

3. Sallam A, Paes B. *Streptococcus pneumoniae*: an old bug with significant maternal-newborn implications. *Am J Perinatol*. 2004;21:491-5.
4. López de Heredia J, Coto A, Castro C, Jaquotot R, Gutiérrez C. Infección neonatal precoz por neumococo. *An Pediatr (Barc)*. 1981;6:416-20.
5. Balliu Badía PR, Reina Prieto J, Armillas Oliveros JC, Moreno Galdó A, Borrell Solé N, Simonet Salas JM. Sepsis neonatal por *Streptococcus pneumoniae*. Presentación de dos casos. *An Pediatr (Barc)*. 1992;36:145-7.
6. De Alba Romero C, Ramos Amador JT, Gómez del Castillo E. El neumococo: ¿un germen nuevo en el recién nacido? *An Pediatr (Barc)*. 2001;54:390-3.

Carlos Hermoso Torregrosa*, Manuel Carrasco Zalvide y María Teresa Ferrer Castillo

Servicio de Pediatría, Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: carloshermoso2@hotmail.com

(C. Hermoso Torregrosa).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2012.03.010>

Potencial papel de racecadotril en el tratamiento de la diarrea asociada a roflumilast

The Potential Role of Racecadotril in the Treatment of Diarrhea Associated With Roflumilast

Sr. Director:

Roflumilast es un nuevo inhibidor de la fosfodiesterasa-4 (PDE4) que se comercializa para el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). La enzima PDE4 hidroliza e inactiva selectivamente el monofosfato de adenosina cíclico (AMPC). Esta inhibición aumenta los niveles celulares de AMPC reduciendo la mayoría de los procesos pro-inflamatorios y de remodelación dependientes de estas células¹.

Un reciente análisis agrupado ha demostrado que roflumilast se puede utilizar para reducir las exacerbaciones y mejorar la disnea y la función pulmonar en pacientes con EPOC que reciben concomitantemente tratamiento con β_2 agonistas de acción prolongada (LABA) sin aumentar los efectos adversos². En este trabajo, la distribución de los efectos adversos fue similar en pacientes con o sin tratamiento concomitante con LABA. Sin embargo, el trabajo muestra una asociación entre el uso de roflumilast y la aparición de diarrea con una incidencia entre el 7,7 y el 9,1%. Aunque la mediana de duración de este episodio adverso es de 11-12 días³, la intensidad de la diarrea debe ser evaluada en cada caso a fin de decidir si se debe o no mantener el tratamiento. Debido a la naturaleza temporal de este efecto adverso y los beneficios del uso de roflumilast, es posible que algunos casos se beneficien de recibir tratamiento para la diarrea. En este sentido, el mecanismo de acción de esta diarrea se ha asociado a mayores niveles de cAMP en las células epiteliales intestinales, de manera que este aumento produce un desequilibrio entre las concentraciones de Na^+ y K^+ que a su vez promueven la hipersecreción intestinal.

Racecadotril es un potente inhibidor selectivo de la encefalinas que es activo por vía oral. La encefalinas es una enzima responsable de la degradación de las encefalinas que es abundante en las vellosidades intestinales, donde tiene lugar el intercambio de electrolitos. Curiosamente, las encefalinas tienen acciones antisecretoras en el intestino a través de la inhibición de la producción de AMPC. En este sentido, racecadotril actúa rápidamente para resolver la diarrea aguda y tiene una incidencia de efectos adversos que es similar a placebo⁴ sin la inducción de la proliferación bacteriana⁵. A diferencia de los opiáceos, este fármaco no tiene efectos secundarios centrales o periféricos, como la depresión respiratoria o la inhibición del tránsito intestinal.

Los efectos antidiarreicos de racecadotril se han investigado en numerosos ensayos tanto en la diarrea aguda y como en la crónica, en adultos y en niños, encontrándose un buen perfil de eficacia/seguridad con un tiempo de inicio de acción rápido, en las primeras 24 h. La dosis para adultos es una cápsula de 100 mg inicialmente seguida de una cápsula 3 veces al día preferentemente antes de las comidas. El tratamiento no debe durar más de 7 días.

Debido a su mecanismo de acción, es plausible plantear la hipótesis de que racecadotril puede actuar sobre la diarrea inducida por roflumilast al contrarrestar sus efectos sobre los niveles celulares de AMPC. Desafortunadamente, hasta la fecha no disponemos de ensayos clínicos que aborden la eficacia y la seguridad de este medicamento para tratar esta potencial nueva indicación clínica y, que sepamos, no existe ninguno en marcha (clinicaltrials.gov). Con la presente carta, nos gustaría aumentar el interés por este potencial efecto y fomentar la realización de ensayos clínicos que investiguen el uso de racecadotril en el tratamiento de la diarrea asociada a roflumilast.

Bibliografía

1. Hatzelmann A, Morcillo EJ, Lungarella G, Adnot S, Sanjar S, Beume R, et al. The preclinical pharmacology of roflumilast – a selective, oral phosphodiesterase 4 inhibitor in development for chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm Pharmacol Ther*. 2010;23:235-56.
2. Bateman ED, Rabe KF, Calverley PM, Goehring UM, Brose M, Bredenbroeker D, et al. Roflumilast with long-acting β_2 -agonists for COPD: influence of exacerbation history. *Eur Respir J*. 2011;38:553-60.
3. Calverley PM, Sanchez-Toril F, McIvor A, Teichmann P, Bredenbroeker D, Fabbri LM. Effect of 1-year treatment with roflumilast in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176:154-61.
4. 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.
5. Duval-Iflah Y, Berard H, Baumer P, Guillaume P, Raibaud P, Joulin Y, et al. Effects of racecadotril and loperamide on bacterial proliferation and on the central nervous system of the newborn gnotobiotic piglet. *Aliment Pharmacol Ther*. 1999;13 Suppl 6:9-14.

Jose Luis López-Campos*, César Gutiérrez y Carmen Calero

Unidad Médico-Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias, Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS), Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España
CIBER de Enfermedades Respiratorias (CIBERES)

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lcampos@separ.es (J.L. López-Campos).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2012.03.002>