento ha cumplido estos requisitos es por eso que se realizaron investigaciones para disponer de fármacos que tuvieran una acción puramente antisecretora ⁽⁵⁾

El racecadotriilo es un antidiarreico efectivo bien tolerado en niños, puesto que se asocia en menor medida con manifestaciones de colonización intestinal distensión abdominal y estreñimiento, se define como un antidiarreico antisecretor intestinal, que actúa como inhibidor selectivo de la encefalinasa plasmática, regulando la secreción intestinal. Las encefalinas es un neuropetido de la pared intestinal, tiene una acción antisecretora intestinal fisiológica, a través de una inhibición de la producción de AMP cíclico. (9) Su acción es exclusivamente periférica y no afecta de manera de forma significativa la secreción basal, ni modifica el tiempo de transito intestinal. La actividad sobre las encefalinasa plasmática se inicia a los 30 minutos y el pico de actividad es a las 2 horas, correspondiendo a una inhibición del 90% del metabolito activo se une a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina, se hidroliza rápidamente y el metabolito activo, se transforma inactivo se elimina por vía renal, fecal y pulmonar. La vida media del metabolito activo es de unas 3 horas. (10)

Con respecto a su mecanismo de acción el racecadrotilo es un fármaco de Tiorfán, un potente inhibidor ($K_i=2$ nM) de la encefalinasa (neprilisina, EC 3.4.24.11), una metalopeptidasa que rompe dos pentapeptidos opioides o encefalinasas (Tyr-Gly-Gly-Phel-Leu/Met) en fragmentos inactivos (Tyr-Gly-Gly-Phel-Leu/Met). (11)

Mientras que las encefalinas son los ligandos endógenos de los receptores opioides delta, la encefalinasa no fragmentada ni la beta-endorfina, ni las dimorfinas esto es, los ligandos endogenos de los receptores opioides μ y Kappa. (11)

La inhibición de las encefalinasa también reduce el recambio endógeno de encefalinas evaluado mediante la medición de niveles del tripeptido Tyr-Gly-Gly (11)

Como las encefalinas, la encefalinasa se encuentra a lo largo de todo el tracto digestivo y su inhibición retrasa la inactivación de estos péptidos opioides a este nivel, aunque otra metalopeptidasa, la aminopeptidasa M, también pudiera ser involucrada en el proceso. (11)

La estimulación selectiva de los receptores opioides δ mediante derivados sintéticos de las encefalinas que resisten la acción hidrolítica de las peptidasas, muestra una actividad antidiarreico en modelos animales, que es debida únicamente a una acción antisecretora, sin efectos sobre el tránsito, mientras que los agonistas μ opioides, como los alcaloides del opio o la Loperamida, inhiben el tránsito. (12)

Este patrón de reducción de la hipersecreción intestinal sin afectación del tránsito intestinal, característico de la estimulación de receptores opioides se ha comprobado en seres humanos, además reduce la diarrea inducida por aceite de ricino y la hipersecreción intestinal de agua, sodio y potasio inducida por la toxina de cólera.(12)

Teóricamente este patrón de actividad es muy ventajoso para un fármaco antidiarreico ya que el carácter de efectos antitránsito, disminuye el riesgo de efectos secundarios, como edema, distensión abdominal, dolor, constipación reactiva y estasis bacteriana. (15)

En los tejidos periféricos el racecadotril, administrado por vía oral, es hidrolizado rápidamente a Tiorfan, un potente inhibidor de la encefalinasa. En estos tejidos, la encefalinasa ligada a las membranas degrada a los opioides,

los cuales activan preferentemente los receptores delta en el tracto gastrointestinal y, por ello predominantemente tienen una actividad antisecretora. (17)

En cuanto a la farmacocinética de este medicamento en humanos, cuando se administra por vía oral en el hombre no detectan niveles de fármaco inalterado en orina. Solo aparecen niveles muy bajo de Tiorfán (durante 3 horas) disulfuro de Tiorfán, metabolito M que es el metabolito principal y que perdura 48 horas en la orina. (16)

En plasma, utilizando las técnicas analíticas usuales no se pudieron seguir niveles de Tiorfan de forma cuantitativa debido a que las concentraciones son muy bajas, por lo que no se pudieron calcular los parámetros farmacocinéticos que caracteriza la farmacocinética del metabolito activo. (15)

Con el objeto de encontrar una correlación entre la inhibición de la actividad de las encefalinasa y los niveles plasmáticos de Racecadrotilo, medidos indirectamente a partir de las concentraciones plasmáticas del metabolito M, se realizó un estudio para buscar si existía un paralelismo farmacocinética-farmacodinámico administrado a dosis repetida y tres veces al día. El pico de inhibición máxima está comprendido entre 1 y 2 horas y la semivida de inhibición está entre las 2 y 3 horas. Los efectos antidiarreicos de racecadrotilo han sido investigados en 15 estudios clínicos, 12 en adultos y 3 en niños, tanto en diarrea aguda como en crónica. El número de pacientes incluidos para el estudio de eficacia alcanza el número de 2994, de los cuales 1885 fueron tratados con racecadrotilo. (16)

Se han realizados diversos estudios clínicos doble ciego controlados con placebo en donde se reportan:

En el estudio multicentrico doble ciego y randomizado vs. placebo en diarrea aguda (al menos 3 deposiciones liquidas al día durante 3 días) en niños hospitalizados de 3 meses a 4 años de edad realizado por el Dr. Cézard. Se incluyeron 172 pacientes de los cuales 89 recibieron racecadrotilo a la dosis de 1.5 mg/Kg. 3 heces al día y 83 placebo. (14)

Los criterios de evaluación principales fueron: el peso de las heces (por Kg. de peso del paciente), hasta la curación en las primeras 48 h; duración de la diarrea y al índice de deshidratación.(14)

Racecadrotilo redujo significativamente el peso de las heces (9.3 g/Kg./h) vs. Placebo (15.1 g/kg/h) con una significación $p= 0.01$. La duración de la diarrea fue de 6.9 h para el grupo de racecadrotilo vs. 36 h en el grupo Placebo ($p=0.02$) en los pacientes con presencia de rotavirus. Los efectos secundarios acaecidos con racecadrotilo (9 casos) no se diferenciaron de los observados con placebo (9 casos). El índice de deshidratación fue 24.1% (Na/K 24 h) para racecadrotilo y 53.3 (Na/K 24 h) para placebo ($p= 0.001$). (14)

En el estudio realizado por el Dr. Salazar., en el cual habla sobre la Eficacia y seguridad de racecadrotilo en el tratamiento de la diarrea aguda en niños de 3 a 60 meses hospitalizados. Estudios doble ciego randomizado controlado con placebo. 135 paciente de los cuales 68 recibieron Racecadrotilo a la dosis de 1.5 mg/kg y 67 recibieron placebo. El principal criterio de evaluación fue el peso de las heces diarreicas durante las últimas 48 h (g heces/Kg) (13)

En el grupo tratado con racecadrotilo se redujo en 45.6 % del peso de las heces diarreicas a las 48 h desde el inicio del tratamiento ($p= 0.0001$) comparado con el grupo tratado con placebo. (13)

La duración media de la diarrea fue de 28 h para los tratados de racecadrotilo y 72 h para los tratados con placebo ($p < 0.001$). En conclusión estos resultados demuestran una fuerte evidencia de racecadrotilo en el tratamiento de la diarrea aguda en el infante con una tolerancia similar al placebo y confirman el efecto antisecretor puro. (13)

Por lo tanto, el Racecadrotilo ha probado en diferentes estudios ser más efectivo que un placebo en la reducción de la diarrea aguda en pacientes adultos y niños, evaluada mediante días de duración de la misma, numero de evacuaciones o peso de las mismas. Cuando ha sido comparado con un fármaco de referencia como es Loperamida, no se han hallados diferencias significativas en la reducción de la duración de la diarrea, pero los pacientes tratados con Racecadrotilo han presentado de forma constante una menor distensión abdominal durante el episodio o una significativamente menor tasa de estreñimiento posterior al cese de la diarrea, así como globalmente una disminución significativamente menor de los efectos gastrointestinales. Estos efectos positivos son debidos a que racecadrotilo, a diferencia de Loperamida u otros antidiarreicos, no tiene un efecto significativo sobre la motilidad intestinal. (15)

Los posibles avances futuros procederán de la disponibilidad de vacunas dirigidas contra los agentes patógenos más frecuentes, las soluciones de hidratación de menor osmolaridad y tal vez del descubrimiento de moléculas reguladoras de la secreción intestinal. (20)

IV. JUSTIFICACION

Las diarreas agudas en nuestro país forma parte de las primeras 10 causas de morbilidad, con una mayor incidencia en menores de 5 años, la principal causa de mortalidad por diarrea es secundario a la incidencia de desnutrición con la cual cursa la población infantil en México condicionando en mayor la presentación de las complicaciones propias de la enfermedad. El hospital central norte tiene una incidencia de 1746 consultas al año, por diarrea aguda en pacientes pediátricos. Ocupando el séptimo lugar de consulta de primera vez. El tratamiento de rehidratación oral es la única medida recomendada por la Organización Mundial de la Salud para la diarrea aguda en los niños. Los fármacos antiseoretos existentes no pueden utilizarse a causa de sus efectos secundarios, por lo que se pretende valorar el uso de racecadotril como parte del tratamiento de diarreas agudas para disminuir gasto fecal y número de evacuaciones y de esta manera disminuir complicaciones que pudieran condicionar hospitalizaciones o visitas recurrentes a los servicios de urgencias ante la angustia de los padres por el número de evacuaciones de los pacientes, o posibles complicaciones. Ya que el impacto económico de diarrea aguda se calcula en un costo estimado de hospitalización que asciende a los 670 dólares sumado a la pérdida de alrededor de 32 horas laborales por parte de los padres.

V. HIPOTESIS NULA

H₀.- El resultado del tratamiento con racecadotril de la diarrea aguda en pacientes pediátricos es igual al tratamiento tradicional a base de vida suero oral.

HIPOTESIS GENERAL.

H₁.- El resultado del tratamiento de diarrea aguda en pacientes pediátricos con racecadotril es mejor que con el tratamiento tradicional a base de vida suero oral.

VI. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

- Objetivo General

Evaluar la eficacia del racecadotril en el manejo de diarrea aguda en pacientes pediátricos.

VII. TIPO DE ESTUDIO

Estudio prospectivo, longitudinal, comparativo y experimental

VIII CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION.

Criterios de Inclusión.

- Niños de 2 meses a 10 años de edad
- Síndrome diarreico agudo
- Sin importar manejo previo

Criterios de exclusión.

- Ingesta previa de racecadotril
- Antecedente de patología con inmunocompromiso
- No deseen participar

Criterios de eliminación

- Abandono del tratamiento

IX DEFINICION OPERACIONAL DE LAS VARIABLES.

Variable dependiente:

Gasto fecal por Kilo por hora

Numero de evacuaciones en 24 horas

Variable independiente.

Manejo con racecadotriilo

DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES

<i>Variable</i>	<i>Tipo Variable</i>	<i>Definición conceptual</i>	<i>Definición operacional</i>	<i>Escala de medición</i>
Edad	Numérica	Tiempo transcurrido desde el nacimiento de un individuo ⁽²⁴⁾	Tiempo en días, meses, y años, que una persona ha vivido desde que nació registrado en la ficha de identificación en la historia clínica del expediente clínico	Numérica continua
Género	Nominal	Caracteres sexuales que distinguen a un hombre de una mujer ⁽²⁴⁾	Caracterización para distinguir a un hombre y una mujer registrado en la ficha de identificación en la historia clínica del expediente clínico	Nominal categórica
Peso	Nùmerica	Resultado de la acción de la gravedad sobre los cuerpos ⁽²⁴⁾	Se mide en balanza o bascula de pie, de precisión con una resolución superior a los 150 kilogramos. El sujeto debe pesarse desnudo o con prenda interior y descalzo. El resultado es en kilogramos.	Nominal continua

Superficie corporal	Numérica	Es la medida o calculo de la superficie del cuerpo humano ⁽²⁴⁾	Se calcula mediante la siguiente formula: mayores de 10 Kg $SC = \text{Peso} \times 4 + 7 / \text{Peso} + 90$ Menores de 10 Kg $SC = \text{Peso} \times 4 + 9 / 100$	Numérica continua
Deshidratación	Nominal	Pérdida excesiva de líquidos y electrolitos del cuerpo ⁽²⁴⁾	Clínicamente se identifica como leve, moderada y severa acorde a perdida del 5, 10 y 15% de su peso actual con peso previo	Ordinal discreta
Diarrea aguda	Nominal	Tres o más evacuaciones anormalmente blandas o líquidas en 24 horas, por menos de dos semanas ⁽²⁴⁾	Presencia de al menos tres deposiciones liquidas en las ultimas 12 horas	Nominal continua
Gasto fecal	Numérica	Volumen de	Se cuantifica mediante la siguiente formula: gramos de	Cuantitativa

		<p>evacuaciones diarias en el ser humano por kilogramo o superficie corporal en un tiempo determinado (por ejemplo en 24 horas)⁽²⁴⁾</p>	<p>evacuación dividido en el peso y numero de horas</p>	<p>continua</p>
Fiebre	Nominal	<p>Incremento de la temperatura corporal por arriba de los valores normales ⁽²⁴⁾</p>	<p>Se cuantifica mediante termómetro de mercurio a nivel axilar con temperatura por arriba de 38 °C a nivel axilar.</p>	<p>Nominal continua</p>
Vómito	Nominal	<p>Es la expulsión violenta y espasmódica del contenido del estómago a través de la boca. ⁽²⁴⁾</p>	<p>Se cuantificara el numero , volumen aproximado y características además de fenómenos acompañantes</p>	<p>Nominal continua</p>

X. MATERIAL Y METODOS:

Se realizara un estudio de casos y controles en el periodo comprendido de Abril a Julio de 2008, en el servicio de hidratación oral, urgencias y hospitalización pediatria del Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos.

Todos los niños de 2 a 10 años de edad con diagnóstico de diarrea aguda que cuenten con criterios de inclusión se invitara a los padres a participar en este estudio, se explicara de manera amplia y detallada sobre la metodología y se firmara consentimiento informado. Se asignara al azar en dos grupos:

Los niños del grupo de casos recibirán racecadotriilo a una dosis de 1.5 mg/kg/do cada 8 horas, vida suero oral, medidas higiénico dietéticas tales como dieta astringente.

Los niños del grupo control recibirán vida suero oral y medidas higiénico dietéticas tales como dieta astringente. Ambos grupos serán manejados conforme lo dicta la norma oficial mexicana con vida suero oral. Es importante comentar que se indicara manejo dependiendo de la etiología de la diarrea tales como antiparasitarios, antibióticos o antieméticos.

Se llenara la cedula de datos del paciente y dependiendo del estado del paciente se decidirá su manejo ambulatorio o en caso necesario hospitalización. Se hospitalizara aquellos paciente que cuenten con deshidratación moderada a severa e intolerancia a la vía oral que no garantice un adecuado estado de hidratación.

En ambos grupos se llevara acabo la monitorización a través de la hoja de captación. En caso de no ameritar hospitalización se monitorizara por vía telefónica (previa capacitación de la madre), el numero de evacuaciones en las

siguientes 24, 48, 72 y 96. Se brindan datos de alarma sobre deshidratación a la madre o tutor y en caso necesario se citara a consulta de seguimiento.

Aspectos éticos:

El presente proyecto se clasifica con riesgo mínimo según el artículo 17 del reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación y los Artículos 34 al 39 del reglamento de la Ley General de salud en materia de investigación que lo clasifica como una investigación en menores de edad o incapaces. Se asegura la confidencialidad de la información, de la misma manera se garantiza el anonimato de la información y el uso exclusivamente para fines estadísticos. Previo consentimiento informado realizado según los artículos 20-21.

Los resultados de la presente investigación se difundirán en los foros, sesiones, simposios, y conferencias académicas que la comisión de investigación y ética del Hospital Central Norte y Hospital Central Sur de Alta Especialidad autoricen.

Los paciente que forman parte de este estudio recibirán manejo medico integral y complementario de su patología de base ya que dicho fármaco solo es parte del manejo sintomático.

Presupuesto:

El presente estudio constara de 3 conceptos que serán presupuestados para su desarrollo

1. Material de oficina fotocopiado de la cedula que se aplicara
2. Equipo de computo, CD para guardar y respaldar la información generada

3. Racecadotril (HIDRASEC sobres de 10 y 30 Mg.) será proporcionado por laboratorio Ferre Novag, S.A. de C.V.

4. Análisis estadístico se realizara de la siguiente manera descriptiva con estimación de medias, desviaciones estándar (DE) y proporciones, prueba de chi cuadrada (χ^2) y t student

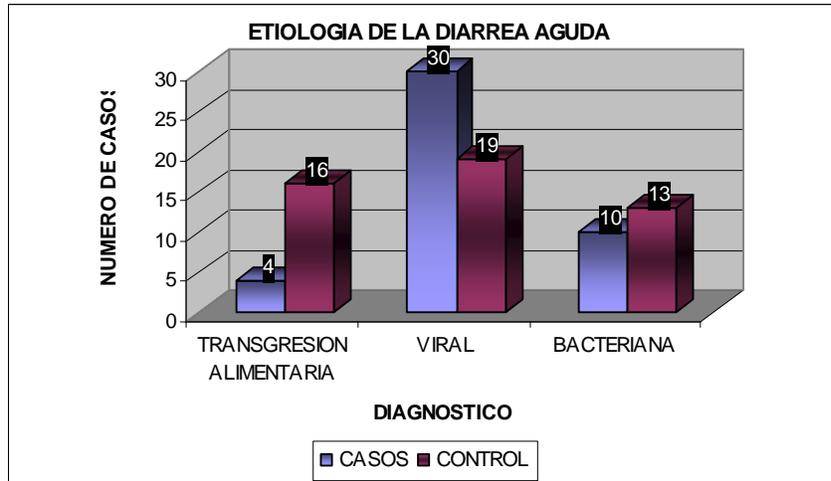
XI. RESULTADOS

Se estudiaron un total de 92 pacientes. 46 casos y 46 controles.

TABLA 1. CARACTERISTICAS DE GRUPO

	CASOS	CONTROL	p
EDAD	1 año 8 meses \pm 2.05	1 año 8 meses \pm 2.0	> 0.05
SC	1.74 \pm .186	1.84 \pm .189	> 0.05
SEXO	21 Masculinos 25 Femenino	26 Masculinos 20 Femeninos	> 0.05
DESHIDRATACIÓN	13 Leve 5 Moderada 2 Severa	6 Leve 8 Moderada 1 Severa	> 0.05
FIEBRE	20	23	> 0.05
VOMITO	30	33	> 0.05
HOSPITALIZADOS	19	13	> 0.05
AMBULATORIOS	26	34	> 0.05
ETIOLOGIA	4 Transgresión alimentaría 30 Viral 10 Bacteriana	16 Transgresión alimentaría 19 Viral 13 Bacteriana	< 0.05

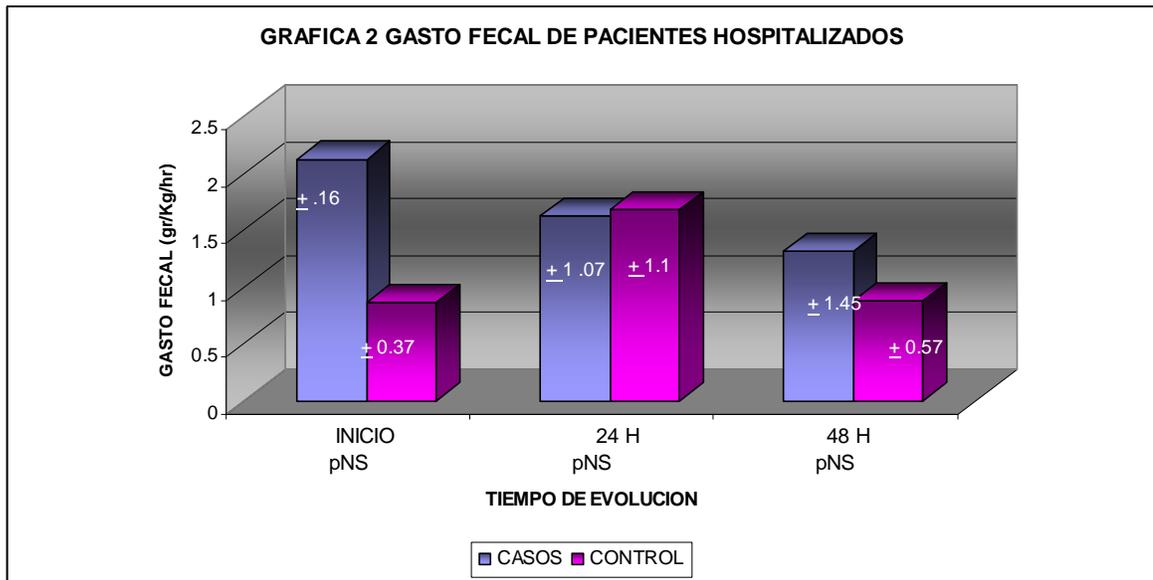
GRAFICA 1. DISTRIBUCION DE LA ETIOLOGIA DE LA DIARREA AGUDA



En el grupo de casos la distribución por edad de 1 año 8 meses \pm 2.05, por superficie corporal 1.74 \pm .186 por sexo fueron 21 masculinos y 25 femeninos, 20 pacientes cursaban con deshidratación, de los cuales 13 leve, 5 moderada, y 2 severa. Cursaron con fiebre 20 y 30 con vomito. Se hospitalizaron 19 pacientes 26 fueron ambulatorios. Con respecto a la etiología se encontró viral 30, bacteriana 10 y trasgresión alimentaría 4. Mediante el calculo de χ^2 sin diferencia significativa. (Ver tabla 1 y Gráfica 1)

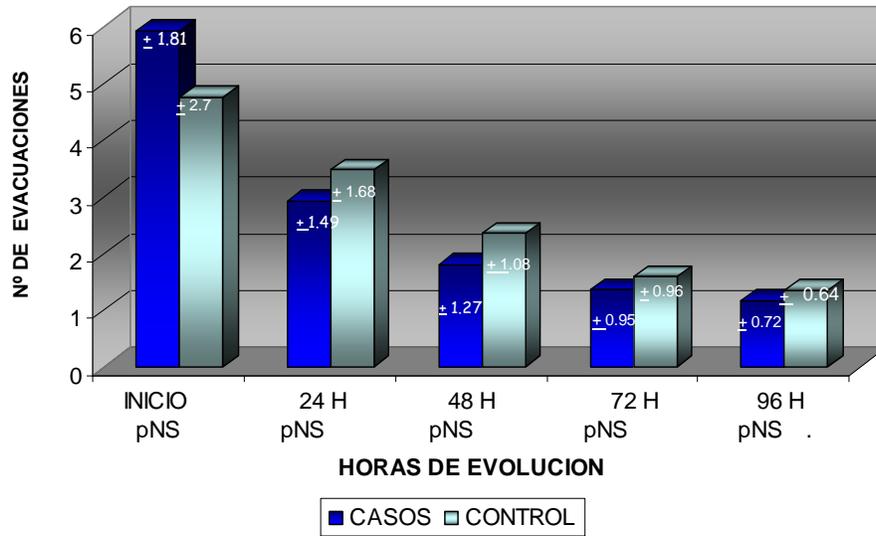
En el grupo de controles la distribución por edad fue de 1 año 8 meses \pm 2.0, por superficie corporal de 1.84 \pm .189; por sexo fueron 26 pacientes masculinos y 20 femeninos sin encontrar una diferencia significativa, 15 pacientes cursaban con deshidratación, 6 deshidratación leve, 8 deshidratación moderada y 1 deshidratación severa Cursaron con fiebre 23 y vomito 33 sin diferencia significativa. Se hospitalizaron 13 pacientes y 34 fueron ambulatorios. Con respecto a la etiología se encontraron 19 viral 13 bacteriana y 16 trasgresión alimentaría. Mediante el calculo de χ^2 sin diferencia significativa. (Ver tabla 1 y Gráfica 1)

El gasto fecal de los pacientes hospitalizados del grupo de casos (19) fue de 0.90 ± 0.48 en tanto que en el grupo controles se reporto gasto fecal de 0.83 ± 0.51 , se analizo por medio de la χ^2 reporto una $p > 0.05$ sin diferencia significativa (Ver Grafica 2)



En los pacientes ambulatorio en el grupo casos la mejoría fue a las 48 horas de iniciado en tratamiento con un promedio de 1.8 ± 1.2 evacuaciones, a las 72 horas de 1.36 ± 0.95 y a las 96 horas de 1.16 ± 0.72 , en comparación con el grupo controles en el cual se observo a las 48 horas de un promedio de 2.34 ± 1.08 evacuaciones con una mejoría a la 72 horas de iniciado el tratamiento con un promedio de 1.59 ± 0.96 evacuaciones y a las 96 horas de 1.35 ± 0.64 se analizo por medio de la t student y se encontró una $p > 0.05$. (Ver grafica 3)

GRAFICA 3. PACIENTES AMBULATORIOS



XI. DISCUSION.

La enfermedad diarreica aguda es una de las principales causas de consulta medica en la población pediátrica, la principal preocupación de los padres es el elevado gasto fecal que se puede encontrar en estos pacientes siendo un factor predisponente de deshidratación, en búsqueda de un fármaco que sirva de coadyuvante para el control de la diarrea aguda en los niños se realiza el presente estudio en donde se analizaron 92 pacientes 32 ameritaron hospitalizaciones cuya principal causa fue la intolerancia de la vía oral siendo un 34.7% de la población estudiada, en ellos se contabilizo el gasto fecal encontrándose una disminución en las primeras 24 horas con el uso de racecadotril, se observo que el cuadro enteral se controlaba en las primeras 48 horas al igual que en el grupo 2; sin diferencia significativa, no se reportaron casos de efectos secundarios tales como estreñimiento o distensión abdominal en nuestros pacientes. A diferencia del estudio realizado por Dr. Cezárd no hubo diferencia significativa en el nivel de deshidratación ya que hubo una distribución similar en ambos grupos.

Con respecto al número de evacuaciones que es como se monitorizo a los pacientes ambulatorios se encontró que en el grupo control su logro controlar el cuadro enteral en las primeras 48 horas ya que hubo una disminución del 30.5% de las evacuaciones con respecto al ingreso similar al observado en estudios previos donde se encuentra similar tal es el caso del estudio realizado por el Dr. Salazar en donde observo una reducción del 45.6% de las evacuaciones diarreicas a las 48 h de iniciado el tratamiento sin embargo esto no es concluyente ya que la muestra no fue significativa en este subgrupo de pacientes.

Al igual que en la literatura la principal causa de diarrea aguda es la viral con una incidencia del 53.2 % de la población estudiada.

En ambos grupos no se presentaron interacciones o efectos secundarios con el uso de racecadotril ya que como se describe en la literatura este medicamento forma parte del tratamiento adyuvante en las diarreas agudas en niños, puesto que su mecanismo de acción es periférico no central como es el caso de otros fármacos proscritos en la edad pediátrica.

XII CONCLUSIONES

Se concluye con base en los resultados obtenidos en este estudio que los pacientes pediátricos con diarrea aguda evolucionan de igual manera con el tratamiento a base de racecadotril que con el tratamiento tradicional de hidratación con vida suero oral.



HOJA DE CAPTACION DE DATOS

NOMBRE _____

FECHA _____

HORA: _____

TELEFONO _____

1. EDAD _____

2. PESO ANTERIOR _____

3. PESO ACTUAL _____

4. SUPERFICIE CORPORAL _____

5. ESTADO DE DESHIDRATACION

5.1 LEVE

5.2 MODERADA

5.3 SEVERA

5.4 SIN
DESHIDRATACION**6. NUMERO DE EVACUACIONES**

6.1 1-5 EVAC

6.2 6-10 EVACUACIONES

6.3 > 10 EVACUACIONES

7. NUMERO DE VOMITOS

7.1 1-3

7.2 4-6

7.3 > 6

7.4 SIN VOMITO

8. FIEBRE

8.1 SI

8.2 NO

9. ESTUDIOS DE LABORATORIO

9.1 ELECTROLITOS SERICOS

9.1.1 SODIO _____

9.1.2 POTASIO _____

9.1.3 CALCIO _____

9.2 QUIMICA SANGUINEA

9.2.1 GLUCOSA _____

9.2.3 UREA _____

9.2.4 CREATININA _____

9.3 BIOMETRIA HEMATICA

9.3.1 LEUCOCITOS _____

9.3.2 NEUTROFILOS _____

9.3.3 LINFOCITOS _____

9.3.4 HEMOGLOBINA _____

9.3.5 HEMATOCRITO _____

9.3.6 PLAQUETAS _____

9.4 EVACUACIONES

9.4.1 CITOLOGIA MOCO FECAL

9.4.1.1 PMN

9.4.1.2 MONOCITOS

9.4.2 AMIBA EN FRESCO

9.4.2.1 POSITIVO

9.4.2.2 NEGATIVO

9.4.3 ROTATEST

9.4.3.1 POSITIVO

9.4.3.2 NEGATIVO

HOSPITALIZADOS

10. SE HOSPITALIZO

10.1 SI

10.2 NO

PACIENTES HOSPITALIZADOS

10. GASTO FECAL

10.1 1er dia

10.1.1 10-30 gr/kg/hr

10.1.2 >40 gr/kg/hr

10.2 2do dia

10.2.1 10-30 gr/kg/hr

10.2.2 >40 gr/kg/hr

10.3 3er dia

10.3.1 10-30 gr/kg/hr

10.3.2 >40 gr/kg/hr

10.4 4to dia

10.4.1 10-30 gr/kg/hr

10.4.2 >40 gr/kg/hr

10.5 5to dia

10.5.1 10-30 gr/kg/hr

10.5.2 >40 gr/kg/hr

PACIENTES EXTERNOS

11. NUMERO DE EVACIONES

11.1 1er dia

11.1.1 5-9

11.1.2 10-15

11.1.3 >15

11.2 2do dia

11.2.1 5-9

11.2.2 10-15

11.2.3 > 15

11.3 3er dia

11.3.1 5-9

11.3.2 10-15

11.3.3 > 15

11.4 4to dia

11.4.1 5-9

11.4.2 10-15

11.4.3 > 15

11.5 5to dia

11.5.1 5-9

11.5.2 10-15

11.5.3 > 15

12 RACECADROTILO

12.1 SI

12.2 NO

13 DIAGNOSTICOS

13.1 INTOXICACION ALIMENTARIA

13.2 VIRAL

13.3 BACTERIANA

14 TRATAMIENTO

14.1 ANTIBIOTICO

14.2 OTROS

14.3 ANTIEMETICOS

VII. BIBLIOGRAFIA

1. Jiménez San Emeterio, J. Camps Rubiol, Montón Alvarez, J.L.
Tratamiento de la diarrea aguda infantil en atención primaria Inf Ter
Sist Nac Salud 2002; 22: 109-116.
2. Escobar-Picaso. E., Espinosa-Huerta E., Moreira-Ríos M, Tratado de
Pediatria El niño enfermo Vol. II, Edit. Manual moderno, Madrid
2006, Capitulo 25 Págs. 425-430
3. Farthing M.J.G Diarrhoea a significant worldwide problem.
International Journal of antimicrobial agent 2000; 14: 65-69
4. Martínez Reyes M. et al Distribución por grupos de edad y genero de
la incidencia de gastroenteritis por rotavirus en niños en el estado de
Veracruz Di Internal 2005, 5 96-98
5. Román E. et al Diarrea Aguda Protocolos diagnósticos y
terapéuticos en pediatría capitulo 2 19-26.
6. Farthing M.J.G Diarrhoea a significant worldwide problem.
International Journal of antimicrobial agent 2000; 14: 65-69
7. Murphy MS. Guidelines for managing acute gastroenteritis based on
a systematic review of published research. Arch Dis Child 1998; 79:
279-284.
8. Álvarez Guillermo Tratamiento general de la diarrea en la infancia
Edit. Interamericana, Madrid 2007, Págs. 1-39
9. Secretaría de Salud-Instituto Nacional de Salud Pública, 2003,
Encuesta Nacional de Salud 2000, (ENSA 2000), SALUD-INSP.

10. Lecomte J. M. Symposium on the treatment of diarrhea disease an overview of clinical studies with racecadotril in adults International Journal of antimicrobial Agents 2000; 14: 81-87
11. Dupont et al Racecadotril: an antidiarrhoeal suitable for use in infant and young children Drug Ther Perspect 2001; 17: 1-5
12. Cojocar B. et al Efecto del racecadotril sobre el empleo de recursos sanitarios en el tratamiento de las diarreas agudas en el lactante y el niño Arch pediatr 2002; 8: 774-779
13. Salazar- Lindo E., et al Racecadotril in the treatment of acute watery diarrhea in children N Engl J Med 2000 343; 7 : 463-467
14. Cézard JP, Duhamel JF, Meyer M, et al. Efficacy and tolerance of acetorphan in infant acute diarrhea: a multicentric, double blind study. Gastroenterology 2001; 120 : 4, 799-805
15. Baumer P, Danquechin-Dorval E, Bertrand J, Vetel JM, Schwartz JC, Lecomte JM. Effects of acetorphan, an enkephalinase inhibitor, on experimental and acute diarrhoea. Gut 1992;33: 753-8.
16. 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.
17. Primi MP, Bueno L, Baumer P, Bérard H, Lecomte JM. Racecadotril demonstrates intestinal antisecretory activity in vivo. Aliment Pharmacol Ther 2001;13:Suppl 6:3-7.

18. Schwartz J-C. Enkephalinase inhibitors as drugs. In: Sandler M, Smith HJ, eds. Design of enzyme inhibitors as drugs. Oxford, England: Oxford University Press, 2000:206-26.
19. Szajewska H, Ruszczynski A, Chmielewska et al Systematic review: racecadotril in the treatment of acute diarrhea in children Aliment Pharmacol Ther 2007; 26: 807-813
20. Hamza H, Benkhalifa H, Baumer P, Berard H, Lecomte JM Racecadotril versus placebo in the treatment of acute diarrhoea in adults. Aliment Pharmacol Ther 1999; 13: 15-19
21. Beaugerie L, Baumer P, Chaussade S, Berard H, Rozenbaum W, Pialoux G, et al . Treatment of refractory diarrhoea in AIDs with aertophan and ocreotide randomized crossover study. Eur J Gastroenterol Hepatol 1996; 8 (5): 485-489
22. Turck D, Bernad H, Fretault N, Lecomte JM Comparison of racecadotril and loperamide in children with acute diarrhoea Aliment Pharmacol Ther 1999; 13: 27-32
23. Duval Y., Berard H, Raibaud P., Clauser P, Baumer PH., Lecomte J.M. Bacterial proliferation in gnotobiotic piglets: comparison between an intestinal antoisecretory agent (aertophan) and a transit inhibitor (loperamide). Gastroenterology, 1993, 104 501 A.
24. NORMA Oficial Mexicana NOM-031-SSA2-1999, Para la atención a la salud del niño.