



**EVALUACION DE LA TOXICIDAD Y EFICACIA DE LA  
LOPERAMIDA COMO ANTIDIARREICO EN  
LECHONES EN COMBINACION CON UN  
QUIMIOTERAPEUTICO.**

---

---

Tesis presentada para la obtención  
del título de  
**MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA**  
ante la División de Estudios Profesionales  
de la  
Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia  
de la  
Universidad Nacional Autónoma de México  
por



**JORGE ENRIQUE PEREZ RODRIGUEZ**

Asesores: M.V.Z. Héctor Sumano López  
M.V.Z. José Antonio Marín Heredia

México, D. F.

1992





## **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 está 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.

**EVALUACION DE LA TOXICIDAD Y EFICACIA DE LA LOPERAMIDA COMO  
ANTIDIARREICO EN LECHONES EN COMBINACION CON UN  
QUIMIOTERAPEUTICO.**

**Tesis presentada para la obtención  
del título de  
Médico Veterinario Zootecnista  
ante la división de Estudios Profesionales  
de la  
Facultad de Medicina Veterinaria Y zootecnia  
de la  
Universidad Nacional Autonoma de México**

**Por**

**JORGE ENRIQUE PEREZ RODRIGUEZ**

**ASESORES: M.V.Z. Héctor Sumano López  
M.V.Z. José Antonio Marín Heredia**

**México, D.F.**

**1992**

## CONTENIDO

	<u>Página</u>
RESUMEN	1
INTRODUCCION	3
MATERIAL Y METODOS	10
RESULTADOS	13
DISCUSION	24
LITERATURA CITADA	28

## RESUMEN

PÉREZ RODRIGUEZ JORGE ENRIQUE. Evaluación de la toxicidad y eficacia de la loperamida como antidiarreico en lechones en combinación con un quimioterapéutico. (bajo la dirección de: Héctor Sumano López y José Antonio Marín Heredia).

Dados los posibles efectos tóxicos y terapéuticos de la loperamida para lechones con diarrea, se evaluó en el presente estudio la toxicidad y la eficacia de 3 dosis de loperamida mezclada con un antibacteriano y que en esta ocasión fue la furazolidona. Se formaron 4 grupos (A, B, C y D), con 20 lechones en cada grupo. Estos animales presentaron un cuadro clínico de colibacilosis y se confirmó con un examen bacteriológico. A los lechones del grupo A, se les administró una dosis vía oral y cada 24 horas de 0.4 mg/kg de loperamida más 100 mg de furazolidona por lechón; en donde se observaron ligeros efectos de toxicidad y la diarrea cedió al tercer día del tratamiento. Los lechones del grupo B, recibieron una dosis vía oral y cada 24 horas de 1.6 mg/kg de loperamida más 100 mg de furazolidona por lechón; en donde se observaron ligeros efectos de toxicidad y la diarrea cedió al segundo día del tratamiento. Los lechones del grupo C, que recibieron una dosis vía oral y cada 24 horas de 7.5 mg/kg de loperamida más 100 mg de furazolidona por lechón. En este

grupo se observaron serios efectos de toxicidad y no se observó efecto antidiarreico. Los lechones del grupo D o testigo, que recibieron únicamente 100 mg de furazolidona por lechón, no presentaron efectos tóxicos la diarrea cedió al quinto día del tratamiento.

## INTRODUCCION

La diarrea es uno de los problemas de salud a los que tradicionalmente se han enfrentado los Médicos Veterinarios encargados de las explotaciones porcinas (5, 15). Este síndrome destaca por ser uno de los de mayor incidencia, no obstante, aún no se comprende con exactitud su fisiopatología. A éste respecto baste mencionar que hay un concepto erróneo de fondo, ya que se creía era provocada por una hipermotilidad intestinal (5, 15, 31); empero estudios recientes han demostrado que es todo lo contrario es y se debe a una hipomotilidad intestinal (1, 2, 4, 30, 31).

Con respecto a la fisiopatología de la diarrea ésta se encuentra determinada por varios factores en los que se destaca las enterotoxinas bacterianas y la inflamación que provocan o bien por la destrucción de las vellosidades intestinales causada por diversos virus dando como consecuencia, una disminución en la absorción, y un aumento de las secreciones. por lo que hay acumulación de sustratos, lo que ocasiona una diarrea osmótica (5, 12, 23, 24). En éstas etiologías (Coronavirus, Rotavirus, E. coli, Salmonella cholerae suis) hay hipersecreción del epitelio intestinal y una mala absorción de fluidos. Además de que las enterotoxinas inducen una hipersecreción mediante irritación y efectos específicos sobre la adenilciclasa (12, 23, 33), y otros mediadores de la inflamación como la bradicinina y las

prostaglandinas. Las diarreas mecánicas o hiperosmóticas casi siempre están relacionadas con cambios en la dieta (5), esto se debe a que las enzimas digestivas de los animales no están capacitadas para desdoblar algunos nutrientes que no son comunes en la dieta normal de los animales.

Para el tratamiento de las diarreas en los lechones se han utilizado diversos fármacos y productos entre ellos cabe mencionar: a los antimicrobianos, antiespasmódicos, reguladores de la motilidad, antitoxinas, protectores de mucosa, antiinflamatorios no esteroideos, fórmulas a base de hierbas, homeopatía, acupuntura, sueros electrolíticos y otros (12, 16, 23, 31, 32).

En lo que respecta a los fármacos que afectan la motilidad intestinal es obvio, por lo anteriormente expuesto, que la atropina, belladona, butilhioscina y otros parasimpaticomiméticos son medicamentos que disminuyen el proceso diarreico a través de una reducción de la hipersecreción intestinal y no por una disminución de la motilidad intestinal.

Por otro lado, desde hace mucho tiempo se ha utilizado la tintura de opio y derivados de la misma como antidiarreicos (12, 23, 30), el caso típico es el efecto constipador que se observa en individuos adictos a agentes morfínomiméticos, los cuales sufren estreñimiento severo (4, 12, 23) con éstas observaciones se hicieron ensayos preliminares del uso de derivados morfínomiméticos con acción intestinal para lograr efectos antidiarreicos, siendo

los productos más promisorios el difenoxilato y la loperamida ya que aumentan los movimientos de segmentación (4, 29, 31) y disminuyen la propulsión distal de las heces (4, 18).

En múltiples ensayos se ha visto que la loperamida ha dado buenos resultados para abatir la diarrea en forma general principalmente en humanos (9, 12, 23, 27), aunque ya se han detectado efectos adversos aislados (6, 8, 25).

Por su lado en veterinaria se han hecho algunos intentos de introducir la loperamida como producto antidiarreico, sin embargo, no se cuenta aún con suficientes ensayos formales que sustenten su supuesta eficacia como antidiarreico\*. En este sentido vale la pena mencionar los recientes ensayos (22) en los que se demostró que la mezcla de furazolidona más loperamida aumentaba la eficacia antidiarreica al primer tratamiento en comparación a la furazolidona sola. Sin embargo, no se tienen datos referentes a la toxicidad de éste producto ni la dosificación adecuada. En seres humanos principalmente en pacientes pediátricos, se ha informado de numerosos efectos colaterales de la loperamida como son: alteraciones nerviosas (34), ílio paralítico (26), megacolon (6), enterocolitis necrosante (8) y otras alteraciones a nivel intestinal. Sin embargo, en medicina veterinaria no se cuentan con datos de toxicidad de este producto. Vale la pena mencionar que la extrapolación de datos de una especie a otra es poco afortunada en muchas ocasiones por ejemplo : el acetaminofeno que es poco tóxico

\* Estudio retrospectivo CICH

en el humano (23), en perros y gatos produce necrosis hepática en las primeras dosificaciones; el cloranfenicol puede inducir anemia dependiente de la dosis en humanos (4, 12, 22, 32); sin embargo, no se tiene este efecto tóxico en veterinaria (32).

La loperamida es un derivado opiáceo sintético desarrollado especialmente para su uso en el control de la diarrea. Se absorbe pobremente en el tracto gastrointestinal y solamente un 10 % se recupera en la orina y el 40 % en las heces sin haber sido biotransformado, su vida media biológica es de 11 horas con un rango de 8-14 horas (12, 23, 30).

Su mecanismo de acción se basa en el efecto que todos los opiáceos tienen sobre la musculatura lisa. Inhibe la actividad propulsora de las contracciones intestinales predominantemente en el yeyuno en donde el intercambio de agua es el más acentuado (18). Es posible que tenga otros efectos en el tracto gastrointestinal mediante la inhibición del efecto de las prostaglandinas sobre la motilidad intestinal y quizá a través del efecto antagonista del calcio (19, 26). Existen datos contradictorios acerca de su eficacia para ayudar al alivio de la diarrea (3, 27, 29). Aparentemente, sus efectos son dependientes de la dosis y a menudo no se le detectan cuando las dosis están en los rangos terapéuticos o subterapéuticos. En la actualidad ya no se le utiliza como antidiarreico en el ser humano, particularmente en medicina pediátrica, en función de sus efectos colaterales (13, 25). Sin embargo, estudios controlados sugieren que la

loperamida puede acortar la duración de la diarrea en humanos (9, 20) y quizá también en animales (22). En función de que los efectos de la loperamida en el tratamiento de las diarreas en cerdos resultaron alentadores, conviene realizar un estudio en donde se evalúen diferentes dosis ya que en el estudio inicial (22) se tomó una dosis empírica de aproximadamente 400% superior a la utilizada con base en el ser humano (0.4 mg/kg contra 1.6 mg/lechón) (12). Dado que se ha recomendado el uso de la loperamida en el tratamiento de la diarrea resulta conveniente llevar a cabo un estudio de la toxicidad y eficacia de la misma a diversas dosis, no obstante, se postula que se debe utilizar en combinación con un antibacteriano, siempre y cuando la etiología de la diarrea sea bacteriana.

En el presente estudio se contempló la utilización de la furazolidona ya que es un quimioterapéutico de amplio espectro y está recomendado en el tratamiento contra colibacilosis y salmonelosis (10); además de que, al menos en teoría es el quimioterapéutico que menos resistencia bacteriana induce (18). Cabe mencionar también que no provoca resistencia cruzada con los antibióticos o sulfamidas (21).

La furazolidona es un polvo cristalino amarillento, inodoro e inicialmente insípido pero en seguida puede tener un sabor amargo, es insoluble en agua, alcohol y solventes orgánicos, por lo tanto es pobremente absorbido en el tracto gastrointestinal (21) y se elimina por las heces y el poco

que es absorbido se excreta por la orina que es menos del 1%, la que puede tomar un tinte pardo (11, 12).

Su mecanismo de acción no está del todo esclarecido pero se postula que actúa inhibiendo el metabolismo enzimático de los carbohidratos en la célula bacteriana y a su vez tiene la capacidad de alterar la pared bacteriana (14). Su toxicidad es baja o nula debido a que es pobremente absorbido (17).

**HIPOTESIS .**

La loperamida a diversas dosis y combinada con un quimioterapeutico no induce efectos colaterales indeseables y resulta más eficaz el quimioterapeutico solo en el tratamiento de las diarreas de origen bacteriano en lechones

**OBJETIVOS .**

- 1.- Evaluar cuál es la dosis tóxica de la loperamida en lechones y registrar los efectos colaterales de la misma.
- 2.- Evaluar cuál es la dosis atóxica de la loperamida en lechones.
- 3.- Evaluar si la combinación de la loperamida con un quimioterapeutico es más eficaz que el mismo quimioterapeutico solo en el tratamiento de las diarreas de origen bacteriano en lechones.

**MATERIAL Y METODOS .**

El trabajo se realizó en una granja comercial de ciclo completo ubicada en el estado de Guanajuato (carretera Irapuato-Abasolo km 18).

Se utilizaron un total de 80 lechones y se dividieron en 4 grupos de 20 animales en cada uno de ellos, con un peso que fluctuó entre 1 y 8 kilogramos de peso y una edad que va de los 3 a 25 días.

Los criterios de inclusión de los animales fueron los siguientes:

A) Animales que presentaron una diarrea con características clínicas de colibacilosis (15, 28) y se constató mediante un estudio bacteriológico de estomago y duodeno, el cual se realizó en el laboratorio de sanidad animal de Irapuato, Guanajuato. Para la toma de muestras se sacrificó al 10 % de la población antes de ser tratada, se anudaron estomago y duodeno y se mandaron en bolsas de polietileno estériles, para ser transportadas en refrigeración hasta el laboratorio donde fueron trabajadas.

B) Animales que presenten heces fluidas y continuas.

C) Animales que presenten la zona perineal sucia.

D) Animales que no hayan sido tratados con otros medicamentos.

E) Animales que no presenten otras patologías agregadas como : onfalitis, neumonías, etc.

Para la detección de efectos colaterales se realizaron observaciones continuas de animales medicados conforme a los siguientes esquemas :

Todos los tratamientos fueron vía oral, cada 24 hrs y durante 3 días o los días que duraron los signos de la diarrea; además recibieron una dosis adicional de 100 mg de furazolidona los lechones de todos los grupos.

Grupo A recibieron una dosis de 0.4 mg/kg de Ioperasida<sup>®</sup>. (dosis terapéutica en humanos) (12).

Grupo B ,que recibieron una dosis de 1.6 mg/kg de Ioperasida (22).

Grupo C ,que recibieron una dosis de 7.5 mg/kg de Ioperasida (considerada como DL50 en humanos) (4).

Grupo D o testigo, recibieron unicamente 100 mg de furazolidona por lechón.

Se registraran como efectos colaterales alteraciones nerviosas (somanolencia, letargia, incoordinación, convulsiones), digestivas (vomito, distensión abdominal, aumento en la fluidez y frecuencia de las deposiciones), respiratorias (disnea, depresión respiratoria) o muerte. Los signos fueron calificados por tres observadores independientes.

Se practico la prueba de probabilidad exacta de Fisher para la frecuencia de efectos colaterales entre los diferentes

---

\*\* Lab. Columbia S.A. de C.V.

tratamientos. Así mismo se realizó la prueba de  $\chi^2$  cuadrada para obtener la frecuencia de la desaparición de la diarrea en los diferentes tratamientos.

**RESULTADOS.**

Los datos que se obtuvieron en las pruebas efectuadas en los cuatro grupos (A, B, C y D) se muestran en los cuadros 1, 2, 3, y 4 en donde se puede observar con claridad a que concentración resulto ser más tóxica la mezcla loperamida-furazolidona y a que concentración atóxica. En la figura 1 se esquematiza la eficacia de la mezcla loperamida-furazolidona a diversas dosis en comparación con el grupo testigo.

Grupo A, este recibió una dosis vía oral y cada 24 horas de 0.4 mg/kg de loperamida más 100 mg de furazolidona por lechón. A esta dosis se necesitó medicar a los lechones durante 3 días para que los signos de la diarrea desaparecieran. Los efectos de toxicidad fueron ligeros y pasajeros presentándose solo en el 30 % de la población tratada, estos efectos duraron unos minutos y se manifestaron con vómito. La medicación se realizó a los pocos minutos de que terminaron de ser amamantados. Este efecto tóxico no se volvió a presentar en las medicaciones posteriores ya que está se realizó media hora después de que acabaron de ser amamantados.

Grupo B, que recibió una dosis de vía oral y cada 24 horas de 1.6 mg/kg de loperamida más 100 mg de furazolidona por lechón. A esta dosis se medicó durante 2 días que fueron suficientes para que desaparecieran los signos de la diarrea. Los efectos de toxicidad se presentaron en el 20 % de la población tratada, manifestándose con vómito, la medicación

se realizó a los pocos minutos de que los lechones terminaron de ser amamantados. Cabe mencionar que este efecto no se presentó al día siguiente de la medicación ya que está se realizó media hora después de que terminaron de ser amamantados.

Grupo C, que recibieron una dosis vía oral y cada 24 hora de 7.5 mg/kg de furazolidona por lechón en este grupo el tratamiento solo se administro durante 3 días debido a que la diarrea no cedia ya que los efectos de toxicidad se presentaron en un 100 % de los animales tratados. estos efectos de toxicidad se presentaron a los 15 minutos posteriores a su medicación, manifestandose de la siguiente forma: vomitos, somnolencia, dificultad para desplazarse, disnea y tos. estos signos se mantuvieron durante los días que duro el tratamiento y hasta 72 horas después del último tratamiento.

Grupo D o testigo, que recibio unicamente 100 mg de furazolidona por lechón via oral y cada 24 horas Este grupo requirio de 5 días de tratamiento para que los signos de la diarrea desaparecieran. En este grupo no se observo ningun signo de toxicidad.

En la figura 2 se observa con claridad los efectos de toxicidad de la mezcla loperamida-furazolidona a diversas dosis.

El análisis estadístico que se consideró más pertinente para el ensayo clínico realizado fue Xi Cuadrada y la prueba de probabilidad exacta de fisher, cuyos resultados se

muestran en los cuadros 5 y 6. Por referencia a ellos se puede apreciar que existen diferencias entre los 3 tratamientos y el grupo testigo siendo el grupo B el de mayor eficacia.

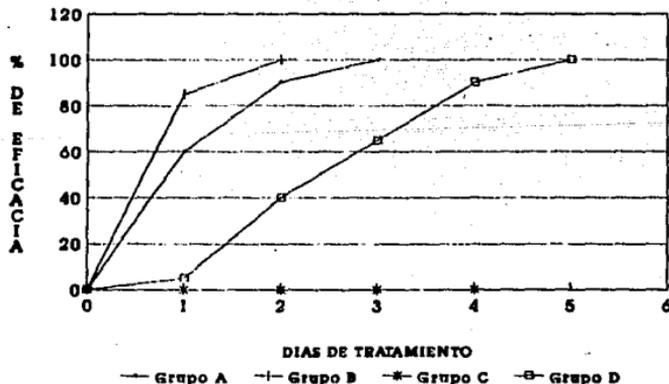
Figura 1 Grafica porcentual que demuestra la eficacia de la mezcla loperamida-furazolidona a 3 diferentes dosis frente al grupo testigo

Grupo A — Dosis 0.4 mg/kg de loperamida más 100 mg de furazolidona por lechón.

Grupo B —|— Dosis 1.6 mg/kg de loperamida más 100 mg de furazolidona por lechón.

Grupo C - - - - Dosis 7,5 mg/kg de loperamida más 100 mg de furazolidona por lechón.

Grupo D  (testigo) Dosis 100 mg de furazolidona por lechón.



Cuadro 1 Datos obtenidos en el grupo A que recibieron una dosis de 0.4 mg/kg de loperamida mas 100 mg de furazolidona por lechón.

Peso Kg	Días de edad	Días de tratamiento			
		1	2	3	4.
4.0	20	x	-	-	-
4.0	20	x	-	-	-
3.0	20	x	-	-	-
6.0	20	x	-	-	-
3.0	20	x	-	-	-
3.5	20	x	x	-	-
5.0	20	x	-	-	-
4.0	20	x	-	-	-
3.5	20	x	-	-	-
3.5	20	x	-	-	-
3.5	20	x	x	x	-
4.5	20	x	x	x	-
6.0	20	x	x	-	-
5.0	20	x	-	-	-
5.0	20	x	-	-	-
6.0	20	x	-	-	-
6.0	20	x	-	-	-
6.0	20	x	-	-	-
6.0	20	x	x	-	-
4.0	20	x	x	-	-
<b>Total de lechones enfermos</b>		<b>20</b>	<b>6</b>	<b>2</b>	<b>0</b>
Lechones enfermos	x				
Lechones sanos	-				

Cuadro 2 Datos obtenidos en el grupo B que recibieron una dosis de 1.6 mg/kg de loperamida mas 100 mg de furazolidonapor lechón.

Peso Kg	Días de edad	Días de tratamiento		
		1	2	3
5.0	22	x	-	-
4.0	22	x	-	-
5.0	22	x	-	-
3.0	22	x	x	-
4.5	22	x	-	-
5.0	22	x	-	-
5.0	22	x	-	-
5.0	22	x	-	-
4.0	22	x	-	-
6.0	22	x	-	-
5.0	22	x	-	-
5.0	22	x	-	-
6.0	22	x	x	-
3.0	22	x	-	-
5.0	22	x	-	-
5.0	22	x	-	-
5.0	22	x	-	-
6.0	22	x	-	-
5.0	22	x	-	-
4.0	22	x	x	-
<b>Total de lechones enfermos</b>		<b>20</b>	<b>3</b>	<b>0</b>
<b>Lechones enfermos</b>		<b>x</b>		
<b>Lechones sanos</b>		<b>-</b>		

Cuadro 3 Datos obtenidos en el grupo C que recibieron una dosis de 7.5 mg/kg de Ioperamida mas 100 mg de furazolidona por lechón.

Peso Kg	Días de edad	Días de tratamiento		
		1	2	3
4.3	12	x	x	x
4.5	12	x	x	x
4.5	12	x	x	x
4.5	12	x	x	x
4.5	12	x	x	x
4.2	12	x	x	x
4.3	20	x	x	x
3.0	20	x	x	x
3.0	20	x	x	x
3.0	20	x	x	x
4.5	20	x	x	x
4.5	20	x	x	x
4.0	20	x	x	x
5.0	20	x	x	x
3.3	20	x	x	x
4.3	20	x	x	x
4.5	20	x	x	x
4.5	20	x	x	x
5.0	20	x	x	x
5.0	20	x	x	x
total de lechones enfermos		20	20	20
Lechones enfermos		x		
Lechones sanos		-		

Cuadro 4 Datos obtenidos en el grupo D que recibieron una dosis de 100 mg de furazolidona por lechón grupo testigo.

Peso Kg	Días de edad	Días de tratamiento					
		1	2	3	4	5	6
3.0	21	x	x	x	-	-	-
2.5	21	x	x	x	-	-	-
4.5	21	x	x	-	-	-	-
2.0	21	x	x	x	-	-	-
2.0	21	x	x	x	-	-	-
3.0	21	x	x	x	-	-	-
4.0	13	x	-	-	-	-	-
4.0	13	x	x	x	x	x	-
3.0	13	x	x	x	-	-	-
3.5	13	x	x	x	-	-	-
3.0	13	x	x	x	x	-	-
4.0	13	x	x	x	x	-	-
3.0	13	x	x	x	x	-	-
4.0	16	x	x	-	-	-	-
4.0	16	x	x	x	-	-	-
2.0	16	x	x	-	-	-	-
2.5	16	x	x	x	x	x	-
3.0	16	x	x	x	x	-	-
3.0	16	x	x	x	x	-	-
3.0	16	x	x	x	x	-	-
Total de lechones enfermos		20	19	16	8	2	0
Lechones enfermos		x					
Lechones sanos		-					

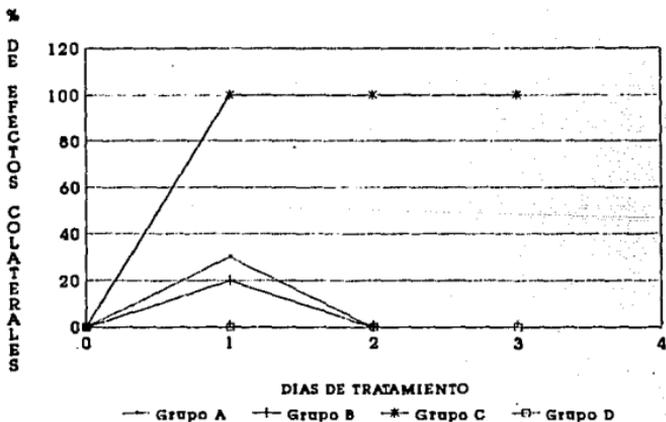
Figura 2 Grafica porcentual que demuestra los efectos colaterales inducidos por la mezcla de la loperamida-furazolidona a 3 diferentes dosis frente al grupo testigo

Grupo A — Dosis 0.4 mg/kg de loperamida más 100 mg de furazolidona por lechón.

Grupo B —+ Dosis 1.6 mg/kg de loperamida más 100 mg de furazolidona por lechón.

Grupo C -\*- Dosis 7.5 mg/kg de loperamida más 100 mg de furazolidona por lechón.

Grupo D □ (testigo) Dosis 100 mg de furazolidona por lechón.



**Cuadro 5 Resultados de la prueba de probabilidad exacta de fisher para frecuencia de efectos colaterales entre los diferentes tratamientos**

<b>Contrastes</b>	<b>Probabilidad</b>	<b>Limites de confiabilidad <math>\alpha = 0.05</math></b>
A & B	0.34	
A & C	0.00015*	
A & D	0.1052	
B & C	0.000035*	
B & D	0.2368	
C & D	0.000005*	

**\*Existen diferencias estadísticamente significativas**

**Cuadro 6 Resultados de la prueba de  $\chi^2$  cuadrada para frecuencia de eliminación o desaparición de la diarrea en los diferentes tratamientos**

Contrastes	Probabilida	Limite de confiabilidad
A & B & C & D	< 0.001*	$\alpha = 0.05$
A & B	= 0.001*	
A & C	< 0.00001*	
A & D	< 0.0001*	
B & C	< 0.0000001*	
B & D	< 0.000001*	
C & D	< 0.0001*	

**\* Existen diferencias estadísticamente significativas**

Como es lógico cuando se contrasto el grupo C contra el grupo B se observo una clara diferencia ya que el grupo B tuvo la mayor efectividad y el grupo C la menor.

## DISCUSION

Habitualmente los medicamentos que pretenden entrar al mercado nacional deben ajustarse a diversas pruebas, entre las que destacan las de pureza y bioequivalencias de los genericos utilizados, la inocuidad y la eficacia de las mismas. En este sentido el ensayo que se describe aqui es una prueba clínica con las características de reto de campo a las que debera enfrentarse esta mezcla en la practica cotidiana. A menudo los puristas de la metodología científica consideran que las puebas clínicas no se sujetan al rigor metodológico necesario ya que múltiples variables quedan sin control por ejemplo: la humedad ambiental, clima, grado de hacinamiento, calidad del alimento, instalaciones, la presencia de enfermedades agregadas de forma subclínica, etc. pero evidentemente las condiciones a las que se enfrenta un nuevo farmaco representan un verdadero mosaico de posibilidades y por ello el valor de las pruebas clínicas de campo. La metodología estricta que controla todas las variables descritas unas más ha dado lugar a un dispendio innecesario de recursos; baste mencionar el nombre que se le dio al estudio de la somatotropina bovina como promotor de la producción de leche en instalaciones conocidas como el "Holstein Hilton". Evidentemente los resultados emanados de este estudio no pueden ser extrapolados a la realidad.

Con una perspectiva clínica, se utilizó la loperamida a diversas dosis y combinada con furazolidona como antidiarreico en lechones, por vía oral y cada 24 horas, resultando la dosis atóxica y más efectiva la utilizada en el grupo B que es de 1.6 mg/kg de loperamida más 100 mg de furazolidona por lechón ya que solo se requirió medicar durante 2 días para alcanzar un 100 % de eficacia. con esto se ratifica el estudio realizado por López (22).

Con la dosis empleada en el grupo A, que fue de 0.4 mg/kg de loperamida más 100 mg de furazolidona por lechón, vía oral y cada 24 horas se necesitó medicar a los lechones durante 3 días para alcanzar un 100 % de eficacia, además esta dosis resultó ser atóxica.

La dosis empleada en el grupo C que es de 7,5 mg/kg de loperamida más 100 mg de furazolidona por lechón, vía oral y cada 24 horas no se recomienda para ser utilizada en lechones ya que ocasiona serios efectos colaterales y no tiene efecto antidiarreico. Con esto queda demostrado que el efecto antidiarreico de la loperamida es dependiente de la dosis como lo menciona Kassem (20).

En el grupo D o testigo, que solo recibió una dosis de 100 mg de furazolidona vía oral y cada 24 horas fue necesario medicar durante 5 días para alcanzar un 100 % de eficacia, y no se observó efecto tóxico.

Vale la pena señalar que el estudio pretende evaluar los efectos de la loperamida como coadyuvante en el tratamiento de la diarrea que de manera rutinaria se tratan

con antibacterianos; desde este punto de vista la elección de furazolidona no esta basada en la eficacia de este producto y representa una elección circunstancial.

La diferencia en el numero de dias necesarios para curar representa un día más de no medicación, en terminos de costo del medicamento, del personal y de posible estres que se genera en los animales hace la la inclusión de la loperamida a las fórmulas antidiarreicas con antibacterianos una innovacion potencialmente fructifera para aumentar la eficacia antidiarreica de los antibacterianos de diversa indole.

Por otro lado, cabe señalar que los efectos antidiarreicos de la loperamida y otros compuestos relacionados como el difenoxilato han sido ampliamente justificados y comprobados en el ser humano, pero es innegable que deben utilizarse con mucho cuidado para las patologías de los cerdos u otras especies, ya que es posible que en caso de infecciones como la salmonelosis, shigelosis, colibasilosis, y otras, la disminucion de la velocidad de desplazamiento distal de la heces favorezca la permanencia del contacto entre bacterias y pared intestinal y por lo tanto exacerbe la patología. En otras palabras debe utilizarse junto con un antibacteriano en el caso de que la patología sea de origen bacteriano o sola en aquellas diarreas en que sea diagnosticada una etiología viral.

Con los resultados obtenidos en este ensayo y tomando en cuenta los efectos tóxicos y terapeuticos que se

presentaron en esta especie, vale la pena realizar más ensayos con otras especies para que se establezcan dosis terapéuticas y rangos de inocuidad y de esta forma pueda ser utilizada con seguridad en la práctica cotidiana de la clínica veterinaria.

## LITERATURA CITADA

- 1.- Andreeva, A. T. : Investigation of Some Veterinary Dosage Forms Containing 5-Nitroderivatives (furagin, furazolidona, furaciling) Formatua, Moskva 22:20 (1973).
- 2.- Argenzio, R. A. : Pathophysiology of Neonatal Calf Diarrhea. Vet. Clin. North Am., 1:461-469 (1985).
- 3.- Beubler, E. and Lembeck, F. : Inhibition of Stimulated Fluid Secretion in the Rat Small and Large Intestine by Opiate Agonists. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 306:113 (1979).
- 4.- Bevan, J. A. : Fundamentos de Farmacología. Segunda edición Harla, México, D.F. 1982.
- 5.- Blood, D. C.; Henderson, J. A. y Rodostitis, O. M.: Medicina Veterinaria. Sexta edición. Interamericana, México, D.F. 1988.
- 6.- Brow, J. W.: Toxic Megacolon Associated with Loperamide Therapy. Am. J. Med. Assoc. 241:501 (1979).
- 7.- Bury, F. and Hainaut, H.: A Placebo-Controlled Double - Blind Study with Loperamide Drops in the Treatment of Gastroenteritis in Children. Beerse, Janssen, 1978 (Janssen. Res. Products. Information. Service. No R18553/73).
- 8.- Chow, C. B. : Loperamide Associated Necrotising Enterocolitis. A. Pediatric Soc., 75:134 (1986).

- 9.- Cordier, M. P. : Indication du Loperamide dans les Diarrhoes Aigues du Nourrisson. Ann Pediatría, 34:653 (1978).
- 10.- Fultor, J. F.: The Nitrofurans in Veterinary Medicine. A. Review. J. S. Afr. Vet. Med. Assoc., 55:49-51 (1961).
- 11.- Garrod, L. P.; Lambet, H. P. and D'Graday, F.: Antibiotic and Chemotherapy quinta edición, Churchill Livingstone, London. 1981.
- 12.- Goodman, G.: Bases Farmacológicas de la Terapeutica. Panamericana, México, D.F. 1986.
- 13.- Gussin, R. Z.: Withdrawal of Loperamide Drops. Lancet, 335: 1603 (1990).
- 14.- Guyton, A. : Fisiología humana. Sexta edición Interamericana. México, D.F. 1987.
- 15.- Hall, W. : Review of Colibacillosis in Neonatal Swine. Med. Vet. 84:4 (1989).
- 16.- Hwang, Y. C. and Jenkins, E. M.: Effect of Acupunture on Young Pigs with Induced Enteropathogenic Escherichia coli Diarrhea. Am. J. Vet. Res., 49:9 (1988).
- 17.- Jacks, T. M.: Bacterial Resistance to Nitrofurans. Symposium, Wageningen, The Netherlands. 1974.
- 18.- Kachel, G. : Human Intestinal Motor activity and Transpor: Effects of Synthetic Opiate. Gastr., 90:85 (1986).

- 19.- Karim, S. M. and Adaikan, P. G. : The Effect of Loperamide on Prostaglandin Induced Diarrhoea in Rat and Mand. Prostaglandin., 13:321 (1977).
- 20.- Kassem, A. S.: Loperamide in Acute Childhood Diarrhoea: A Double-blind Controlled Trial. J. Diarrhoeal Diseases Res. 1:10 (1983).
- 21.- Litter, M. : Farmacología Experimental y Clínica. Séptima edición. El Ateneo., Argentina, Buenos Aires. 1986.
- 22.- López, I. A.: Evaluación de la Mezcla Loperamida-Furazolidona para el tratamiento de las diarreas en los Cerdos de 1 a 30 días. Tesis de Licenciatura, Fac. de Med. Vet. y Zoot., Universidad Nacional Autónoma de México, México, D.F. 1971.
- 23.- Meyer, L. J.: Veterinary Pharmacology and Therapeutics Segunda edición. UTHEA. México, D.F. 1982.
- 24.- Mohanty, S. B. y Dutta, S. K.: Virología Veterinaria. Interamericana., México, D.F. 1988.
- 25.- Montoya y Cabrera, M. A. : Intoxicación por loperamida en niños. Gaceta Médica de México., 116:31 (1980).
- 26.- Murtaza, A.: Paralytic Illius, a Serious Complication in Acute Diarrhoeal Disease Among Infants in Developing Contries. A. Pediatric. Scan. 78:701 (1989).
- 27.- Sandhu, B. K. I.: Mechanisms of Action of Loperamide. J. Scan. Gastr. Supp. 84:85 (1983).

- 28.- Sarmiento, J. I. ; Dean, E. A. and Moon, H. W. : Effects of Weaning on Diarrhea Caused By Enterotoxigenic Escherichia coli in Three-week-old pigs. Am. J. Vet. Res., 49:12 (1988).
- 29.- Schiller, L. R.; Santa Ana, C. A.; Norawski, S. A.: Mechanisms of the Antidiarrhoeal Effects of Loperamide. Gastr., 86:1475 (1984).
- 30.- Soeparto, P.: Loperamide For Acute Diarrhoes in Infancy (a Clinical Experience). Pediatric. Indon., 21:115 (1981).
- 31.- Sumano, H. L.: Farmacología Clínica en Bovinos. SUMAT., México, D.F. 1990.
- 32.- Sumano, H. L. y Ocampo, L. C. : Farmacología Veterinaria. McGraw-Hill., México, D.F. 1979.
- 33.- Taylor, D. J.: Enfermedades del cerdo. El manual moderno., México, D.F. 1979.
- 34.- Vesikari, T. and Isolauri, E.: A Comparative Trial of cholestiramine and Loperamide for Acute Diarrhoea in Infants Treated as Outpatients. A. Pediatric. Scan. 74:650 (1985).