



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

Facultad de Medicina Veterinaria
y Zootecnia

**EVALUACION DE LA EFECTIVIDAD, TOLERANCIA Y
SEGURIDAD DE LA COMBINACION FEBANTEL-
METRIFONATO EN PASTA EN EQUINOS.**

T E S I S

Que para obtener el Título de
MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

P r e s e n t a

GERARDO FEDERICO DEL VALLE CARREGHA

Asesores: M.V.Z. Alfonso Arzave Barrera
M.V.Z. Luis Ocampo Camberos
M.V.Z. Ana Auró de Ocampo

México, D. F.

1983



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta 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.

CONTENIDO

I.	RESUMEN	1
II.	INTRODUCCION	3
III.	OBJETIVOS E HIPOTESIS	25
IV.	MATERIAL Y METODOS	27
V.	RESULTADOS	31
VI.	DISCUSION	46
VII.	CONCLUSIONES	52
VIII.	LITERATURA CITADA	54

RESUMEN

En el presente trabajo se utilizaron un total de 20 equinos de raza pura sangre, de ambos sexos, cuyas edades -- fluctuaban entre los 2 y 5 años, con el objeto de evaluar la efectividad, tolerancia y seguridad de la combinación feban - tel - metrifonato en pasta, a dosis de 6 mg/kg y 30 mg/kg de peso corporal respectivamente.

Se evaluó la efectividad con base en la disminución de la cantidad de huevecillos por gramo de heces observada -- antes y después del tratamiento y con respecto al grupo tes - tigo. En los resultados se observó que la cantidad de hueve - cillos por gramo de heces sufrió una disminución estadística - mente significativa ($p < 0.05$) con la administración del fe - bantel - metrifonato para Strongylus spp. y Oxyuris equi. -- A pesar de que se observó una disminución del 100% en el caso de Parascaris equorum, ésta no fue estadísticamente significa - tiva ($p < 0.05$), probablemente debido al número tan pequeño - de animales parasitados.

No se evaluó la efectividad de esta mezcla sobre -- otros parásitos dada la ausencia de los mismos.

Se evaluó la tolerancia y la seguridad de la mezcla con base en la disminución de la actividad de la acetil coli - nesterasa sanguínea, así como por la presencia o no de efec -

tos colaterales. En relación con estos parámetros se observó que la actividad de la enzima disminuyó en forma estadísticamente significativa ($p < 0.05$), aunque dicha disminución no fue lo suficientemente intensa como para que se presentaran efectos colaterales; además se discuten las posibilidades de dichos cambios.

INTRODUCCION

-ANTECEDENTES.

Un total de 494,182 km² del territorio nacional, -- que representan aproximadamente un 25% del total, es de tipo montañoso. Esta situación se complica aún más debido al insuficiente número de vías de comunicación (69,565 km de carretera, 41,947 pavimentadas, 21,079 revestidas y 6,539 de tierra cería), así como el también insuficiente número de medios de transporte, revelando que grandes áreas del territorio nacional permanecen incomunicadas e inaccesibles, en donde los equinos mantienen un papel central como medio de transporte.-- Por otro lado, debido a la falta de tecnificación en el campo, los equinos también representan un papel importante como medio de tracción y carga en el trabajo agrícola (5).

Relacionado con lo anterior, y no obstante la teoría de que la población de ganado equino en aquéllos países -- en donde no se cría para alimento humano tiende a disminuir -- en forma directamente proporcional a la mecanización del campo, en México, aún con la presentación en 1972-1973 de la encefalitis equina venezolana (2), se observó un incremento -- en la población equina en la década de los 70's, como lo muestra el siguiente cuadro:

CUADRO No. 1

INCREMENTO DE LOS EQUINOS EN LA DECADA DE LOS 70's. (2)

ESPECIE	1 9 7 0	1 9 7 5	1 9 7 7
Caballar	5,025.591	4,752.635	6,478.589
Mular	2,602.572	1,301.954	3,238.865
Asnal	3,198.631	2,149.510	3,245.495

Otro factor importante a considerar es el hecho de que desde hace algunos años se ha notado en todo el mundo -- un creciente interés por el caballo, no sólo como animal de trabajo y transporte, cuya importancia en nuestro país ya ha sido mencionada, sino también como animal deportivo y de recreación.

Todo ésto ha llevado a que se supere ampliamente -- la postergación del equino sufrida por la mecanización del -- campo. Sin embargo, con la mayor propagación del equino, tam -- bién sehan propagado sus enfermedades contagiosas, dentro de las cuales las parasitarias mantienen un primer plano, oca -- sionando trastornos que van desde mermas en el rendimiento -- hasta efectos lesivos, tales como gastroenteritis, bronqui -- tis, infartos renales, trombosis, etc., que afectan en mayor o menor grado a los animales (6) .

Faust y Russell informan que la parasitosis producida por helmintos constituye seguramente la afección más frecuente; se calcula que existen en el mundo 2,200 millones de infecciones helmínticas, habiendo regiones donde la helmintiasis constituye el principal problema de salud pública. Dentro de las helmintiasis los nemátodos ocupan un lugar importante⁽²⁵⁾.

El caballo es parasitado por más de 60 especies de nemátodos siendo en su mayoría parásitos adultos del tracto gastrointestinal y que en sus fases larvarias emigran a través del organismo del huésped (grandes Strongylus, St. westeri, ascárides) o maduran en la pared intestinal (oxiuros, pequeños Strongylus)⁽³⁾

Los nemátodos más frecuentes en el caballo así como su período de prepatencia son los siguientes.

PARASITO	PERIODO DE PREPATENCIA
- Grandes estromgílicos	Hasta 11 meses
Se conocen 3 especies: <u>S. vulgaris</u> , <u>S. edentatus</u> , <u>S. equinus</u>	
- Pequeños estromgílicos	8 a 12 semanas
Con 50 especies cuantitativamente dominantes.	

- <u>Oxyuris equi</u>	4 a 5 meses
- <u>Parascaris equorum</u>	44 a 81 días
- <u>Dictyocaulus arnfieldi</u>	32 a 42 días
- <u>Strongyloides westeri</u>	
- <u>Trichostrongylus axei</u>	

Sin embargo, los nemátodos que presentan un periodo de prepatencia sometido a grandes variaciones, requieren de un tratamiento vermífida sistemático.

El daño causado por estos parásitos dentro del hueste va desde catarro intestinal (St. westeri) hasta síndromes respiratorios, intoxicaciones (Parascaris equorum), así como tromboarteritis terminales, aneurismas, embolias, trombosis, cólicos crónicos recurrentes, infartos renales (St. vulgaris) y neumonías (Dictyocaulus arnfieldi). Las larvas del Oxyuris equi también ocasionan daños significativos en las criptas de la mucosa del ciego y colon ventral, y la hembra adulta provoca intranquilidad y prurito al poner los huevos⁽⁶⁾.

Kester observó en 1975 que hasta un 90% de los cólicos eran causados por St. vulgaris⁽³²⁾.

Otros parásitos del habitat gastrointestinal del equino son las larvas de las especies de gastrófilos. Hasta ahora se han descrito aproximadamente 2 docenas de especies de solípedos. Las moscas adultas causan intranquilidad cuando se posan en determinadas partes corporales según la especie,-

para depositar los huevos; pero el verdadero daño es causado por las larvas en el tracto gastrointestinal, dando lugar a eczemas, intoxicaciones por productos catabólicos y erosiones tisulares que se pueden traducir en perforaciones o rupturas gástricas con consecutiva peritonitis y muerte del animal.

Signos comunes de estas parasitosis son alteraciones en la actividad gastrointestinal, anemia y debilidad (4). Los signos generales de endoparasitosis son los siguientes:-- baja del rendimiento, diarrea, anorexia, apatía y emacia --- ción. Principalmente los potros pueden enfermar con peligro de muerte.

MÉTODOS DE CONTROL.

La ya mencionada importancia que representan las-- parasitosis, ha conducido a obtener importantes avances tanto en la profilaxis como en la terapéutica antihelmíntica.-- A continuación se hace mención de las medidas generales de - prevención y control.

Las heces son la principal fuente de infestación-- por endoparásitos, y, con la domesticación, se obliga a los animales a permanecer en contacto estrecho con sus excretas, tanto cuando son estabulados como cuando pastorean en potreros inducidos; en contraste con ésto los animales en estado

salvaje, rara vez comen, beben o duermen en el mismo sitio.-
 Por lo tanto es obvio que las medidas de control deben estar
 encaminadas a separar a los animales de sus propias excre --
 tas. Las medidas de prevención y control recomendadas son --
 las siguientes:

- 1.- Optimizar el nivel sanitario y de nutrición.
- 2.- Rotar los campos de pastoreo de manera que cada potrero --
 permanezca desocupado durante un año o sea pastoreado --
 por otra especie animal.
- 3.- Proveer una superficie mayor por animal.
- 4.- Colocar a los animales jóvenes sobre pasturas limpias e --
 impedir que pastoreen junto con los animales adultos.
- 5.- Almacenar el estiércol en depósitos adecuados al menos --
 durante dos semanas (el calor generado destruye a los --
 parásitos) o dispersarlo sobre campos destinados a la --
 agricultura.
- 6.- Eliminar el estiércol de los potreros en caso de que no --
 se pueda hacer rotación de éstos.
- 7.- No introducir animales infestados a pastar.
- 8.- Tratar a todos los animales infestados y después estable --
 cer un calendario de desparasitación anual (14,16).

El hecho de establecer un calendario anual es im --
 portante debido a que la medicación antihelmíntica adminis --

trada rutinariamente es eficaz principalmente contra los parásitos adultos que viven en la luz o en la mucosa intestinal, pero no contra las larvas que están en migración y llegan posteriormente al intestino, completando el ciclo y reiniciando la puesta de huevos; razón por la cual si se administra la medicación antihelmíntica con intervalos de dos meses a todos los caballos, disminuirá gradualmente la tasa de contaminación ambiental y la posibilidad de una infestación grave de los potros susceptibles, a la vez que se evita el tener que hacer exámenes coproparasitoscópicos. Se tiene la desventaja de fomentar la selección de estirpes de parásitos resistentes a los fármacos, por lo que éstos deben rotarse en el calendario.

En 1966 J.H. Drudge y E.T. Lynos (Univ. de Kentucky), señalan que un programa para el control de parásitos debe ser prolongado para obtener los resultados deseados (11)

Cualquiera que sea el programa de control, el objetivo consiste en la disminución en la cantidad de huevos por gramo de heces (pgh), tendiendo a alcanzar niveles de 0 huevos p g h, ya que si un animal elimina sólo 5 huevos p g h, promediando 20 kg, de estiércol al día, contribuirá con 100,000 huevos diariamente. Por esto se recomien-

da hacer exámenes coproparasitológicos en todos los animales por lo menos 2 veces al año, preferentemente en primavera y a mediados de verano para determinar si las medidas de control están siendo eficaces (17).

Los avances obtenidos en la terapéutica antihelmíntica han sido fruto de investigaciones en las que se han desarrollado drogas de gran efectividad contra los parásitos y de alta seguridad, quedando relegadas drogas del tipo del tetracloruro de carbono, sulfuro de carbono, tetracloroetileno y otras que fueron empleadas en las primeras décadas del presente siglo pero que representaban un peligro al paciente debido a sus efectos colaterales.

Por otra parte, debido a la situación de la población equina en México, que a nivel de campo es totalmente rústica y por lo tanto se carece de programas de prevención y control de parásitos, y que representa la mayor parte de la población equina del país, se ha despertado interés en desarrollar un producto que sea efectivo contra los principales parásitos del equino, y a la vez de fácil y óptima administración, ya que para aplicar sonda naso-esofágica se requiere personal especializado, y se ha visto que los antihelmínticos dados en el alimento no se aprovechan óptimamente. Por este motivo se ha desarrollado un producto en pasta, de fácil apli

cación como se verá más adelante, y que reúne a dos sustancias que además de poseer un amplio margen de seguridad, actúan contra estados larvarios y se complementan entre sí en su actividad antihelmíntica: El febantel y el metrifonato.*

El siguiente cuadro muestra la efectividad de éstos contra los principales parásitos del equino, y como se complementan entre sí:

CUADRO No. 2

EFFECTIVIDAD DEL FEBANTEL Y METRIFONATO CONTRA LOS PRINCIPALES PARASITOS DEL EQUINO

	<u>Parascaris</u>		<u>Oxyuris</u>		<u>g. Strong.</u>		<u>p. Strong.</u>		<u>Gastrophilus</u>
	L	A	L	A	L	A	L	A	LI, LII y LIII
Febantel	100%	100%	100%	100%	N.I.	100%	N.I.	100%	0.3%
Metrifonato	100%	100%	11-20%	100%	N.I.	100%	N.I.	N.I.	100%

L= larva

A= adulto

N.I.= no investigado

* Bayverm - plus, Laboratorios Bayer de México, S.A.

DESCRIPCION DE LAS SUBSTANCIAS ACTIVAS

Nombre genérico:

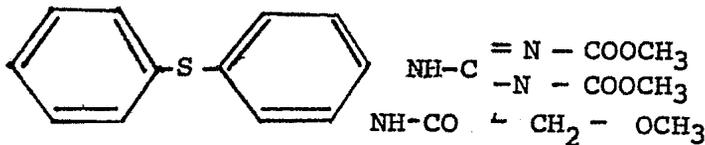
a) Febantel

b) Metrifonato

Propiedades químicas:

a) Es un antihelmíntico derivado de la granidina.

Fórmula estructural:



Fórmula aditiva: C₂₀ H₂₂ N₄ O₆ S

Peso molecular: 446.5

Denominación química: N - 2 - (2,3-bis-(metoxi-carbonil)-guanidino)-5-(feniltio)-fenil-2-metoxi-acetamida.

Denominación breve propuesta: febantel.

Nombre comercial: Bayverm.

Propiedades: La sustancia activa es incolora, finamente pulverulenta. Es soluble en acetona, cloroformo, tetrahidrofurano, y metilen cloruro; difícilmente soluble en etanol e isopropa -

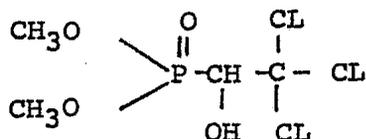
nol; prácticamente insoluble en agua, éter, ben
ceno y metanol.

Intervalo de fusión: 125.3 a 128.7 C

Es estable al calor y no higroscópica.

b) Es un ester del ácido fosfórico.

Fórmula estructural:



Fórmula aditiva: $\text{C}_4 \text{H}_8 \text{CL}_3 \text{O}_4 \text{P}$

Peso molecular: 257.5

Denominación química: 0,0-dimetil-(2,2,2 - tricloro-1
-hidroxietil)-fosfonato.

Denominación breve propuesta: metrifonato (OMS)

Otras denominaciones: triclorfon (inst. stand. assoc.)

Nombre comercial: neguvón.

Propiedades: La sustancia activa es blanda, cristali-
na con olor característico. Es soluble en agua, éter,-
fácilmente soluble en cloroformo y muy fácilmente so-
luble en etanol.

Intervalo de fusión 77 a 81 C

es higroscópica

FARMACOCINETICA

a) Febantel:

Absorción: Difiere de una especie a otra. En la oveja la concentración máxima en el suero se aprecia a partir de las 12:00 horas de administrada la substancia activa por vía oral. En el cerdo ésto ocurre después de una hora de administrada, siendo comparativamente alta en esta especie. El bovino supera los valores de concentración máxima obtenidos en el cerdo pero se presenta a partir de 10 horas después de su administración. En el caballo los valores máximos de concentración plasmática se aprecian a partir de las 5 horas de su administración (4).

Otros estudios hechos tras la administración oral de febantel marcado radioactivamente y no marcado en ratas, ovejas, cerdos, bovinos y caballos arrojan los siguientes resultados:

a) La substancia activa es absorbida en intestino casi en su totalidad en la rata; en otras especies en un 40% o más.

b) Los valores pico de las concentraciones plasmáticas se alcanzan en la oveja y el bovino de 10 a 24 horas; en el cerdo de 2 a 4 horas y en el caballo de 5 a 10 horas -- después del tratamiento. La eliminación a partir del suero --

tiene lugar con relativa rapidez: 48 horas después del tratamiento los valores pico en el cerdo y en el caballo son de menos de 0.01 microgramos por mililitro y en el bovino de aproximadamente 0.1 microgramos por mililitro.

c) La sustancia activa no modificada se detecta sólo en heces (en la oveja y el cerdo); siendo ésta probablemente la sustancia no absorbida. La porción de sustancia activa modificada pasa a la sangre y a los órganos sólo en forma de fenbendazol y sus metabolitos.

d) Con base en el límite de seguridad calculado (6 mg de sustancia activa por persona por día), podría ser la concentración de residuo en todos los tejidos de 12 partes por millón. Esta concentración ni siquiera se aproxima en ningún tejido del animal en tratamiento, por lo tanto no es necesario un período de abstinencia después del tratamiento administrado a animales para el abasto (1).

Metabolismo: También es específico de cada especie. La biotransformación se lleva a cabo principalmente en el hígado. En la oveja, los metabolitos se caracterizan por el cierre anular de las cadenas laterales; en cambio, en el cerdo se desdobla también la urea de la molécula, dando lugar al metabolito principal.

Las concentraciones máximas tisulares (siempre sólo-

metabolitos) se determinan en el hígado de cualquier especie, sin embargo, los productos de biotransformación no se acumulan en éste, debido a que presentan una elevada tasa de eliminación, con un tiempo reducido de vida media de los residuos.

Eliminación: En la mayoría de las especies la sustancia activa metabolizada es eliminada en su mayor parte por vía biliar, sin que exista reabsorción entérica de los metabolitos excretados. El 70% de los metabolitos después de la administración de sustancia activa marcada radioactivamente es excretada por vía biliar. En el caballo la eliminación de metabolitos del suero es comparativamente alta.

b) Metrifonato:

Absorción: Poco después de su administración oral, la sustancia activa es absorbida, alcanzando el nivel máximo en suero de 30 a 120 minutos.

Metabolismo: La sustancia activa sufre una rápida biotransformación. El metabolismo puede seguir varias rutas, siendo la catabolización más importante a través del dimetildicloro, vinil, fosfato (DDVF) (29). Productos finales del metabolismo del metrifonato son los ácidos fosfóricos, ácido dimetil, monometil fosfórico, triclorfón desmetilado, respectivamente y tricloroetilglucurónido.

Eliminación: Estudios hechos en bovinos, cerdos, -
ovejas, caballos y animales de laboratorio concluyen que el-
metabolismo y eliminación del metrifonato concuerdan amplia-
mente entre sí. Es similar particularmente en el bovino y en
el equino. Estudios en bovinos indican que a las 12 horas --
de la administración oral de 40 mg/kg de metrifonato marcado
con 32 P, se halla en sangre el 0.03% de actividad. Tras la-
administración I.V. de 20 mg/kg en bovinos, a los 6 a 7 minu-
tos se ha desdoblado la mitad, y una hora después más del --
95% de la substancia activa a metabolitos no tóxicos. En --
equinos un día después del tratamiento con metrifonato en --
pasta las concentraciones residuales de éste fueron en todos
los órganos inferiores a 0.1 ppm.

EFFECTIVIDAD

a) Febantel

Es un antiparasitario de amplio espectro. En dosis
de 5 a 7.5 mg/kg es efectivo contra fases larvarias de Hae -
monchus contartus, Trichiocolumbriformis, Oesophagostomun --
columbianum, Ostertagia circuncinta y Bonustomun trigonoce -
phalum en la oveja.

En el equino, dosis únicas de 5 mg/kg ó 3 diarias-
de un mg/kg eliminan estróngilos adultos sin afectar a las -
formas inmaduras. 10 mg/kg eliminan larvas adultas de Paras-

caris equorum y dosis de 5 mg/kg eliminan a los oxiuros. El Trichostrongylus axei se ve poco afectado con dosis de 20 mg/kg (18). El tratamiento con febantel a dosis de 6 mg/kg no fue efectivo contra 2a. y 3a. fase de Gastrophilus intestinalis y G. nasalis, pero fué efectivo en 100% contra formas maduras e inmaduras de Parascaris equorum y contra grandes estróngilos; y 96% efectivo contra pequeños estróngilos.

b) Metrifonato

Dosis de 30 a 40 mg/kg administrada oralmente ofrece un control de 2a. y 3a. fase de Gastrophilus intestinalis parasitando el estómago, siendo las larvas expulsadas junto con las heces (7).

Las actividades de la pasta de metrifonato contra infestaciones inducidas artificialmente de la. fase de G. intestinalis en la boca de ponys libres de parásitos fue de 100% a dosis de 20 y 40 mg/kg. Sin embargo, la actividad anti helmíntica a dosis de 40 mg/kg aparentemente es limitada, ya que mientras existe una completa remoción de P. equorum y O. equi, ésta fue limitada en S. vulgaris y S. edentatus (10).

A dosis de 20 a 60 mg/kg dada por sonda nasoesofágica, la efectividad contra los 3 estados de G. nasalis fue de 97 a 100% (10).

G.L. Morrow indica que el alto número de larvas ex-

pulsadas por caballos tratados con metrifonato demuestra la excelente actividad larvicida de éste (28).

EFECTOS COLATERALES.

a) Febantel

La sustancia activa absorbida es transformada en fenbendazol, cuyo mecanismo de acción consiste en el bloqueo de la captación de glucosa por los nemátodos, agotando sus reservas e incapacitándolo para la síntesis de ATP. Dosis aún más elevadas no afectan el metabolismo de la glucosa en los mamíferos (1, 25), por lo que es un fármaco con amplio margen de seguridad.

Estudios efectuado en perro y ratón no pudieron determinar la DL_{50} ; incluso dosis de 10,000 mg/kg, no tuvieron efecto letal. La especie más sensible que se ha estudiado es el conejo, siendo la DL_{50} para este de 1,250 mg/kg, dosis que supera en 250 veces la dosis terapéutica para la oveja y el cerdo (5 mg/kg).

El caballo tolera 240 mg/kg sin manifestar efectos secundarios; incluso en potrillos de 20 a 29 días de nacidos.

Toxicidad subcrónica: Dosis de 49 mg/kg diariamente durante 10 días no causaron trastornos excepto diarrea en el 25% de los animales en estudio, que desapareció espontáneamente.

Embriotoxicidad y teratogenicidad: Se señala que -- yeguas preñadas que recibieron 240 mg/kg de febantel no mos -

traron desarrollo anormal del feto ⁽⁴⁾. Dosis de 30 mg/kg administradas 12 veces a intervalos de 14 días a yeguas gestantes no causaron efectos teratógenos ni embriotóxicos de ninguna clase ⁽⁴⁾. Otros estudios señalan que dosis de 12 mg/kg diariamente 40 días antes y 148 días después de la concepción no causaron alteraciones en el desarrollo fetal.

Aparentemente el febantel tampoco afecta a la fertilidad del garañón, ya que a dosis de 30 mg/kg repetida 11 veces a intervalos de 28 días no causaron trastornos en la fertilidad del garañón en estudio. Algunos estudios en carneros demuestran que la dosis aumentada al doble no afecta la calidad del esperma.

b) Metrifonato

Es un inhibidor de la acetil colinesterasa ⁽²⁷⁾, dando lugar en caso de sobredosis a una sobreestimulación del sistema nervioso parasimpático debido a la acumulación de la acetil colina en la terminación nerviosa, provocando un estado de estimulación permanente hasta el agotamiento. Cabe hacer notar que la inhibición de esta enzima ocurre considerablemente antes en el parásito que en los animales de sangre caliente, siendo posible hablar de una "toxicidad selectiva" a dosis terapéutica ⁽⁴⁾.

El cuadro clínico que se presenta en caso de sobre-

dosis es de leve a severo, según el grado de ésta, y consiste en lo siguiente: temblor muscular, salivación, sudoración, diarrea, tenesmo vesical, cólico, intenso aumento de secreción bronquial, broncoespasmo, cianosis, excitación y muerte (4) .

Informes internos de Bayer (3) señalan que la DL_{50} para caballos es de 100 mg/kg. Dosis de 350 a 475 mg/kg (10 y 15 veces respectivamente la dosis terapéutica) administrada a 2 potros de 8 semanas de edad causaron la siguiente secuencia toxicológica: depresión, evacuaciones intestinales, diarrea, severa ataxia, secreciones pulmonares incrementadas, salivación mucosa espesa, fasciculación muscular y recuperación. La química sanguínea y sérica no experimentó ningún cambio significativo a excepción de la acetil colinesterasa (26) .

A dosis moderadas no son de esperarse efectos secundarios. Uno de 50 caballos tratados con 16 mg/lb de metrifonato en pasta tuvo diarrea el día del tratamiento, misma que cedió espontáneamente (19) .

No es posible una intoxicación crónica con el metrifonato, debido al rápido metabolismo de la sustancia activa y a la ausencia de acumulación en el organismo del animal (4) .

No se han reportado efectos teratógenos con el me -

trifonato.

Con respecto a la inhibición de la acetil colinesterasa por el metrifonato se han hecho varios trabajos. Kruckeberg informa que se deben coleccionar varias muestras antes de la exposición al metrifonato, para establecer un valor basal en cada caballo. La toma de muestras pos-exposición se recomienda con los siguientes intervalos, para establecer la curva de depresión y recuperación de la colinesterasa: 0.25, --- 0.5, 1, 2, 4, 8 y 16 horas; después a los 1, 2, 4, 8, 16 y 32 -- días (24).

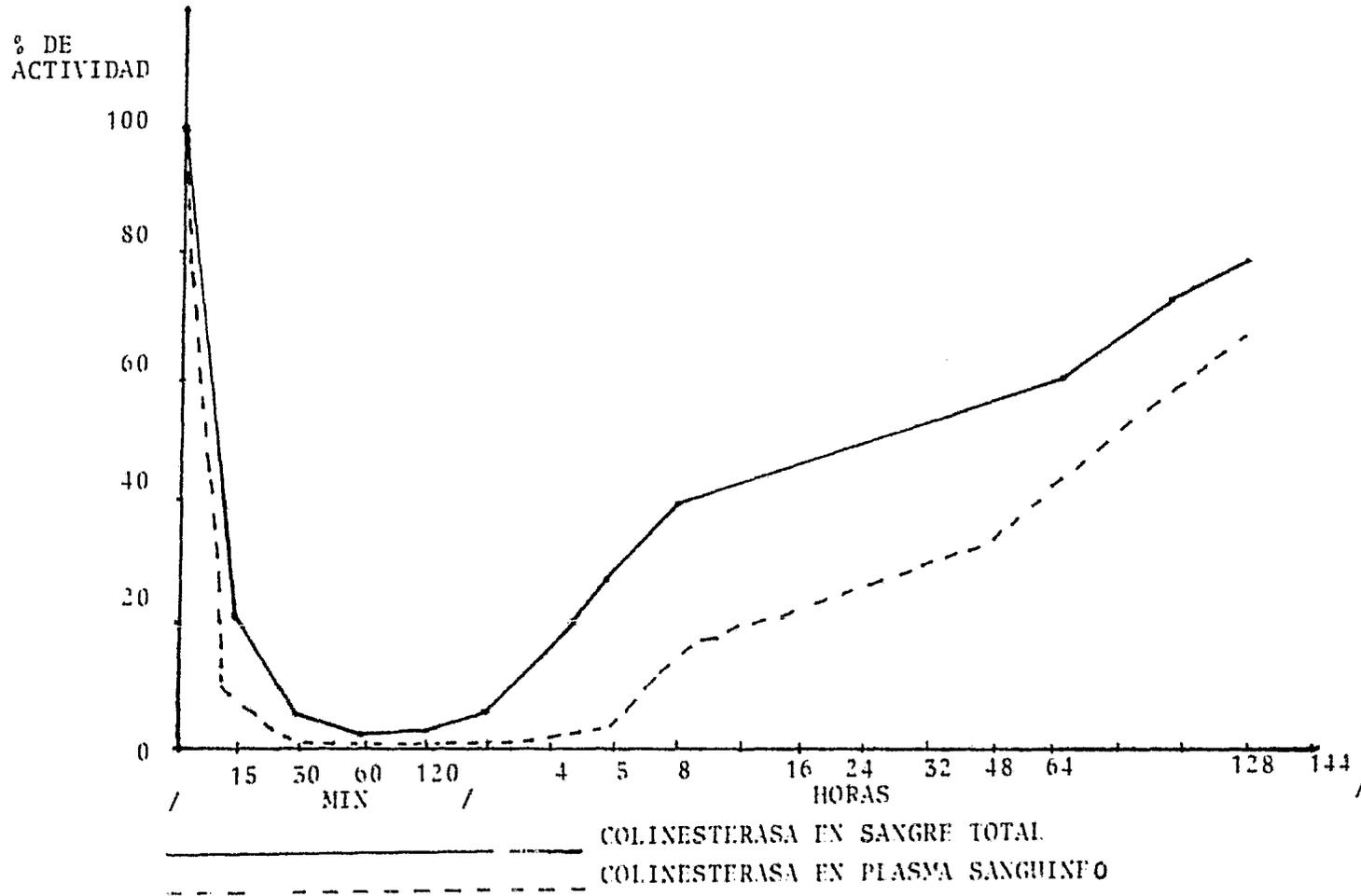
Estudios hechos en equinos señalan que en las primeras 4 horas tras la aplicación del metrifonato se observa un intenso descenso de la acetil colinesterasa sanguínea total, sin apreciarse por lo general síntomas tóxicos. El nivel va en aumento alcanzando a las 144 horas un 70% del valor inicial. A las 8 horas se normaliza el nivel de síntesis enzimática, lo que sugiere que en ese momento ya no existe metrifonato en sangre (4).

La colinesterasa en sangre completa es menos intensamente inhibida que en el plasma, dado a que la enzima se -- fija primeramente a los eritrocitos, a resguardo de la inactivación (3).

La siguiente gráfica es representativa de esto:

GRAFICA No. 1

CURVA DE DEPRESION Y RECUPERACION DE ACETIL COLINESTERASA EN SANGRE Y PLASMA DEL CABALLO (3).



c) Febantel + metrifonato.

El febantel no tiene influencia en la toxicidad del metrifonato, por lo que en caso de presentarse efectos secundarios, que a dosis recomendadas no son de esperarse, se presenta el mismo cuadro de intoxicación por metrifonato sólo -- (8).

Administrado en la mucosa del carrillo puede causar salivación y tumefacción de la mucosa oral, debido probable - mente a la estimulación colinérgica de las glándulas saliva - les por el metrifonato, pero si se administra en la base de -- la lengua estos efectos se pueden evitar. De 190 caballos tra - tados con este producto en Australia sólo 10 mostraron saliva - ción incrementada y uno irritación de la mucosa oral (en to - tal 5.8% de los caballos). Esta irritación cedió dentro de -- las 24 horas (8).

DOSIS Y MODO DE USO

Se introduce el aplicador -dosificador en la boca - del animal a través del espacio diástico dental, y se aplica - la pasta sobre el fondo de la lengua en una cantidad corres - pondiente al peso del animal. El producto tiene alta adheren - cia y viscosidad, y es palatable, por lo que no existe recha - zo. Cada marca del émbolo del aplicador corresponde a la can - tidad suficiente para tratar 50 kg. de peso corporal (equiva -

lente a 6 mg de febantel y 30 mg de metrifonato por cada kg de peso corporal). Cada aplicador tiene producto suficiente para tratar 450 kg de peso corporal.

Se recomienda el empleo de la pasta después del alimento, y evitar el acceso al agua y alimento de 15 a 20 minutos después del tratamiento. Se debe evitar el depósito de la pasta en el interior de los carrillos por las razones ya expuestas (3).

OBJETIVOS:

- Evaluar la efectividad de la combinación febantel-metrifonato en pasta contra los principales nemátodos del equino.
- Conocer los niveles del acetil colinesterasa en sangre antes y después de la administración de la combinación febantel - metrifonato en pasta, a dosis terapéuticas, determinando el grado de depresión y tiempo de recuperación de esta enzima.

HIPOTESIS:

- La combinación febantel - metrifonato en pasta es efectiva contra los principales nemátodos del equino.
- La combinación febantel - metrifonato en pasta no-

deprime en forma significativa los niveles de --
acetil colinesterasa en sangre del equino.

MATERIAL Y METODOS

El presente trabajo se realizó en el hipódromo de las Américas, utilizándose un total de 20 equinos raza pura-- sangre, en igualdad de condiciones de medio ambiente y alimen tación, de edades que fluctuaron entre los 2 y los 5 años, -- de ambos sexos, los cuales fueron agrupados de la siguiente -- manera:

Lote A o tratado: Integrado al azar por 10 equinos-- de ambos sexos y diferentes edades.

Lote B o testigo: Integrado también al azar por 10-- equinos de ambos sexos y diferentes edades.

Antes de iniciar el experimento se tomaron muestras de heces y sangre a todos los animales durante 3 días conse -- cutivos para determinar la presencia de huevecillos de parási tos en heces, así como la relación carga-parásito por gramo -- de heces. También se establecieron los niveles basales de ace til colinesterasa sanguínea de cada animal. Una vez efectuado el muestreo y establecidos estos parámetros se realizó el ex -- perimento de la siguiente forma:

LOTE A: A todos los animales, sin ser dietados un -- día antes, se les administró una pasta a base de Febantel-Mc -- trifonato*, con un aplicador de émbolo sobre la base de la -- lengua a través del espacio diástico dental, tal y como se --

menciono en la introducción; a dosis de 6 mg de Febantel y 30 mg de Metrifonato por cada kg de peso corporal, una sola vez.

LOTE B: A todos los animales se les administró un placebo (agua común y corriente) con un aplicador similar y de la misma forma que se administró el producto al lote A.

Después se procedió a muestrear a todos los animales de la siguiente manera:

Muestreos de heces: Se colectaron muestras de ambos lotes a los 5, 10 y 15 días después de administrado el producto y el placebo.

Muestreos de sangre: Todos los animales de ambos lotes fueron muestreados a las 0.25 hs. y a los 1,2,4,8,16 y 32 días después de administrado el producto y el placebo.

Los métodos empleados para la identificación de parásitos fueron los siguientes:

Flotación (20): Para la identificación de fases reproductivas de Strongylus spp. y Parascaris equorum.

Mac Master (20): Para el conteo de huevecillos por gramo de heces.

Técnica de Graham (30): Para la identificación de fases reproductivas de Oxyuris equi.

El método que se utilizó para medir la actividad de la acetil colinesterasa sanguínea fué el descrito por Henry (22), que se basa en el cambio del pH en la muestra, -----

debido a la producción de ácido acético de la acetil colina-- por la acción de la acetil colinesterasa.

Los datos obtenidos fueron registrados en cuadros-- y gráficas de acuerdo con el siguiente modelo estadístico: -- Los resultados se manejaron mediante el método estadístico -- de análisis de varianza jerárquica con objeto de investigar -- si dichas observaciones se debían al tratamiento o al tiempo-- en que fueron hechos los muestreos. La ecuación lineal co --- rrespondiente fué (23):

$$y_{hi} = u + b_{hi} + t_{hi} + e_{hi}$$

Donde:

y_{hi} = c/uno de nuestros datos u observaciones
(variables dependientes).

u = media general (constante).

b_{hi} = efecto del tiempo (subgrupos).

t_{hi} = efecto del tratamiento (grupos).

e_{hi} = error aleatorio.

Quando se contrastó grupo control y grupo tratado-- se hizo mediante un análisis de varianza de una sola entra -- da, de acuerdo al modelo lineal (23) :

$$Y_{ij} = u + t_i + e_{ij}$$

Donde: Y_{ij} = c/uno de nuestros datos u observaciones.

u = media general

t_i = tratamiento

e_{ij} = error aleatorio

Para investigar si había diferencias significativas debido al tratamiento en la presentación de huevecillos en heces de Strongylus spp., Parascaris e. y Oxyuris e., se utilizó la T de student para muestras pareadas, ya que el individuo fué su propio control, de acuerdo con el modelo lineal (31):

$$D_j = Y_{1j} - Y_{2j} = (t_1 - t_2) + (e_{1j} - e_{2j})$$

Donde: D_j = Diferencia entre la observación antes y después del tratamiento.

Para apreciar la curva de actividad de la acetilcolinesterasa sanguínea, y la forma en que fue afectada debido al tratamiento, los resultados obtenidos fueron representados en gráficas de coordenadas cartesianas.

RESULTADOS

INFLUENCIA DEL TIEMPO Y DEL TRATAMIENTO SOBRE LA ACTIVIDAD - DE LA ACETIL COLINESTERASA SANGUINEA.

Como se puede observar en los cuadros Nos. 4 y 5,- el pH sanguíneo disminuyó debido al tratamiento, y esta disminución es estadísticamente significativa ($p < 0.05$).

Las variaciones de pH observadas en muestras sucesivas (factor tiempo) no son estadísticamente significativas ($P < 0.05$), como se aprecia en el cuadro No. 4.

Las variaciones de pH observadas en muestras entre el grupo tratado y el testigo antes del tratamiento no son estadísticamente significativas ($p < 0.05$), como se observa en el cuadro No. 5.

Se hizo una curva de depresión y recuperación de la actividad de la acetil colinesterasa sanguínea en el grupo tratado, observándose que a los 32 días después del tratamiento se recuperó ya el 100% de la actividad. Esto se puede apreciar en la gráfica No. 2.

Como se observa en la gráfica No. 3, la actividad de la acetil colinesterasa sanguínea en el grupo testigo no sufrió variaciones significativas en los muestreos tomados paralelamente al grupo tratado.

INFLUENCIA DEL TIEMPO Y DEL TRATAMIENTO SOBRE LA PRESENCIA Y LA CANTIDAD DE HUEVECILLOS POR GRAMO DE HECES DE Strongylus-spp.

Como se puede observar en el cuadro No. 6 las variaciones en el número de huevecillos por gramo de heces de Strongylus spp. (método Mac Master) observadas en lecturas sucesivas (factor tiempo), no son estadísticamente significativas ($p \leq 0.05$).

Como se puede apreciar en los cuadros Nos. 6 y 7, se observó que el número de huevecillos por gramo de heces de Strongylus spp. disminuye debido al tratamiento, y que esta disminución es estadísticamente significativa ($p < 0.05$).

Las variaciones en el número de huevecillos por gramo de heces de Strongylus spp. observadas entre el grupo tratado y el control, en muestras obtenidas antes del tratamiento, no son estadísticamente significativas ($p \leq 0.05$), como se señala en el cuadro No. 7.

Como se aprecia en el cuadro No. 8, se observó que las diferencias en la presentación de huevecillos de Strongylus spp. (método de flotación) observadas en el grupo tratado antes y después del tratamiento, son estadísticamente significativas ($p < 0.05$), lo cual viene a confirmar los resultados obtenidos con el método Mac Master.

Como se puede observar en el cuadro No. 9, la reducción en la oviposición de Strongylus spp. observada en el lote experimental es del 78.77%.

INFLUENCIA DEL TRATAMIENTO SOBRE LA PRESENCIA Y LA CANTIDAD DE HUEVECILLOS POR GRAMO DE HECEs DE Parascaris equorum.

Se observo que la presencia de huevecillos de Parascaris equorum (método de flotación) disminuye debido al tratamiento, pero esta disminución no fue estadísticamente significativa ($p < 0.05$), como se puede apreciar en el cuadro No. 10.

Como se señala en el cuadro No. 11, la reducción en la oviposición de Parascaris equorum observada en el grupo tratado fue del 100%.

INFLUENCIA DEL TRATAMIENTO SOBRE LA PRESENCIA DE HUEVECILLOS DE Oxyuris equi.

Como se puede observar en el cuadro No. 12, la presencia de huevecillos de Oxyuris equi (técnica de Graham) -- disminuye debido al tratamiento, y esta disminución es estadísticamente significativa ($p < 0.05$).

CUADRO No. 3

MEDIA ARITMETICA Y DESVIACIONES ESTANDARES DE LOS VALORES OBTENIDOS EN EL CAMBIO DE pH SANGUINEO (INVERSAMENTE PROPORCIONAL A LA DEPRESION DE LA ACTIVIDAD DE LA ACETIL COLINESTERASA SANGUINEA) Y EN LA CANTIDAD DE HUEVECILLOS PGH DE Strongylus spp. Y Parascaris equorum EN EL GRUPO TRATADO (*) Y EL TESTIGO (CADA VALOR REPRESENTA LA MEDIA DE 10 ANIMALES).

CAMBIO EN EL PH SANGUINEO												
antes del tratamiento					después del tratamiento							
	1.Lec.	2.Lec.	3.Lec.	\bar{X}	1.Lec.	2.Lec.	3.Lec.	4.Lec.	5.Lec.	6.Lec.	7.Lec.	\bar{X}
* \bar{X}	.448	.462	.549	.487	.152	.199	.238	.267	.313	.398	.451	.288
* \pm	.030	.089	.090	.059	.060	.050	.050	.040	.060	.080	.080	.051
\bar{X}	.494	.493	.543	.509	.447	.459	.463	.431	.456	.502	.510	.457
\pm	.033	.057	.075	.033	.100	.097	.190	.062	.072	.079	.083	.059

HUEVECILLOS PGH (METODO MAC MASTER) DE <u>Strongylus spp.</u>									
antes del tratamiento					después del tratamiento				
	1.Lect.	2.Lect.	3.Lect.	\bar{X}	1.Lect.	2.Lect.	3.Lect.	\bar{X}	
* \bar{X}	266.66	311.11	311.11	296.11	33.33	61.11	94.44	62.88	
* \pm	137.43	347.83	225.80	229.00	62.36	107.43	34.25	80.09	
\bar{X}	150.00	295.00	455.00	300.00	150.00	425.00	370.00	315.00	
\pm	137.84	253.42	350.32	213.29	114.01	234.85	297.65	235.00	

34

HUEVECILLOS PGH (METODO MAC MASTER) DE <u>Parascaris equorum</u>									
antes del tratamiento					después del tratamiento.				
	1.Lect.	2.Lect.	3. Lect.	\bar{X}	1.Lect.	2.Lect.	3.Lect.	\bar{X}	
* \bar{X}	975.00	1125.00	975.00	1025.00	0.0	0.0	0.0	0.0	
* \pm	775.00	775.00	825.00	792.00	0.0	0.0	0.0	0.0	
\bar{X}	575.00	525.00	950.00	683.50	775.00	1050.00	825.00	883.50	
\pm	275.00	75.00	350.00	233.50	25.00	700.00	425.00	366.50	

NOTA: NO APARECEN VALORES DE Oxyuris equi DADO QUE EL METODO UTILIZADO PARA LA IDENTIFICACION DE ESTE FUE CUALITATIVO (TECNICA DE GRAHAM) POR LO QUE NO SE OBTUVO LA CANTIDAD DE HUEVECILLOS PGH. LOS RESULTADOS DE LAS OBSERVACIONES HECHAS PARA ESTE PARASITO APARECEN EN EL CUADRO No. 10

CUADRO No. 4

INFLUENCIA DEL TIEMPO (INTERVALO) DE MUESTREO Y DEL TRATAMIENTO CON FEBANTEL-METRIFONATO SOBRE LOS VALORES DEL pH SANGUINEO (TOMANDO AL LOTE TRATADO COMO SU PROPIO CONTROL).

FUENTE DE VARIACION	SUMA DE CUADROS (S.C.)	GRADOS DE LIBERTAD (g.l.)	CUADRADO MEDIO (C.M.)	VALOR CALCULADO DE (F) (F)
dentro de subgrupos (error)	1.3016	90	0.0144	
entre subgrupos (tiempo)	-0.7438	8	-0.0929	-6.451
entre grupos (tratamiento)	1.5188	1	1.5188	105.47
TOTAL	2.0766	99		

$$v_1^8 = 2.05 > -6.451$$

$$v_2^{90}$$

F_t 0.05:

$$v_1^1$$

$$v_2^{90} = 3.98 < 105.47$$

CUADRO No. 5

INFLUENCIA DEL TRATAMIENTO CON FEBANTEL-METRIFONATO SOBRE LOS VALORES DEL pH SANGUINEO (CONFRONTANDO EL GRUPO TRATADO CON EL GRUPO TESTIGO).

ANTES DEL TRATAMIENTO				
FUENTE DE VARIACION	S.C.	g.l.	C.M.	F
entre grupos	0	1	0	0
dentro de grupos (error)	0.0492	18	0.02	
Total	0.0492	19		
DESPUES DEL TRATAMIENTO				
entre grupos (tratamiento)	0.96926	1	0.96926	13.08
dentro de grupos	1.33326	18	0.07407	
Total	0.364	19		

36

ANTES DEL TRATAMIENTO

$$F_t \quad 0.05 \quad \frac{v_1}{v_2} \quad \frac{1}{18} = 4.41 > 0$$

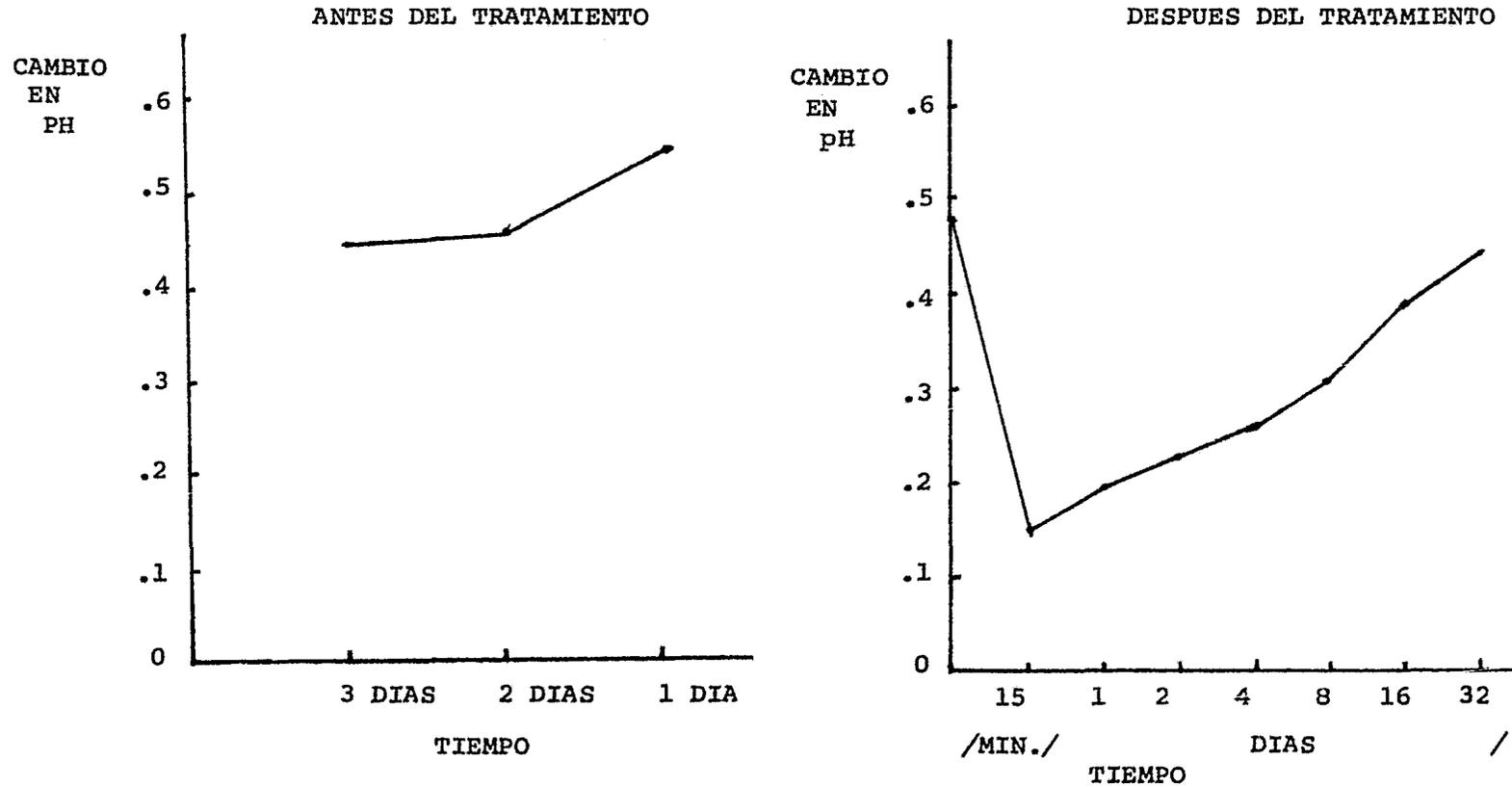
DESPUES DEL TRATAMIENTO

$$\frac{v_1}{v_2} \quad \frac{1}{18} = 4.41 < 13.08$$

GRAFICA No. 2

CURVA DE DEPRESION Y RECUPERACION DE ACETIL COLINESTERASA SANGUINEA DEBIDO AL TRATAMIENTO CON FEBANTEL - METRIFONATO.

CADA VALOR REPRESENTA LA MEDIA DE 10 ANIMALES.

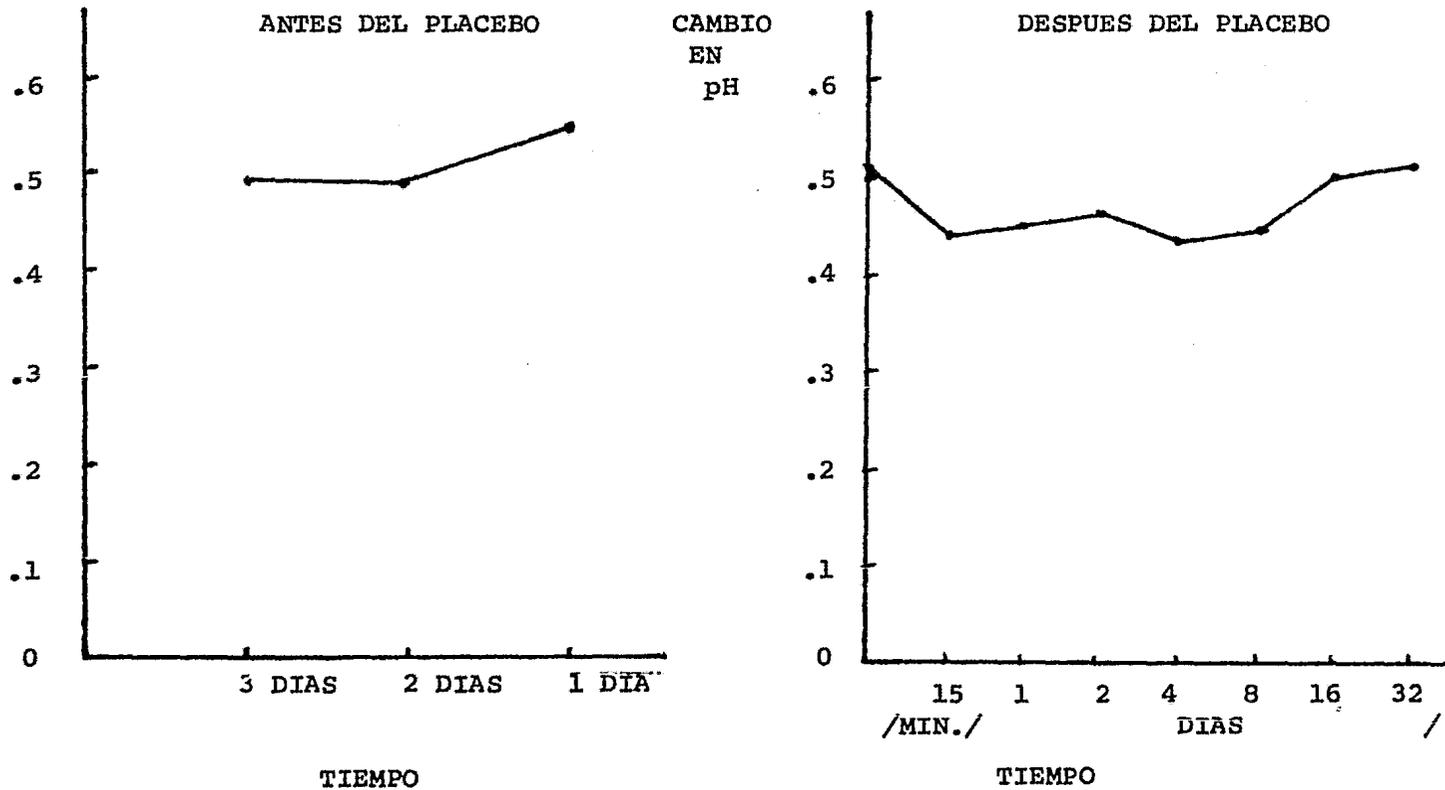


GRAFICA No. 3

CURVA DE ACTIVIDAD DE LA ACETIL COLINESTERASA SANGUINEA TOMADA A DIFERENTES INTERVALOS DE TIEMPO EN EL GRUPO TESTIGO.

CADA VALOR REPRESENTA LA MEDIA DE 10 ANIMALES.

LAS LECTURAS FUERON TOMADAS PARALELAMENTE CON RESPECTO AL GRUPO EXPERIMENTAL.



CUADRO No. 6

INFLUENCIA DEL TIEMPO (INTERVALO) DE MUESTREO Y DEL TRATAMIENTO CON FEBANTEL-METRIFONATO SOBRE EL NUMERO DE HUEVECILLOS POR GRAMO DE HECES DE Strongylus spp.

FUENTE DE VARIACION	S.C.	g.l	C.M.	F
dentro de subgrupos (error)	1932321.9	34	56832.9	
entre subgrupos (tiempo)	-15585.8	4	-3896.45	-0.0685
entre grupos (tratamiento)	256013.9	1	256013.9	4.504
Total	2172750	39		

39

$$F_t \ 0.05 \quad \begin{array}{l} v_1 \ 4 \\ v_2 \ 34 \\ v_1 \ 1 \\ v_2 \ 34 \end{array} = 268 \quad \begin{array}{l} > \\ > \\ < \\ < \end{array} \quad \begin{array}{l} 0.0685 \\ \\ 4.504 \end{array}$$

CUADRO No. 7

INFLUENCIA DEL TRATAMIENTO CON FEBANTEL-METRIFONATO SOBRE EL NUMERO DE HUEVECILLOS POR GRAMO DE HECES DE Strongylus spp.

ANTES DE TRATAMIENTO				
FUENTE DE VARIACION	S.C.	g.l.	C.M.	F
entre grupos	-135798.8	1	135798.8	2.04
dentro de grupos (error)	1193816.5	18	66323.139	
Total	10580177.	19		

DESPUES DEL TRATAMIENTO

entre grupos (tratamiento)	338277.7	1	338277.7	9.5917
dentro de grupos (error)	634817.3	18	35267.628	
Total	973095	19		

ANTES DEL TRATAMIENTO

$$F_t \ 0.05 \ \frac{v_1 \ 1}{v_2 \ 18} = 4.41 > 2.04$$

DESPUES DEL TRATAMIENTO

$$F_1 \ 0.05 \ \frac{v_1 \ 1}{v_2 \ 18} = 4.41 < 9.5917$$

CUADRO No. 8

DIFFERENCIA EN LA PRESENTACION DE HUEVECILLOS DE Strongylus spp. OBSERVADA POR EL METODO DE FLOTACION ANTES Y DESPUES DEL TRATAMIENTO CON FEBANTEL-METRIFONATO.

<u>A</u> <u>S/TRATAMIENTO</u>	<u>B</u> <u>C/TRATAMIENTO</u>
3	1
3	2
2	3
3	0
3	2
2	1
3	1
2	1
0	0
3	2

$$Tst_t \ 0.05 \ V_9 = 1.833 \leftarrow Tst \ 3.170$$

Cada valor de la columna A representa la sumatoria de 3 observaciones hechas antes del tratamiento; y cada valor de la columna B representa la sumatoria de 3 observaciones hechas después del tratamiento.

CUADRO No. 9

PORCENTAJE DE REDUCCION EN LA OVIPOSICION DE Strongylus spp. OBSERVADO EN 9 CABALLOS DEBIDO AL TRATAMIENTO CON FEBANTEL-METRIFONATO.

\bar{X} CANTIDAD DE HUEVECILLOS PGH

No. de Caballo	antes del tratamiento	después del tratamiento	diferencia	porcentaje de reducción en la oviposición
1.-	233	0	-233	100.00%
2.-	833	267	-566	67.95%
3.-	150	83	- 67	44.67%
4.-	250	0	-250	100.00%
5.-	133	33	-100	75.19%
6.-	133	17	-116	87.22%
7.-	283	83	-200	70.68%
8.-	100	0	-100	100.00%
9.-	550	83	-467	84.91%

42

\bar{X} de huevecillos PGH antes del tratamiento: 296.11

\bar{X} de huevecillos PGH después del tratamiento: 62.88

\bar{X} de porcentaje de reducción de la cantidad de huevecillos PGH: 78.77%

CUADRO No. 10

DIFERENCIA EN LA PRESENTACION DE HUEVECILLOS DE Parascaris equorum OBSERVADA POR EL METODO DE FLOTACION ANTES Y DESPUES DEL TRATAMIENTO CON FEBANTEL-METRIFONATO

A <u>S/TRATAMIENTO</u>	B <u>C/TRATAMIENTO</u>
0	0
3	0
0	0
0	0
0	0
0	0
0	0
0	0
3	0
0	0

$$Tst_t \ 0.05 \ V_9 = 1.833 \gg Tst \ 1.4988$$

Cada valor de la columna A representa la sumatoria de 3 observaciones hechas antes del tratamiento; y cada valor de la columna B representa la sumatoria de 3 observaciones hechas después del tratamiento.

CUADRO No. 11

PORCENTAJE DE REDUCCION EN LA OVIPOSICION DE Parascaris equorum OBSERVADO EN 2 CABALLOS DEBIDO AL TRATAMIENTO CON FEBANTEL-METRIFONATO.

\bar{X} CANTIDAD DE HUEVECILLOS PGH

No. de Caballo	antes del tratamiento	después del tratamiento	diferencia	Porcentaje de reducción en la oviposición
1.-	233	0	-233	100%
2.-	1817	0	-1817	100%

\bar{X} de cantidad de huevecillos PGH antes del tratamiento: 1025

\bar{X} de cantidad de huevecillos PGH después del tratamiento: 0

\bar{X} de porcentaje de reducción en la cantidad de huevecillos PGH: 100%

CUADRO No. 12

DIFERENCIA EN LA PRESENTACION DE HUEVECILLOS DE Oxyuris equi OBSERVADA POR LA TECNICA DE GRAHAM ANTES Y DESPUES DEL TRATAMIENTO CON FEBANTEL-METRIFONATO

A <u>S/TRATAMIENTO</u>	B <u>C/TRATAMIENTO</u>
0	0
0	0
2	1
3	0
0	0
2	1
0	0
0	0
2	0

$$Tst_t \ 0.05 \ v_9 = 1.833 < Tst \ 2.09$$

Cada valor de la columna A representa la sumatoria de 3 observaciones hechas antes del tratamiento; y cada valor de la columna B representa la sumatoria de 3 observaciones hechas después del tratamiento.

DISCUSION

Al llevar a cabo el presente trabajo, fue necesario hacer algunos cambios en cuanto a la integración de los lotes, con respecto a lo señalado en el protocolo de tesis. Estos cambios se tuvieron que hacer, por un lado porque el número de animales con el que se contó para realizar el experimento fue de veinte caballos, y al integrar los lotes, no fue posible hacer una subdivisión en el mismo número de caballos jóvenes y adultos para cada lote, dado a que el trabajo fue corrido en el Hipódromo de las Américas, y algunos de los veinte caballos iban a correr a los pocos días, por lo que no podían ser desparasitados; por lo tanto, la integración de los lotes fue hecha al azar (el lote tratado se integró con diez caballos que no iban a correr y el lote testigo con los otros diez), quedando caballos de diferentes edades y ambos sexos en cada lote.

En trabajos posteriores, sería conveniente homogeneizar la población, para reducir al máximo las variables (edad, sexo, talla, etc.), porque se ha comprobado que éstos factores pueden influir en los resultados.

Por otra parte, en el presente trabajo se comprobó que el método descrito por Henry (22) para medir la actividad de la acetil colinesterasa sanguínea es efectivo, ya que

los resultados obtenidos con éste (cuadro No. 3 gráficas No. 1 y 2) coinciden con otros trabajos^(3,4) en los que la actividad de la enzima se midió con otros métodos. Esto es interesante dado que dicho método no había sido utilizado en el Departamento de Farmacología de la F.M.V.Z. -U.N.A.M., y los positivos resultados obtenidos dejan la puerta abierta para trabajos posteriores.

De acuerdo con los resultados obtenidos en el cuadro No. 3 en cuanto al descenso así como al tiempo de retorno a niveles pretratamiento detectados en la actividad de la acetil colinesterasa sanguínea, debido al tratamiento con Febantel - Metrifonato a dosis terapéuticas, coincide con lo informado en algunos trabajos, aunque los autores de éstos únicamente administraron el metrifonato, a la misma dosis aquí empleada⁽⁴⁾, lo cual viene a confirmar que el febantel no ejerce ninguna influencia sobre la toxicidad del metrifonato. Por otra parte, en ninguno de los 10 animales tratados se detectaron signos de intoxicación, por lo que se deduce que, a pesar de que la depresión de la actividad de la acetil colinesterasa sanguínea en el grupo experimental fue estadísticamente significativa, esta depresión no fue lo suficientemente intensa como para que se presentaran manifestaciones clínicas en el animal. Sin embargo, otros estudios-

(3) efectuados con dosis terapéuticas de metrifonato, señalan que de 696 caballos tratados, únicamente 33 (4.7%) presentaron efectos secundarios, de los cuales 29 presentaron signos leves de intoxicación y 4 presentaron signos marcados de intoxicación, presentandose la recuperación en todos los casos.

Dorn (9) informa que de 695 caballos de diferentes edades y sexos, tratados con dosis terapéuticas de febantel metrifonato, solo en 14 se observaron leves manifestaciones secundarias, como intranquilidad y salivación.

Gingerich (21) señala que en 5 caballos tratados -- con dosis terapéuticas de metritonato (39.7 mg/kg) y mebendazole (8.8 mg/kg) solo se detectaron leves efectos secundarios, indicando que la incidencia y severidad de los signos de intoxicación por organofosforados aumentan a medida que se incrementa la dosis.

Por otro lado, de los 10 caballos del grupo experimental, 9 estaban parasitados con Strongylus spp., con un promedio de 296.11 huevecillos por gramo de heces antes de ser tratados con una sola dosis oral de 6 mg de febantel y 30 mg de metrifonato por cada kg de peso vivo, reduciendose a 62.88 huevecillos por gramo de heces después del tratamiento, lo que resulta en un 78.77% de reducción en la oviposición, de acuerdo con lo señalado en el cuadro No. 9. Este dato dific-

re de lo señalado por Morrow (28), quien observó un 100% de --
reducción en la oviposición de Strongylus spp.; sin embargo, --
esta diferencia se puede atribuir a que la dosis utilizada --
por Morrow fue mayor (una dosis oral de 6-12 mg de febantel --
y 35 mg de metrifonato por cada kg de peso vivo), y Morrow --
en su trabajo utilizó únicamente el método de flotación para --
la observación de huevecillos, sin emplear el de Mac Master --
para la cuantificación. En otro trabajo realizado por Drudge,
Lyons y Tolliver⁽¹²⁾ se informa un 100% de reducción en la --
oviposición de Strongylus spp. administrando una sola dosis --
de 6 mg/kg de febantel en pasta a través del espacio diásti --
co dental, y también sin dietar a los animales antes del tra --
tamiento. La diferencia en el porcentaje de reducción en la --
oviposición se puede atribuir a que en este trabajo únicamen --
te se utilizaron 4 caballos, lo cual bien pudo influir en ---
los resultados del análisis estadístico. Estos mismos inves --
tigadores han realizado trabajos probando la efectividad del --
metrifonato en combinación con antihelmínticos derivados de --
los benzimidazoles. Por ejemplo, en un estudio con 24 yeguas --
de raza ligera, que recibieron a través de sonda naso- esofá --
gica una combinación líquida de metrifonato (40 mg/kg) y fen --
bendazole (5 mg/kg) señalan una reducción en la oviposición --
de Strongylus spp. del 95-100%, excepto en una, en la que la-

reducción fue de solo 67% ⁽¹³⁾. Esta diferencia en el porcentaje de reducción se puede atribuir a que se utilizó un fármaco distinto, además de que la dosis del metrifonato utilizada fué mayor, y la forma de administrarse diferente.

En lo que respecta a Parascaris equorum, 2 de los 10 caballos del grupo tratado resultaron positivos antes del tratamiento, con un promedio de 1025 huevecillos por gramo de heces, como señala en el cuadro No. 3, detectandose después del tratamiento una reducción del 100% en la oviposición, es decir, no se encontró ni un huevecillo por gramo de heces. Esta reducción coincide con lo informado por Morrow ⁽¹⁸⁾, -- quien observó un 100% de reducción en la oviposición de Parascaris equorum en 54 caballos tratados con dosis terapéuticas de febantel más metrifonato; y también con los trabajos de -- Drudge, Lyons y Tolliver ⁽¹²⁾, quienes en 2 caballos parasitados con Parascaris equorum indican un 100% de reducción en la oviposición al ser tratados con 6 mg/kg de febantel, y en -- otros 2 caballos también parasitados con Parascaris equorum -- observaron que la combinación fenbendazol-metrifonato produce un 100% de reducción en la oviposición.

En lo relacionado a Oxyuris equi, 4 de los 10 caballos del grupo experimental resultaron positivos antes del -- tratamiento, uno de los cuales resultó positivo en los 3 mues

treo previos al tratamiento, y los otros 3 en 2 de ellos. -- Después del tratamiento, 2 de los 4 caballos resultaron positivos y ésto fue únicamente en el tercer muestreo después del tratamiento, es decir, a los 15 días de éste. Esto, como se aprecia en el cuadro No. 12, resultó ser estadísticamente significativo; sin embargo, no se puede hablar de porcentaje de reducción en la oviposición, debido a que el método empleado para la identificación de huevecillos de este parásito (técnica de Graham) es cualitativo, es decir, no se puede hacer el conteo de huevecillos por gramo de heces.

Dorn⁽⁸⁾ señala un 100% de efectividad de esta mezcla antihelmíntica frente a este parásito, en un trabajo -- realizado con 5 caballos y otro con 6 caballos.

CONCLUSIONES

El empleo de la combinación febantel-metrifonato - causa una disminución estadísticamente significativa en la actividad de la acetil colinesterasa sanguínea, sin embargo, esta disminución de ninguna manera pone en peligro la vida del animal tratado con esta mezcla. Esto nos lleva a afirmar que la segunda hipótesis del presente trabajo es parcialmente cierta, ya que, si bien es cierto que la depresión de la actividad de la enzima resultó ser estadísticamente significativa, esta depresión no es significativa en el sentido de que no fue lo suficientemente intensa como para producir manifestaciones clínicas en el animal.

En lo que concierne a la efectividad, los resultados obtenidos nos permiten afirmar que la combinación utilizada es efectiva deprimiendo la oviposición de los nemátodos en estudio, que son los más comunmente encontrados en el equino, no pudiéndose determinar la actividad nematocida del producto dada la imposibilidad de practicar necropsias para observar la presencia o no de parásitos después del tratamiento; sin embargo, existen antecedentes para afirmar que esta posibilidad surte efecto (8, 15); estas observaciones nos permiten confirmar la primera hipótesis del presente trabajo.

Como conclusión final tenemos que la combinación fe
bantel - metrifonato en pasta es de fácil administración, al-
tamente efectiva contra la oviposición de los principales ne-
mátodos del equino, bien tolerada por el animal y segura.

LITERATURA CITADA

- 1) Altreuter, P., Bay Vh 5757 (Bay Verm): Farmacocinética, metabolismo, residuos. Resumen de los hallazgos y discusión del período de abstención. Informe interno "Pharma" 04.08.77. Bayer A.G. Desarrollo Veterinario (1977).
- 2) Anónimo: El Extensionismo pecuario en la situación actual de la ganadería nacional y en su proyección para 1983. Dirección General de Extensión Agrícola, S.A.G. (1976).
- 3) Anónimo: Neguyon - Pasta: Datos acerca de la eficacia y tolerancia en el caballo. Informe interno "Pharma" número 7581. Bayer A.G. Desarrollo Veterinario (1978).
- 4) Anónimo: Paste Against botflies and round worms of the horse. Remedia Veterinaria Rintal Plus Pasta. Bayer A.G. Desarrollo Veterinario.
- 5) Arroyo, R. y Méndez, L.: Consideraciones sobre la situación socio-económica de Guerrero. Rev. U.A.G. 3 (1979).
- 6) Boch, J. and Supperer, R.: Veterinarmedizinisch Parasitologie, Valery Paul Parey. p. 242-280 (1977).
- 7) Bolle, W.R.: Control of Gastrophilus intestinalis Larvae with Neguvon. Veterinar Medizinisch Nachrichten 4: 3-11. (1957).
- 8) Dorn, H.: Bay Verm plus: Datos acerca de la eficacia y tolerancia en el caballo. Informe interno "Pharma" No. 7676. Bayer A.G., Desarrollo Veterinario (1978).
- 9) Dorn, H.: Bay Vh 5757. Eficacia y tolerancia en el caballo. Informe interno "Pharma" No. 6775. Bayer A.G. De -

sarrollo Veterinario (1977).

- 10) Drudge, J.H. Lyons, E.T. and Taylor, E.L.: Critical - tests and safety studies on trichlorfon as an antiparasitic agent in the horse. Am. J. Vet. Res. 37: 139-143 (1976).
- 11) Drudge, J.H. Lyons, E.T. and Tolliver, S.C.: Critical and controled tests of the antiparasitic activity of liquid and paste formulations of trichlorfon in the horse. Vet. Med. Sm. an. cl. 75-E-85: 48-51 (1975).
- 12) Drudge J.H. Lyons, E.T. And Tolliver, S.C.: Critical tests of the anthelmintic febantel in the horse: Acti vity of A paste formulation alone or with trichlorfon paste. Am. J. Vet. Res. 39: 1419-1321 (1978)
- 13) Drudge, J.H. Lyons, E.T. and Tolliver, S.A.: Field -- tests of fenbendazole and trichlorfon in horses. Vet. Med. Sm. an. cl. 81-4-86: 1643-1645 (1981).
- 14) Drudge, J.H. Lyons, E.T. and Tolliver, S.C.: Parasite control in horses: A Summary of contemporary drugs. - Vet. Med. Sm. an. cl. 81-4-54: 1479 -1488 (1981).
- 15) Enigk, K. und Stoye, M.: Versuche zur behandlung des Strongylidenbefalles der pferde mit thiabendazole. -- Dt. tieraerztl, wschr. 70: 257-261 (1963).
- 16) Ensminger, M.E.: Producción equina. 3a. Ed. Editorial El Ateneo. Buenos Aires. (1978).
- 17) Evans, J. Borton, A. Hintz, H. Van Vleck, L.: El Ca - ballo Editorial Acribia, España (1979).

- 18) Fuentes, V.O. y Sumano, H.S.: Farmacología Veterinaria la. Ed. México (1979).
- 19) Fuller, R.: Clinical Evaluation for safety and performance of NP 40 used as an equine anthelmintic. Report Summary No. 42811. Bay Vet. Corporation (1974).
- 20) Georgi, J.R.: Parasitology for veterinarians. 3a. Ed. W.B. Saunders company. p. 155-157; 197-199 (1980).
- 21) Gingerich, D.A. and Salam, A.: Clinical toxicosis and erythrocyte cholinesterase inhibition of trichlorfon combined with mebendazole in horses. Am. J. Vet. Res. 42: 1645-1650 (1981).
- 22) Henry, R.: Clinical Chemistry Principles & Technics. (1965).
- 23) Holguin, F. y Hayashi, L.: Elementos de muestreo y correlación. la. Ed. textos universitarios UNAM México. p. 305-324 (1974).
- 24) Kruckenger, S.A.: Organophosphate toxicity studies in the horse. 2º Equine Pharmacology Symp. p. 137-141 (1978).
- 25) Litter, M.: Farmacología 5a. Ed. Editorial El Ateneo. Argentina (1977).
- 26) Marsland, W.P.: Toxicology of NP - 40 paste to 8 week old foals when given at excessive dosages. Pharmaceutical Research and development report No. 42610 (1974)
- 27) Meyer Jones, L.: Farmacología y Terapeutica Veterinaria. 2a. Ed. Editorial Hispano-americana. México ---- (1980).

- 28) Morrow, G.L.: Clinical evaluation of febantel and --- trichlorfon paste formulation in the horse. Vet. Med. Sm. an. cl. p. 1388-1393 (1978).
- 29) Nordgren, I. Bergstrom, M. Holm J. Ted, T.B. and --- Sandoz, M.: Transformation and action of metrifonate. Archivies of toxicology. 41: 31-41 (1978).
- 30) Salazar, P.M. y de Haro, I.: Manual de técnicas para el diagnóstico morfológico de los parásitos. la. Ed.- editor Francisco Méndez Cervantes. México. p. 90-93;- 122-123 (1980).
- 31) Snedecor, G.W. and Cochran, W.G.: Métodos estadísticos. la. Ed. en español. Compañía editorial continen tal. p. 86; 663 (1971).
- 32) Yme, W.A. y Kester, O.: Strongylus vulgaris, the -- Horses Killer. Modern. Vet. Prac. 8: 569-571 (1975).