

**CRONICA**

**MEDICINA BASADA EN EVIDENCIA. CLUB DE REVISTAS**

**Racecadotril en el tratamiento de la diarrea líquida en niños.  
Análisis crítico. N. Engl. J. Med 2000; 343:463-467.**

El artículo del epígrafe señala en su introducción la importancia de la patología mencionada como causa de muerte en niños.

El Racecadotril (acetorfan) es un inhibidor de encefalinasa y disminuye la hipersecreción intestinal aunque no afecta la motilidad. Se le considera seguro y eficaz en niños y adultos con diarrea líquida administrado por vía oral. Su acción antidiarreico la ejerce evitando la degradación de encefalinas endógenas en el tracto gastrointestinal.

Se cita un estudio en Francia, en niños de 3 meses a 4 años de edad señalando que con la presente investigación se desea establecer el efecto del racecadotril asociado a terapia de rehidratación oral en lactantes y niños en un país en desarrollo, que se encontraban menos bien nutridos que aquellos estudiados en Francia y presentaban diarrea líquida mas intensa.

(Sin embargo, no se indica el estado nutricional de los niños investigados.)

**Métodos:**

**Sujetos:**

En un lapso de varios años, 1994 a 1998 se estudiaron, después de la internación, 135 niños de 3 a 35 meses de edad hospitalizados por deshidratación debida a diarrea aguda. Los pacientes habían tenido deposiciones líquidas por 5 días o menos, con frecuencia de 3 o mas heces diarreicas en las 24 horas previas a la hospitalización y habían presentado al menos una deposición diarreica en las ultimas 4 a 6 horas. Fueron excluidos los casos con sangre en las heces, deshidratación intensa, compromiso de conciencia que inhabilitara la ingesta oral, así como aquellos con enfermedades concomitantes de importancia. Se estudiaron solo varones para reducir el riesgo de contaminación de la orina con deposiciones.

En estado basal se obtuvo la historia de cada caso y se efectuó un examen físico completo, exámenes hematológicos y recolección de deposiciones. Los niños fueron observados durante 4 a 6 horas para confirmar la presencia de diarrea. En este lapso recibieron la solución estándar para rehidratación oral propuesta por la OMS con Na 90 mEq por litro, en volumen necesario para corregir la deshidratación. Enseguida se efectuó un segundo examen físico, después del cual los niños fueron asignados al azar para recibir racecadotril o placebo agregado a la solución oral según fuera necesario para cubrir las perdidas fecales de liquido.

(No se señala el procedimiento de aleatorización. Tampoco aparece la forma en que se evaluó el estado nutricional)

**Diseño del estudio:**

El estudio fue una comparación randomizada, doble ciego, controlada por placebo, llevada a cabo en un solo centro hospitalario. Se condujo de acuerdo con la Declaración de Helsinki y fue aprobada por el comité ética del hospital. Para cada caso se obtuvo el consentimiento informado de los padres. Los niños recibieron racecadotril o placebo cada 8 horas por vía oral, además de la solución para rehidratación oral. Ambos tratamientos tenían igual aspecto y sabor. La dosis de racecadotril fue 1,5 mg por kg de peso corporal al día.

El tratamiento con antibióticos, otros agentes antidiarreicos o aspirina no se permitió durante el estudio.

(En el estudio etiológico aparecen 7 casos en los que se detectó vibrión cholerae en donde hay indicación clara (OMS) de antimicrobianos.)

Se excluyeron de la investigación aquellos niños que presentaron sangre en las deposiciones durante las primeras 24 horas o si requerían antibióticos por patología concomitante durante las primeras 24 horas, si el médico tratante consideraba inefectivo el tratamiento indicado, en cualquier etapa del estudio, si se retiraba el consentimiento o si se presentaban eventos adversos en cualquier momento. De no ocurrir ninguna de estas causales, el tratamiento se mantuvo por 5 días o hasta que se detuvo la diarrea, lo que ocurriera primero.

Se consideró detenida la diarrea si no se presentaban deposiciones en 12 horas o aparición 2 consecutivas de características formadas.

### **Evaluaciones:**

Un examen físico se efectuó cada día durante el estudio, peso de deposiciones, ingesta oral de solución de rehidratación y pérdidas por vómitos cada 4 horas. La medida de resultado primaria fue la pérdida por heces en las primeras 48 horas. Durante este lapso se cuidó que las deposiciones fueran recolectadas separadamente de la orina. Después las heces fueron recolectadas en pañales pre-pesados.

Puesto que la medida principal de resultado fue la pérdida de deposiciones experimentada por el niño, lo que se expresa en gramos por kg por día, en este tipo de estudio es difícil verificar que los grupos en comparación tuvieron, en condiciones basales, pérdidas de similar intensidad. No es buen criterio obtener de la anamnesis las características de las heces para derivar de ahí una comparabilidad en el elemento básico, es decir, intensidad de la diarrea en términos de magnitud de las pérdidas. El empleo del peso de pañal solo tiene algún valor si hay seguridad que la orina se está recolectando separadamente, hecho que no se confirma en esta parte del acápite.

### **Análisis estadístico:**

Las pérdidas por deposiciones en 48 horas y la ingesta de solución hidratante en los grupos en estudio y en los subgrupos con y sin rotavirus, fueron comparadas por análisis de varianza. Las variables fueron sometidas a transformación por raíz cuadrada con el fin de estabilizar las varianzas. Los resultados se expresaron como promedios ajustados para cada grupo de tratamiento con intervalo de confianza del 95% de la diferencia entre promedios. Las frecuencias de recuperación se compararon con la prueba de log-rank. Los análisis estadísticos fueron realizados con pruebas bilaterales de acuerdo con la intención de tratar-incluyendo todos los niños con datos disponibles-.

En el estudio no se plantea una hipótesis cuantificada. Se puede suponer que esperarían menores pérdidas por deposiciones en el grupo tratado con racecadotril y mejoría más rápida. Pero no se expresa lo primero ni la magnitud de diferencia que los autores considerarían clínicamente de importante de detectar. No se encuentra ningún intento de estimar tamaño muestral.

Las variables no aparecen clasificadas según su naturaleza.

Para el análisis por intención de tratar se debe disponer de toda la información de los casos aleatorizados a cada grupo. En este estudio 68 niños pertenecieron al grupo con racecadotril y 67 al grupo con placebo. Sin embargo fueron retirados de la investigación con posterioridad, 9 casos del primer grupo y 14 del segundo. No se describe la estadística a emplear en la comparación de proporciones. Asimismo, que procedimiento siguieron para establecer la distribución en las variables donde está indicado hacerlo.

Algunas de las variables de comparación tienen claramente una distribución que no puede ser normal. Por ejemplo -tabla1- la duración de la diarrea pre-hospitalización indica un promedio de horas, con desviación estándar en racecadotril y placebo, respectivamente, de: 47,4 con DE de 30,0 y 51,5 con DE de 31,4.

Puesto que en una distribución normal se espera que el 95% de los casos este contenido en promedio menos y mas 1,96 DE, tendríamos en el primer caso desde -11,4 hasta 106,2 horas, lo que no es posible y en el segundo caso desde -10,04 hasta 113,044 horas, lo que tampoco es posible.

### Resultados:

Las características básicas de 68 niños en el grupo tratado con racecadotril y de 67 en el grupo tratado con placebo, se consideraron similares. Hay una tabla que mostraría esto. Se debe destacar que 23 niños fueron retirados de la investigación, 9 del grupo racecadotril y 14 del grupo placebo). Las razones se muestran en una tabla (Tabla 2).

Perdidas por deposiciones en las primeras 48 horas:

En esta parte se utiliza como medida de dispersión el error estándar, que es sabido hace aparecer que la dispersión es menor. Así en el grupo racecadotril las pérdidas en 48 horas aparecen con promedio de 92 g por kg, con EE de 15 g por kg, comparado con 170 mas menos 15 g por kg (error alfa de 0.001). Esto representaría una reducción de un 46% en la magnitud de las pérdidas al emplear el racecadotril. Resulta interesante que una diferencia clínicamente significativa de la mitad, es decir un 23% sería considerada perfectamente satisfactoria pero en tal caso el poder del estudio sería solo de un 62%, lo que se asociaría a un error beta de 38% ,que es excesivo.

Perdidas totales por deposiciones según grupo:

Las pérdidas totales promedio antes de la recuperación fueron 157 mas menos 27 g por kg en el grupo racecadotril y 331 mas menos 39 g por kg en el grupo placebo.( $p=0.001$ ).

Entre ambos grupos la comparación de varianzas (Prueba F indica que son diferentes, aspecto que debió ser mencionado porque en la comparación de medias, los requisitos incluyen que la variable tenga distribución normal y las varianzas sean iguales, es decir varíen explicablemente por azar. Si las varianzas son significativamente diferentes los grupos son diferentes. Si aun se desea comparar promedios se requiere aplicar una corrección como la de Welch u otra, que tienen la particularidad de afectar el número de grados de libertad y exigir una mayor diferencia entre los promedios para declararlos distintos. La diferencia de pérdidas es de un 52% y el poder es 95%. Es destacable que si la diferencia fuese de un 15% -cifra generalmente aceptada como clínicamente significativa, el poder sería solo de alrededor de 20%. Si la diferencia fuera de 30% -mas que aceptable-, el poder sería de alrededor de 55%.

Al considerar solo los casos en que se detectó rotavirus (34 en el grupo con racecadotril y 39 en el grupo placebo).Se observa una diferencia de 56% y un poder de 99%. Sin embargo para una diferencia de 15%, el poder del estudio sería solo de 21%.

Ninguno de estos valores fueron expresados por los autores, por lo que, si encontraron diferencias significativas fue una gran suerte

Duración de la diarrea:

La frecuencia de recuperación en los niños que tenían rotavirus y racecadotril fue mayor que en aquellos recibiendo placebo.

La mediana de duración de la diarrea en quienes fueron tratados con racecadotril fue de 28 horas tuvieron o no el rotavirus. Los valores correspondientes en el grupo placebo fueron de 72 y 52 horas, respectivamente

Las frecuencias generales de curación al quinto día fueron 84%(n:57) en el grupo con racecadotril y 66% (n:44) en el grupo placebo. Tal diferencia es significativa y el poder del estudio para detectarla, 68% con un NNT:5.5.

**Ingesta total de solución rehidratante oral:**

En el día 1 la ingesta promedio de solución oral fue 439 más menos 49 ml en el grupo racecadotril y 658 más menos 59 ml en el grupo placebo. En el día 2 los valores respectivos fueron 414 más menos 68 ml y 640 más menos 68 ml. Los volúmenes fueron significativamente menores en el grupo tratado con racecadotril.

**Tolerabilidad:**

Efectos considerados adversos pero no graves, se encontraron en 10% del grupo con racecadotril y 7% en el grupo con placebo. Se considero que el medicamento era seguro, pero es necesario considerar que con una muestra –para estos fines, pequeña-la conclusión parece un tanto prematura. Así, suponiendo que la muestra es efectivamente representativa-de lo cual hay serias dudas- 7 niños con efectos adversos en 68 pacientes seria compatible con una cifra real en el universo muestral de hasta 21% (Fleiss).

En la discusión se señala que racecadotril reduciría la gravedad del trastorno diarreico, pero no se encuentra una calificación objetiva de tal nivel de gravedad al ingreso, exceptuando una mención en el sentido que el estudio excluyo los casos intensamente deshidratados, aquellos con dificultad para practicar rehidratación oral-enteral y los que tenían enfermedades concomitantes de importancia.

**Conflicto de intereses:**

Claramente puede haberlos en este estudio puesto que el financiamiento de la investigación fue proporcionado por el laboratorio que desarrollo el racecadotril. El mismo laboratorio presto asistencia técnica, reconocida y agradecida por los autores.

Un resumen de las observaciones que sugiere la lectura crítica del artículo se presentan a continuación.

### **Guía para revisión de artículos sobre terapia.**

1. ¿Se encuentra definido el universo y el procedimiento de muestreo?  
No
2. ¿hay una hipótesis claramente planteada o al menos fácilmente extraíble del texto?  
No planteada pero extraíble.
3. ¿Fueron los pacientes en los tratamientos, asignados al azar?  
Sí
4. ¿Se expresa cual fue el procedimiento de asignación al azar de los integrantes del estudio, en los grupos respectivos? ¿este es?  
No
5. ¿Se estableció el nivel de error alfa del estudio?  
No expresamente
6. ¿Se estableció el nivel de error beta del estudio y por lo tanto su poder?  
No

7. ¿Se planteó una diferencia clínicamente importante de detectar? ¿esta diferencia es razonable?  
No
8. ¿Se determinó, entonces, el tamaño de la muestra a estudiar? ¿este es apropiado?  
No
9. ¿Se expresa con claridad la estadística a aplicar a los resultados?  
Si
10. ¿Los resultados fueron analizados empleando la estadística propuesta en la sección material y método?  
En parte
11. ¿La estadística propuesta es apropiada a la naturaleza de las variables analizadas en la investigación?  
No siempre.
12. ¿Los datos proporcionados en la sección resultados permiten que el lector reproduzca los cálculos y los verifique?  
A veces
13. ¿Fueron evaluados al final del estudio todos los pacientes que ingresaron?  
No
14. ¿Fueron informados todos los hechos clínicos de interés?  
Si
15. ¿Los pacientes estudiados son similares a los que usted atiende?  
Si
16. ¿El tratamiento que se propone es utilizable en su práctica clínica?  
Si
17. ¿Este estudio modifica el paradigma?  
No

**Referencias relacionadas.**

1. Indian Pediatrics 2004;41 :1203-1204(Editorial)
2. Terapéutica [www.evidence-based medicine.com](http://www.evidence-based-medicine.com) Vol. 1 Noviembre-Diciembre 2001.
3. Evidencia. Actualización en la práctica ambulatoria-Vol. 3 numero 6:noviembre-diciembre 2000.
4. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 2001;32:1

**Dr. Gaston Duffau T.**

Profesor Titular

Departamento de Pediatría y Cirugía Infantil

Campus Norte, Facultad de Medicina, Universidad de Chile

**Dra. Marcela Concha V.**

UTI Pediátrica Hospital San Juan de Dios,

SSMO, Santiago.