

Intoxicación por loperamida en niños

MIGUEL ANGEL MONTOYA-CABRERA,*
MARÍA ELENA FURUYA-MEGURO,*
JAIME L. PALACIOS-TREVIÑO* Y
ALEJANDRO HERNÁNDEZ-ZAMORA*

Se presenta el informe de diez niños menores de dos años que sufrieron intoxicación por loperamida, tres de ellos con dosis recomendadas por los fabricantes del medicamento como terapéuticas. Las manifestaciones clínicas predominantes fueron irritabilidad inicial, seguida de depresión neurológica central y respiratoria, que en tres pacientes llegó al paro respiratorio. En seis casos se administró naloxona, antagonista verdadero de los analgésicos narcóticos, con resultados terapéuticos satisfactorios. Se concluye que la loperamida no debe administrarse en niños.

La loperamida, clorhidrato de 4-(p-clorofenil)-4-hidroxi-N, N-dimetil- α , α -difetil-1-piperidina butiramida, es una nueva droga antidiarreica, químicamente relacionada con el difenoxilato y el haloperidol.¹ Su fórmula estructural y su relación con el difenoxilato se muestran en la figura 1. El mecanismo de acción de la loperamida es local, por interacción en la pared gastrointestinal con los mecanismos neurológicos, colinérgicos y no colinérgicos relacionados con el reflejo peristáltico.² Estudios en voluntarios humanos señalan que es tres veces más potente que el difenoxilato y cincuenta veces más que la codeína en la inducción de constipación.³

Investigaciones clínicas indican que es efectiva en el tratamiento de la diarrea en el adulto.⁴⁻⁶ Estudios en niños, no bien controlados, sugieren que el medicamento es útil en el manejo de la diarrea si se administra a las dosis recomendadas por los fabri-

cantes.⁹⁻¹¹ En un caso se la ha relacionado con la producción de megacolon tóxico.¹²

Se dispone en nuestro país de cinco productos comerciales de loperamida con presentaciones farmacéuticas pediátricas. Las dosis y edades recomendadas para su administración se resumen en el cuadro 1.

Dado el uso creciente del medicamento en nuestro medio, se realizó un estudio prospectivo, con el objeto de detectar la existencia de intoxicaciones atribuibles al mismo. Se planteó la hipótesis de que dada la similitud estructural de la loperamida con el difenoxilato, la intoxicación, en caso de existir, se manifestaría clínicamente como la causada por este último compuesto y respondería de manera semejante a la administración de un antagonista puro, el clorhidrato de naloxona. La investigación se llevó al cabo en el Centro de Intoxicaciones del Departamento de Urgencias del Hospital de Pediatría, del 2 de abril al 10 de agosto de 1979.

Material y métodos

De un total de 151 niños que se internaron con el

* Hospital de Pediatría. Centro Médico Nacional. Instituto Mexicano del Seguro Social.

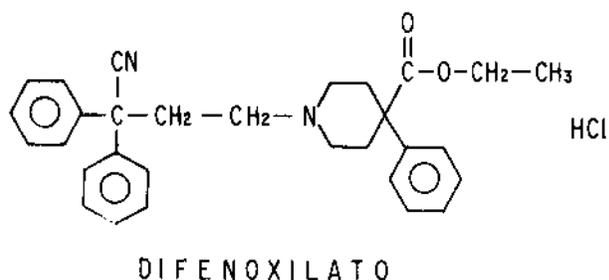
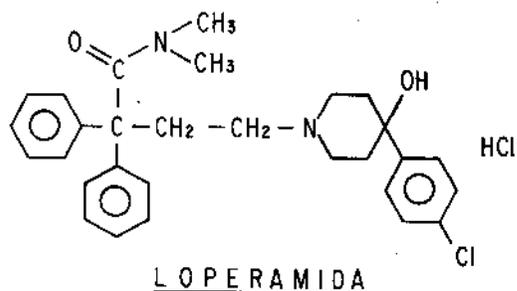


Fig. 1. Fórmula estructural del clorhidrato de loperamida y su relación con el difenoxilato.

diagnóstico de intoxicación, se estudiaron 16, por la sospecha de que el agente causal fuera la loperamida. Se descartaron seis pacientes del estudio, porque simultáneamente habían ingerido otros medicamentos; los diez restantes, siete de ellos varones, sólo habían recibido loperamida.

En hojas elaboradas para tal fin, se anotaron los datos correspondientes al tipo comercial del medicamento, la dosis y el tiempo de administración, las características clínicas de la intoxicación y su manejo. Cuando el caso así lo requirió, se aplicó la naloxona por vía endovenosa a la dosis de 10 microgramos por

kilogramo de peso; en caso de necesitarse, la dosis se repitió a los cinco o diez minutos. En todos los casos se calculó la dosis total administrada de loperamida y la dosis terapéutica teórica que debían haber recibido, de acuerdo con las especificaciones de los fabricantes.

Resultados

Cinco de los diez casos eran menores de un mes, cuatro más de uno a cinco meses y únicamente uno tenía dos años de edad. El padecimiento que motivó la administración del medicamento fue diarrea en nueve casos y estreñimiento en el restante.

El cálculo de las dosis administradas y las terapéuticas teóricas para cada paciente, se resumen en el cuadro 2. Los síntomas que predominaron y la frecuencia con que se presentaron se señalan en el cuadro 3. El manejo en todos los casos consistió en medidas generales sintomáticas y de sostén y en seis de los pacientes, debido a la gravedad de la depresión neurológica central o respiratoria, se aplicó naloxona, con lo que estas manifestaciones se corrigieron. Las dosis del antagonista y el número de veces que fue necesario aplicarlo, así como la respuesta terapéutica se anotan en el cuadro 4. Los diez pacientes curaron y se dieron de alta después de una estancia hospitalaria de 2.4 días, en promedio.

Comentarios

Del total de pacientes atendidos con el diagnóstico de intoxicación en un período de cuatro meses, 6.6 por ciento correspondió a intoxicación por loperamida. Destaca el hecho de que 90 por ciento del grupo estudiado fue menor de cinco meses de edad. Tres pacientes recibieron el medicamento a las dosis recomendadas por los fabricantes y presentaron manifestaciones graves de intoxicación, que en uno de ellos llegó al paro respiratorio. En cuatro más, la do-

Cuadro 1. Clorhidrato de loperamida. Presentaciones comerciales pediátricas disponibles en México.

Producto	Concentración mg. por ml.	Concentración por gota	Dosis recomendada gotas/Kg.	veces/día	Edad indicada para su administración	Efectos secundarios importantes
1. Acanol ^a	1.6	0.080	1	3	Todas	No
2. Imodium ^a	1.6	0.080	1	3	Todas	No
3. Motilen ^a	2.0	0.100	1	3	Mayores de 2 años	No
4. Regulene ^a	1.6	0.047	1 a 2	3	Todas	No
5. Vidac ^a	1.0	0.030	3	3	Todas	No

1. Laboratorios Columbia, S.A.
2. Janssen Farmacéutica, S.A.
3. Laboratorios Liomont, S.A.
4. Recordati de México, S.A.
5. Rorer de México, S.A.

Cuadro 2. Dosis total administrada a cada niño y dosis terapéutica calculada en cada caso, de acuerdo con las especificaciones de los fabricantes.

Paciente	Dosis total (mg.)	Dosis calculada (mg.)	Número de veces que se sobrepasó la dosis calculada
1.	2.4	.72	3.3
2.	2.25	.84	2.6
3.	28.8	2.8	10.2
4.	11.2	4.8	2.3
5.	5.6	3.6 a 7.2	0
6.	5.7	3.6 a 7.2	0
7.	6.4	2.8 a 5.6	1.1
8.	1.44	.72	2.0
9.	2.5	1.6 a 3.2	0
10.	4.8	.72	6.6

sis se excedió una a dos veces y únicamente en dos pacientes la sobredosificación fue importante, 6.6 y 10.2 veces las dosis recomendadas.

Las manifestaciones clínicas de la intoxicación fueron en todo semejantes a las causadas por el difenoxilato, medicamento que ha demostrado ser sumamente peligroso en el tratamiento de la diarrea infantil.^{18, 14} Los síntomas principales fueron irritabilidad inicial, seguida de depresión central y respiratoria. La cianosis observada en dos pacientes probablemente fue causada por hipoxia secundaria a la depresión respiratoria; semejantes consideraciones explicarían la espasticidad en el paciente núm. 2.

El efecto narcótico de la loperamida quedó de manifiesto con la respuesta terapéutica a la administración de naloxona. En este caso, el primer medicamento tiene efecto agonista, en tanto que el segundo es antagonista. Debe señalarse el riesgo que implica la falta de uniformidad en la concentración de la droga en los diversos productos comerciales existentes, lo que puede llevar fácilmente al médico a errores en la dosificación. Finalmente, considera-

mos importantes mencionar que la propaganda comercial que se hace a uno de los productos en nuestro país, minimiza los efectos secundarios a que puede dar lugar, en tanto que el mismo fabricante, en la literatura comercial aparecida en revistas médicas de la Unión Norteamericana, señala que la loperamida está clasificada dentro del grupo de narcóticos, que puede originar dependencia del tipo de la morfina y que dado que la efectividad y seguridad del compuesto no se ha establecido en niños, se debe evitar su administración en menores de doce años.

Conclusiones

Esta investigación indica que la loperamida causa intoxicación en los niños por un mecanismo semejante al del difenoxilato y como en este caso, se demuestra la utilidad terapéutica de la naloxona. Se hizo patente la mayor sensibilidad de los niños a los efectos tóxicos de la droga, aun cuando esta se hubiera administrado a las dosis recomendadas por los fabricantes. Un peligro más que se debe señalar es

Cuadro 3. Intoxicación por loperamida. Manifestaciones clínicas.

Síntomas	Paciente										Frecuencia %
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Depresión central	X	X	X	X	X	X	X			X	80
Depresión respiratoria	X	X			X		X			X	50
Paro respiratorio		X			X					X	30
Irritabilidad inicial			X	X	X	X		X	X		60
Hiporreactividad					X		X	X	X		40
Cianosis										X	20
Distensión abdominal		X							X		10
Espasticidad		X									10

Cuadro 4. Intoxicación por loperamida. Respuesta al tratamiento antagonista con naloxona

Paciente	Naloxona Dosis/Kg.	No. dosis	Respuesta terapéutica
1.	10 µg	1	Mejoría inmediata de la depresión central y respiratoria.
2.	10 µg	2	Mejoró la depresión central y respiratoria.
3.	10 µg	2	Mejoró la depresión central.
5.	10 µg	2	Mejoró la depresión central y respiratoria.
7.	10 µg	2	Mejoró la depresión central y respiratoria.
10.	10 µg	3	Mejoró la depresión central y respiratoria después de la tercera dosis.

que al igual que el difenoxilato, al disminuir la motilidad intestinal, causa retención de líquidos en la luz intestinal, lo que favorece la multiplicación bacteriana y la posibilidad de daño local por penetración de gérmenes en la mucosa intestinal.¹⁵ Por todo lo anteriormente señalado, se concluye que se debe proscribir el uso de la loperamida en pediatría.

REFERENCIAS

- Mainguet, P. y Fiasse, P.: *Double-blind placebo controlled study of loperamide (Imodium) in chronic diarrhoea caused by ileocolic disease or resection.* Gastroenterology 70: 1026, 1976.
- Van Neuten, J. M.; Janssen, P. A. J. y Fontaine, J.: *Loperamide (R 18553), a novel type of antidiarrheal agent. III. In vitro studies on the peristaltic reflex and other experiments on isolated tissues.* Arzneim. Forsch. 24: 1641, 1974.
- Schuermans, V.; Van Lommel, R.; Dom, J. y Brugmans, J.: *Loperamide (R 18553), a novel type of antidiarrheal agent. VI. Clinical pharmacology. Placebo-controlled comparison of the constipating activity and safety of loperamide, diphenoxylate and codeine in normal volunteers.* Arzneim. Forsch. 24: 1653, 1974.
- Amery, W.; Duyck, F.; Polak, J. y Van den Bouwhuyzen E.: *A multicentre double-blind study in acute diarrhoea comparing loperamide (R 18553) with two common antidiarrhoeal agents and placebo.* Curr. Therap. Res. 17: 263, 1975.
- Cornett, J. W.; Aspelng, R. L. y Mallegol, D.: *A doubleblind comparative evaluation of loperamide versus diphenoxylate with atropine in acute diarrhoea.* Curr. Therap. Res. 21: 629, 1977.
- Tytgat, G. N.; Meuwissen, S. G. M. y Huibregtse, K.: *Loperamide in the symptomatic control of chronic diarrhoea.* Gastroenterology 70: 1026, 1976.
- Pelemans, W. y Vantrappen, G.: *A double blind comparison of loperamide with diphenoxylate in the symptomatic treatment of chronic diarrhoea.* Gastroenterology 70: 1030, 1976.
- Tytgat, G. N.; Huibregtse, K. y Meuwissen, G. M.: *Loperamide in chronic diarrhoea and after ileostomy. A placebo controlled double-blind cross-over-study.* Arch. Chir. Neerland 28: 13, 1976.
- Brasil, R. M.; Schettino, A., C. E.; Tschoppe, A. V. L. y Silva, G. I.: *Use of loperamide in children with acute and chronic diarrhoea.* A. Fol. Méd. 68: 259, 1974.
- Dubru, J. M. y Lambrechts, A.: *Le R 18553 dans le traitement des diarrhéés aiguës du jeune enfant.* Rev. Méd. Liège 29: 579, 1974.
- Abuassi, W. L.; Filho, P. J. de C. y Jacob, N. de N.: *The use of a drug controlling intestinal motility in a sequential scheme for the treatment of diarrhoea.* A. Fól. Méd. 65: 1121, 1972.
- Brown, J. W.: *Toxic megacolon associated with loperamide therapy.* J.A.M.A. 241: 501, 1979.
- Jiménez, R. E.; Garza, V. G.; Porcayo, V. F. y Serafin, F.: *Análisis de cincuenta casos de intoxicación por lomotil en niños.* Bol. Méd. Hosp. infant. (Méx.) 34: 519, 1977.
- Rumack, B. H. y Temple, A. R.: *Lomotil poisoning.* Pediatrics 53: 495, 1974.
- Dupont, H. L. y Hornick, R.: *Clinical approach to infectious diarrheas.* Medicine 52: 265, 1973.