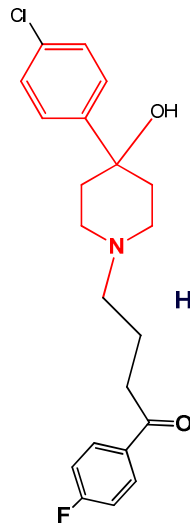


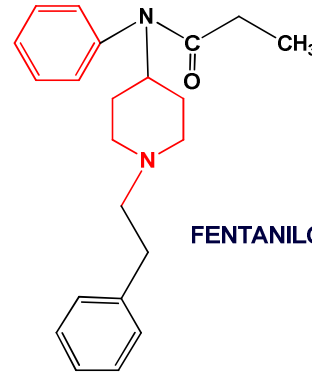
# INFORME TÉCNICO: LOPERAMIDA (FORTASEC®)

Probablemente el medicamento antidiarreico más conocido y usado en todo el mundo. Relacionado estructuralmente con los opiáceos, carece de propiedades analgésicas, pero mantiene la potencia antidiarreica de éstos.

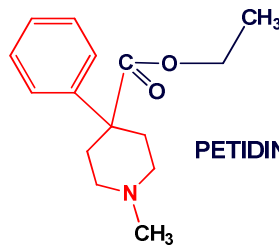
Antecedentes históricos.-



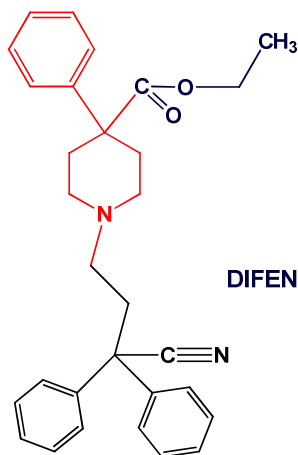
HALOPERIDOL (1958)



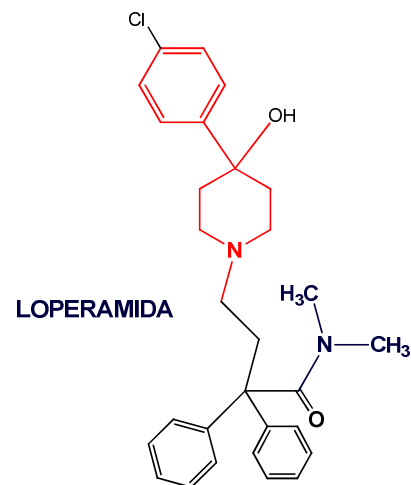
FENTANILO (1961)



PETIDINA = DOLANTINA = DEMEROL



DIFENOXILATO (1959)



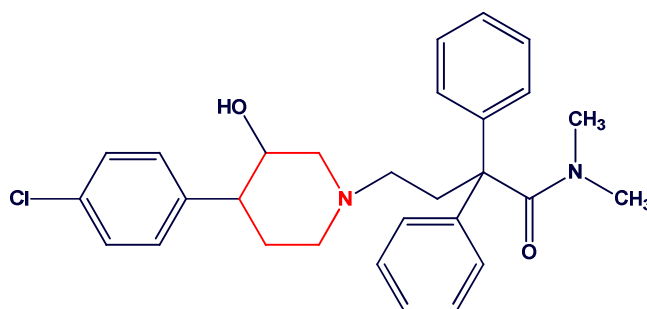
LOPERAMIDA

La manipulación estructural de la petidina (denominada también dolantina en Europa; y demerol en Estados Unidos) condujo a dos fármacos antidiarreicos: difenoxilato y loperamida. La estructura "3,3-difenilpropil" de ambas moléculas recuerda la existente en la metadona y algunos medicamentos con propiedades anticolinérgicas.

Difenoxilato fue patentado por *Janssen Pharmaceutica* en 1959 como analgésico. El hallazgo de sus propiedades antidiarreicas fue fortuito: se detectaban escasez de heces en las jaulas de animales de experimentación tratados con difenoxilato. Aun cuando difenoxilato se absorbe bien desde el tracto digestivo, apenas tiene efecto analgésico. Ello es debido a su rápido metabolismo hepático. Sin embargo, mantenía la capacidad de la morfina de causar estreñimiento. Haciendo virtud de la necesidad, fue comercializado como antidiarreico. Difenoxilato se formuló junto a pequeñas cantidades de atropina al objeto de retrasar su absorción intestinal.

Poco tiempo después se sintetizó loperamida, el cual apenas se absorbe desde el tracto digestivo (una dosis de 2mg solo da lugar a concentraciones en plasma de 2ng/ml); y, en consecuencia, ha llegado a ser el antidiarreico preferido en la mayoría de las situaciones.

#### Farmacología.-



#### LOPERAMIDA (FORTASEC®)

**4-(4-(4-chlorophenyl)-3-hydroxypiperidin-1-yl)-N,N-dimethyl-2,2-diphenylbutanamide**  
**C<sub>29</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 477,04g/mol**

Loperamida es un derivado de la piperidina (en color rojo en la estructura química).

Loperamida disminuye la motilidad intestinal. Esta disminución del peristaltismo es el resultado de una disminución de la actividad de los músculos longitudinales del intestino; y, parcialmente, de un incremento de la actividad de la musculatura circular del intestino, que da lugar a la segmentación del tracto intestinal, retrasando el tránsito. Estas acciones sobre la musculatura intestinal (↑ contracción de los músculos circulares; ↓ de la contracción de la musculatura longitudinal) son mediadas por interferencias en las terminaciones nerviosas, tanto colinérgicas como no colinérgicas.

Loperamida prolonga la duración del tránsito del contenido intestinal, lo cual se traduce en:

- ↓ volumen fecal.
- ↑ viscosidad fecal.
- ↓ pérdida de fluidos y electrolitos.

Aun cuando loperamida es un derivado opiáceo (se une a receptores opiáceos en el tejido cerebral y en el plexo mesentérico), no causa efectos opiáceos en humanos, ni en animales (a dosis muy superiores a las usadas en clínica).

No se desarrolla tolerancia a los efectos antidiarreicos durante su uso continuado.

Es, casi con toda seguridad, el fármaco antidiarreico más conocido y usado en el mundo.

#### Farmacocinética.-

##### Absorción.-

Siguiendo la administración de una dosis de 2mg (la mitad de la dosis habitual de inicio que es de 4mg), la concentración máxima alcanzada es de 2ng/ml, al cabo de 2,5 horas aproximadamente.

##### Distribución.-

Prácticamente no se conoce, como tampoco si el fármaco atraviesa la barrera placentaria; ni si se acumula en la leche materna.

##### Eliminación.-

La concentración máxima de metabolitos de loperamida (considerados en conjunto) se alcanza transcurridas 8 horas tras la administración de una dosis oral.

La T<sub>1/2</sub> de eliminación es de 10,8 horas [rango: 9,1↔14,4 horas].

Según datos del fabricante (McNeil), tras la administración de una dosis de 4mg de loperamida (como clorhidrato de loperamida), menos del 2% del fármaco inalterado se excreta en orina; y aproximadamente el 30% se recoge en heces.

En experimentos animales, loperamida experimenta circulación enterohepática.

##### Indicaciones.-

- Control sintomático de la diarrea aguda inespecífica.
- Tratamiento de la diarrea crónica asociada a enfermedad intestinal inflamatoria.
- Diarrea crónica debida a resección intestinal.
- ↓ el volumen de descargas de las ileostomías.

Está contraindicado continuar tratamiento con loperamida si la diarrea persiste más de 48 horas; y si hay sangre en heces y/o fiebre elevada.

Cuando la fiebre es elevada y se manifiestan calambres en las piernas, se recomienda iniciar tratamiento con fluoroquinolonas u otro fármaco anti-infeccioso.

Loperamida (al igual que otros medicamentos antiperistálticos) son ineficaces para tratar la diarrea toxigénica, esto es, causada por microorganismos que penetran en la mucosa intestinal (vg. *Escherichia coli*, *Salmonella spp*, y *Shigella spp*). Tampoco es útil para controlar la diarrea asociada a colitis pseudomembranosa causada por anti-infecciosos de amplio espectro.

El uso de loperamida debe asociarse a la administración de fluidos y electrolitos.

#### Administración.-

##### Diarrea aguda.-

1ª dosis: 4mg (2 cápsulas); seguida de 2mg (1 cápsula) tras cada deposición diarreica. Dosis máxima diaria: 16mg (8 cápsulas).

No está indicada la prescripción en niños de menos de 2 años de edad.

Para niños con edades comprendidas entre los 2 años y los 12 años, la posología debe establecerse en base al peso. Para el 1<sup>er</sup> día de tratamiento:

Edad (peso)	Dosis (1 <sup>er</sup> día de tratamiento)
2↔6 años (13↔20Kg)	1mg tres veces al día
6↔8 años (20↔30Kg)	2mg dos veces al día
8↔12 años (>30Kg)	2mg tres veces al día

A partir del 2º día de tratamiento: 0,1mg/Kg, tras cada deposición diarreica, sin sobrepasar la dosis correspondiente al primer día de tratamiento para su edad y peso.

##### Diarrea crónica.-

Dosis inicial: 4mg (2 cápsulas), seguido por una cápsula (2mg) tras cada defecación diarreica, hasta lograr el control de los síntomas (una defecación con bolo fecal consistente).

No se recomienda la administración de más de 16mg cada 24 horas.

En niños muy pequeños es más adecuado el tratamiento de reemplazamiento de fluidos y electrolitos hasta que la diarrea se controle. No hay experiencia suficiente que justifique el uso de loperamida que, en cualquier caso, debe prescribirse en base al peso [0,08mg/Kg, día ↔ 0,24mg/Kg, día].

### Efectos adversos.-

Loperamida se tolera bien. Se han descrito algunos efectos secundarios leves: dolor abdominal debido a distensión (derivado de sus acciones sobre la musculatura intestinal), estreñimiento (como efecto rebote de su acción farmacológica), somnolencia, vértigo, fatiga, sequedad de boca, náusea y vómito. Con menos frecuencia: dolor epigástrico.

Los niños (no debe usarse en niños de menos de 2 años de edad), los efectos secundarios sobre el sistema nervioso central (somnolencia, vértigo, náusea y vómito) son más comunes que en los adultos.

Así mismo, se ha notificado (estudios post-comercialización fase IV) algún caso de íleo paralítico, generalmente en pacientes con disentería aguda; y cuando se administran a niños muy pequeños (< 2 años).

Loperamida experimenta un importante efecto de primer paso hepático, razón por la que se ha de administrar con precaución en caso de insuficiencia hepática.

Está contraindicado en las siguientes situaciones:

1. diarrea asociada a procesos infecciosos.
2. colitis pseudomembranosa causada por determinados antibióticos.
3. rectorragia.
4. fiebre elevada ( $\geq 38^{\circ}$ ).
5. manifestaciones alérgicas tras el inicio del tratamiento.
6. si la diarrea persiste 2 días después de iniciado el tratamiento.

No se han evidenciado efectos teratógenos en ratas hembra y conejas, a dosis 30 veces superiores a las equivalentes humanas en función del peso. Su empleo durante el embarazo debe restringirse a los casos estrictamente necesarios.

Dr. José Manuel López Tricas  
Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria  
Zaragoza