



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA

**USO DE LOS BENCIMIDAZOLES EN LOS
PERROS Y GATOS, ESTUDIO
RECAPITULATIVO**

**FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA
BIBLIOTECA - UNAM**

TESIS PROFESIONAL

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA**

**P R E S E N T A :
MARTHA AURORA ARRIOJA JUAREZ**

**ASESORES: DR. LUIS OCAMPO C.
DR. HECTOR S. SUMANO**

MEXICO, D. F.

1984



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.



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.

Para mi familia

Para mis amigos

R E S U M E N

El presente trabajo recopila información acerca de los desparasitantes del grupo bencimidazoles. Se describen las generalidades del grupo químico y los datos farmacológicos de los compuestos tiabendazol, mebendazol, fenbendazol, parbendazol, cambendazol, oxibendazol, oxfendazol, flubendazol y albendazol.

Los datos de toxicidad, espectro y dosificación de cada uno de ellos están enfocados hacia su aplicación en perros y gatos. Asimismo, se mencionan las principales características de los parásitos citados en el texto.

Los fármacos bencimidazoles de reciente experimentación, y aquellos químicamente relacionados que tienen aplicación experimental en perros o gatos, son también citados, junto con una breve descripción.

T A B L A D E C O N T E N I D O

	<u>PAG</u>
RESUMEN	1
INTRODUCCION	5
<u>I. BENCIMIDAZOLES</u>	8
1. GENERALIDADES	"
A. Síntesis	"
B. Propiedades de los bencimidazoles antihelmínticos	9
C. Dosificación y vías de administra ción	11
D. Resistencia	"
E. Toxicidad	"
F. Otros efectos biológicos	12
2. TIABENDAZOL	13
A. Estructura química	"
B. Mecanismo de acción	14
C. Farmacodinamia	"
D. Espectro	15
E. Administración	16
F. Toxicidad	17
G. Otros efectos biológicos	"
H. Presentaciones comerciales	"
3. MEBENDAZOL	19
A. Estructura química	"
B. Mecanismo de acción	"
C. Farmacodinamia	20
D. Espectro	21
E. Administración	23
F. Toxicidad	"
G. Presentaciones comerciales	25
4. FENBENDAZOL	28
A. Estructura química	"
B. Mecanismo de acción	"
C. Farmacodinamia	29
D. Espectro	"
E. Administración	31
F. Toxicidad	32
G. Presentaciones comerciales	"
5. PARBENDAZOL	33
A. Estructura química	"
B. Mecanismo de acción	34

	<u>PAG</u>
C. Farmacodinamia	34
D. Espectro	"
E. Toxicidad	"
F. Presentaciones comerciales	35
6. CAMBENDAZOL	36
A. Estructura química	"
B. Mecanismo de acción	"
C. Farmacodinamia	37
D. Espectro	"
E. Toxicidad	"
F. Presentaciones comerciales	38
7. OXIBENDAZOL	39
A. Estructura química	"
B. Mecanismo de acción	"
C. Farmacodinamia	"
D. Espectro	40
E. Toxicidad	"
F. Presentaciones comerciales	"
8. OXFENDAZOL	42
A. Estructura química	"
B. Espectro	"
C. Administración	43
D. Toxicidad	"
E. Presentaciones comerciales	44
9. FLUBENDAZOL	45
A. Estructura química	"
B. Mecanismo de acción	"
C. Farmacodinamia	47
D. Administración	48
E. Espectro	"
F. Toxicidad	51
G. Presentaciones comerciales	"
10. ALBENDAZOL	52
A. Estructura química	"
B. Mecanismo de acción	"
C. Farmacodinamia	53
D. Espectro	"
E. Otros efectos biológicos	55
F. Toxicidad	56
G. Presentaciones comerciales	"
<u>II. NUEVOS BENCIMIDAZOLES</u>	57
1. 2-PYRIDINIL-5-ISOTIOCIANATOBENCIMIDAZOLES Y OTROS ANTIHELMINTICOS EXPERIMENTALES	"

	<u>PAG</u>
2. ABAZOL	58
3. 2-AMINOBENCIMIDAZOLES	"
4. OTROS BENCIMIDAZOLES NO ANTIHEL- MINTICOS	59
5. FARMACOS QUIMICAMENTE RELACIONA- DOS	"
C U A D R O 1	62
C U A D R O 2	64
C U A D R O 3	67
A N E X O	69
L I T E R A T U R A C I T A D A	75
R E F E R E N C I A S	84

I N T R O D U C C I O N

Los perros y gatos se infectan con una amplia variedad de parásitos internos. Los problemas que éstos producen en el huésped son de grado variable. Algunos causan condiciones relativamente poco importantes, en tanto que otros ocasionan enfermedades clínicas graves, e incluso, la muerte (117).

Por otro lado, el hombre no permanece al margen de estas parasitosis, ya que se ve afectado por las larvas de varios parásitos, las cuales pueden causar síndromes diversos de larva migrans, con el consiguiente detrimento en la salud del individuo (117).

Debido a lo anterior, se ha reconocido claramente la necesidad de prevenir y tratar todas estas enfermedades. Desde 1956, con la introducción del diclorofeno y hasta la fecha, se han utilizado numerosos fármacos (45). En 1960 surge la niclosamida, y en 1966 se emplean las sales de bunamidina en el tratamiento de Echinococcus spp en el perro (46). A mediados de la década de los setenta se demuestra la efectividad de los bencimidazoles contra los metacéstodos. De esta manera se ha adquirido un nuevo campo de investigación con promisorias aplicaciones prácticas (45).

Los bencimidazoles son antiparasitarios de amplio espectro cuyo margen de seguridad es muy elevado. Dentro de este grupo se consideran al tiabendazol, mebendazol, fenbendazol, parbendazol, cambendazol, oxi bendazol, albendazol, oxfendazol y flubendazol. Asimismo, se pueden incluir compuestos de reciente experimentación, tales como el abazol, -- los compuestos del grupo 2-piridinil-5-isotiocianatobencimidazol y los derivados AR-L 57 BS, AR-L 100 BS, AR-L 115 BS, R-28935 y R-29814 (4, 28, 57, 59, 70, 72, 105, 123, 125, 126).

En Medicina Veterinaria, así como en otras disciplinas, es indispensable tener conocimiento de los últimos avances de la ciencia. Tal actitud conduce a un mejor entendimiento y aplicación de los fármacos que utilizamos en la práctica diaria.

Sin embargo, a pesar de que los bencimidazoles han sido estudiados durante dos décadas, la información provista por los libros de consulta se halla dispersa e incompleta.

En apoyo a esta hipótesis, cabe mencionar que solamente Jones, -- Booth y MacDonald (59) aportan datos farmacológicos y terapéuticos acerca de la mayoría de estos compuestos (tiabendazol, cambendazol, fenbendazol, mebendazol y parbendazol), aunque no hacen referencia a fármacos tales como albendazol, flubendazol y otros anteriormente anotados, ni ahondan en las características de los parásitos susceptibles.

Spinelli (117), en cambio, abarca los aspectos terapéuticos tomando en cuenta el ciclo de vida y las características generales de los parásitos más comunes, pero solamente menciona al mebendazol como compuesto útil en el tratamiento de perros y gatos parasitados. Las referencias bibliográficas disponibles indican que hay muchos otros compuestos aplicables en estas especies, e.g., el fenbendazol en el tratamiento de la helmintiosis canina (98).

En cuanto al estudio toxicológico, Buck, Osweiler y Van Gelder (16) no hacen mención alguna de intoxicaciones debidas al uso de los bencimidazoles. Hay, sin embargo, noticias de insuficiencia hepática aguda en el perro atribuible al empleo del mebendazol (113).

Alexander, así como Goodman y Gilman (50,57), se ocupan sólo del tiabendazol y el mebendazol. Además, la información provista por los dos últimos autores es limitada, ya que su obra no es un texto enfocado a la Medicina Veterinaria.

Con base en lo anterior, se hace evidente la necesidad de realizar un trabajo que cubra los siguientes objetivos:

- A. Reunir en forma ordenada la información, hasta ahora dispersa, acerca de los bencimidazoles.
- B. Dar a conocer los avances más recientes en el campo de investigación de los bencimidazoles.
- C. Relacionar entre sí los conocimientos farmacológicos y los de parasitología veterinaria.

I . BENZIMIDAZOLES

I . BENCIMIDAZOLES

1. GENERALIDADES

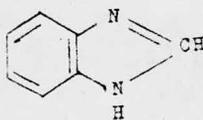
A. Síntesis:

Los bencimidazoles antihelmínticos se dieron a conocer en la década de los sesenta, con el tiabendazol (TBZ). A mediados de los setenta se demostró la efectividad del mebendazol (MBZ) contra los metacéstodos (45,50). A partir de entonces, se ha experimentado con varios compuestos del mismo grupo, obteniéndose diversos antihelmínticos que han dado buenos resultados (117).

Estos compuestos se utilizan ampliamente en los rumiantes y en los caballos. Ciertos representantes del grupo son recomendados también en el tratamiento de perros y gatos, así como en la práctica de la Medicina General (117).

Los bencimidazoles conocidos han sido sintetizados a partir del compuesto bencimidazol (I), el cual es un compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno, o bien, se han obtenido por sustitución de radica

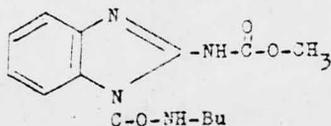
I



(43)

les químicos en el compuesto bencimidazol carbamato (II) el cual es, a

II



(108)

su vez, derivado de I.

Se han sintetizado numerosos derivados del bencimidazol y del bencimidazol carbamato que presentan intensa actividad biológica, y cuya variedad incluye antifungales, antihelmínticos, antineoplásicos, cardiotónicos, analgésicos, etc. (41,83,94,116,117).

La mayor parte de los derivados antihelmínticos se han obtenido a partir del bencimidazol carbamato o de derivados de éste, por lo cual se utiliza en ocasiones el término genérico de bencimidazolcarbamatos para designar a los bencimidazoles antihelmínticos. Esto es aplicable en el mebendazol (MBZ), oxfendazol (OFZ), fenbendazol (FBZ), parbendazol (PBZ), albendazol (ALBZ) y oxibendazol (OBZ), los cuales son miembros de un grupo de antihelmínticos 5-substituido-metil-2-bencimidazolcarbamatos (radical carbamato: $-\text{NHCO}_2\text{CH}_3$). Sin embargo, el tiabendazol no presenta esta característica (135). Debido a ello, es preferible referirse a estos compuestos como bencimidazoles antihelmínticos; las fórmulas de los fármacos mencionados pueden ser consultadas en el Cuadro 1.

La actividad antihelmíntica de los bencimidazoles está íntimamente relacionada con su estructura química. Es indispensable la presencia del grupo nitro en el anillo bencimidazol para lograr efectos parasiticidas (120).

El primer representante de este grupo que apareció en el mercado fue el TBZ. En 1967 Actor et al (1) realizan un estudio sobre las propiedades del metil-5-butil-2-bencimidazolcarbamato, hoy conocido como parbendazol (1,59).

B. Propiedades de los bencimidazoles antihelmínticos

a) Efectos biológicos de los bencimidazoles:

Los bencimidazoles son inhibidores del metabolismo, tal como lo reportaron Witter y Foley (132) en un estudio efectuado con derivados bencimidazoles aplicados a espermatozoides de cerdo.

b) Propiedades físicas:

Estos compuestos se encuentran en estado sólido, en forma de polvo (59). Bochis (6) ha reportado que algunos bencimidazoles exhiben mayor estabilidad en solución acuosa, sin pérdida de la potencia.

c) Mecanismo de acción:

Se ha postulado que los bencimidazoles antihelmínticos interfieren con el metabolismo de la glucosa de los parásitos (59). No es ésta la única ruta metabólica afectada, como lo han demostrado Friedman y Platzer (41) con el tiabendazol, cambendazol, fenbendazol, mebendazol, oxibendazol y parbendazol, que son potentes inhibidores de la polimerización de los microtúbulos, al unirse a la tubulina (proteína estructural microtubular). Estos compuestos alcanzan índices de eficiencia de dos a seis veces mayores que el agente antimitótico colchicina.

Se evaluó la capacidad nematostática en vivo, y el orden de eficacia fue similar al orden de actividad antitubulina, con la excepción de cambendazol y fenbendazol (41).

Experimentos preliminares indican que el mebendazol se asocia a una proteína de alto peso molecular en extractos de células intestinales de áscaris, pero este receptor no fue identificado como tubulina (41).

Los fármacos más potentes resultaron ser el parbendazol y el mebendazol, los cuales poseen un metilcarbamato en la posición 2 y una sustitución en la posición 5. El menos efectivo fue el tiabendazol, el cual es sustituido sólo en la posición 2 (41).

Se cree que la acción de los bencimidazoles sobre la función de los microtúbulos es responsable también de inhibir la acción de la enzima acetilcolinesterasa. En el experimento llevado a cabo por Watts et al (130) es establecido que la secreción de dicha enzima disminuye de 60 a 90 %, y este efecto coincide con la expulsión de los parásitos del hospedador. Los bencimidazoles ensayados fueron oxfendazol, fenbendazol, parbendazol, cambendazol y tiabendazol.

C. Dosificación:

Los bencimidazoles se administran por vía oral, de ser posible acompañados con agua, durante o después de las comidas (67).

Se han administrado también por vía percutánea. Brouken et al (15) aplicaron derivados por substitución de los bencimidazoles en la piel, junto con otros agentes que permitían su penetración. Las ovejas utilizadas en el experimento presentaban infestación por Fasciola hepática; los resultados de tal vía de administración fueron satisfactorios,

Aún cuando los bencimidazoles presentan por sí mismos una potente actividad antihelmíntica, existen referencias recientes que indican la potencialización de los mismos al combinarlos con algunos antibióticos macrólidos (65). Asimismo, se encuentra en experimentación un acaricida constituido de benzomato y bencimidazoles (67).

D. Resistencia:

Se ha reconocido ampliamente el efecto larvicida y ovicida del tiabendazol (59,117). Otros bencimidazoles poseen también cierto grado de potencia ovicida; sin embargo, han sido identificados al menos dos parásitos de los géneros Haemonchus y Trichostrongylus que presentan resistencia a tal efecto. Coles y Simpkin (19) sugieren la posibilidad de que haya más especies de parásitos resistentes.

E. Toxicidad:

Hasta el momento, se considera que los efectos tóxicos son pocas veces observados, y se limitan a anorexia, vómito, mareo, anemia normocrómica, diarrea, prurito, etc (59).

No obstante lo anterior, Delatour et al (26) efectuaron estudios sobre la toxicidad de los bencimidazoles y mencionan que tales compuestos poseen propiedades teratogénicas en ratas gestantes y citotóxicas en el tejido de riñón de cerdo.

Se concluye que el grupo carbamato debe estar presente en el compuesto que se estudie para que se pueda presentar la teratogenicidad.

Sin embargo, la actividad biológica presenta una imagen compleja desde el punto de vista de las relaciones estructura-actividad. La embriotoxicidad y teratogenicidad que pueden ser experimentalmente demostradas en ratas u ovejas con varios de estos fármacos no logra una buena correlación con la acción nematódica (70).

Por otra parte, Ryabova y Novik (102) experimentaron directamente con el compuesto bencimidazolcarbamato. Esta sustancia fue teratogénica y embriotóxica en las ratas gestantes. Dichos investigadores proponen la utilización de fenobarbital a fin de prevenir estos fenómenos, ya que estimula al sistema microsomal hepático, con lo cual el compuesto ofensor adquiere propiedades hidrosolubles que evitan sus efectos tóxicos.

F. Otros efectos biológicos:

Frey y col (40) reportan que la administración de los bencimidazoles antihelmínticos eleva el umbral electroconvulsivo en los ratones. El compuesto que presentó mayor efecto y duración fue el cambendazol.

Además, los bencimidazoles aumentan la reacción inflamatoria muscular en ratones experimentalmente medicados contra T. spiralis (92).

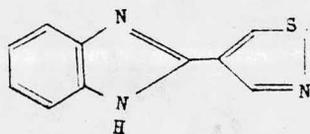
2. TIABENDAZOL (TBZ)₁A. Estructura química

a) Fórmula:

El desarrollo del TBZ fue el resultado de investigaciones entre varias centenas de compuestos. Se sabe que algunos de ellos son los más potentes agentes conocidos (50).

Este fármaco fue lanzado al mercado en la década de los sesenta, y ha sido usado desde entonces intensivamente en todo el mundo contra los parásitos gastrointestinales de muchos animales. Es una sustancia de amplio espectro, con cualidades larvicidas y ovicidas (30). Se sintetizó por primera vez gracias a Brown, en 1961, en Nueva Jersey, --- (EEUU), y fue evaluado por Cuckler en la misma localidad (109).

La fórmula estructural de este compuesto es la siguiente:



(41,50,57,59,109)

El nombre químico es 2-(4-tiazolyl)-bencimidazol (59). El TBZ difiere de los demás bencimidazoles, ya que aquéllos tienen una substitución del grupo carbamato en el carbono cinco.

b) Características fisicoquímicas:

El TBZ es un compuesto estable, en forma de polvo blanco, cristalino, insaboro e inodoro. Es soluble en agua sólo en un 3.84 % a un pH de 2.2, ligeramente soluble en alcoholes, ésteres e hidrocarburos clorinados, y soluble en ácidos diluidos o álcalis. Es también un agente

1: Merck, Sharp & Dohme

quelante que forma complejos estables con gran número de metales (50, 59).

B. Mecanismo de acción:

El TBZ inhibe a la enzima fumarato-reductasa de los helmintos. Esta es una ruta metabólica esencial para aquéllos, por medio de la cual se lleva a cabo la fermentación. Muchos parásitos obtienen energía gracias a este proceso (50,59).

Los hospedadores mamíferos no son afectados, debido a que los fenómenos de fermentación y metabolismo anaerobio les son ajenos. Se cree que la absorción del TBZ por los parásitos se lleva a cabo a través de la barrera lípida de la cutícula del nemátodo, por difusión pasiva (59).

C. Farmacodinamia:

El TBZ es absorbido rápidamente del tracto intestinal, y se distribuye a través de la mayoría de los tejidos, alcanzando concentraciones plasmáticas una hora después de haberse administrado. Los mayores niveles en sangre se manifiestan en cuatro a siete horas después de haber medicado (50,59).

Es metabolizado a 5-hidroxiabendazol, compuesto que es conjugado en forma de glucurónido o de sulfato para su excreción de tal manera que menos del 1 % de la dosis inicial se excreta como TBZ (50,59).

La excreción es casi completa al cabo de 48 horas, recuperándose 5 % de la dosis en heces y 90 % en orina. Se recobra el total de la dosis en tres días, sin detectarse ningún efecto residual (50,57,59).

Nota: Las principales características de los parásitos citados en este trabajo pueden ser consultadas en el ANEXO. Asimismo, las indicaciones de dosificación y espectro de los bencimidazoles citados se hallan reunidas en el cuadro 2.

D. Espectro

a) Espectro y dosificación:

El TBZ es efectivo contra la triquinosis (50), los ascáridos y ancilostómidos (59), estrostrongiloides y capilarias intestinales (30). En los perros, su uso profiláctico es más eficaz que el terapéutico. Se recomienda administrarlo diariamente en la ración, a concentración de 0.025 % durante 16 semanas para eliminar casi por completo a ascáridos, ancilostómidos y tricúridos. Esta dosificación reduce también el número de S. stercolaris (59).

Si se pretende controlar a los estrostrongiloides, se deberá administrar una dosis de 55 mg/kg al día, durante tres días de cada mes. Es posible también administrar en dosis única, 300 mg/kg contra ascáridos y 500 mg/kg contra ancilostómidos, logrando un 82 % de eficacia. Sin embargo, a tal concentración es posible que se presente vómito - - (59).

b) Efectos larvicidas y ovicidas:

El fármaco tiene acción larvicida completa in vitro a concentraciones de 10 pg/ml. A 1 ppm, impide el desarrollo embrionario in vitro de huevos de áscaris (50). Se reconocen también sus propiedades larvicidas en el lumen intestinal de los mamíferos parasitados (57,59).

La producción de huevos se inhibe una hora después de su administración. Las dosis diarias de TBZ esterilizan a los parásitos (59).

c) Aplicaciones terapéuticas en el hombre:

Los parásitos T.canis, T.cati y T.leonina pueden causar en el hombre el síndrome de larva migrans visceral, en el cual las segundas larvas del parásito migran por los órganos internos (68,96). En un estudio donde se analizaron detalladamente 350 casos publicados, el 56 % de ellos correspondía a niños menores de tres años (36). Los adultos no están, sin embargo, exentos; en el Japón se ha reportado este síndrome en un hombre de 52 años de edad. El parásito responsable resultó ser T.cati (107).

No hay un tratamiento específico contra la toxocariosis en el hombre; no obstante, puede ser de gran ayuda la terapia con TBZ y dietilcarbamazina (22,96).

Los ancilostómidos son responsables del síndrome de larva migrans cutáneo, el cual se manifiesta por erupciones cutáneas serpiginosas (68,117). A diferencia del síndrome de larva migrans visceral, no parece haber mayor incidencia en niños que en adultos. La vía de infección es percutánea, cuando las personas caminan descalzas en pastos o suelos contaminados con heces de animales infestados (7,52,64).

Edelglass et al (35) y Fuga et al (42) reportan, en estudios respectivos, que el TBZ constituyó un tratamiento exitoso en pacientes afectados. Asimismo, Daengsvang (25) cita al TBZ como tratamiento eficaz en casos de gnathostomiasis. Los parásitos del género Gnathostoma causan en el hombre disnea, hematuria, hemoptisis, hematemesis y síndromes cerebrales al migrar las formas inmaduras por la piel y los órganos internos (9,25,68).

El TBZ también se ha utilizado, con buenos resultados, contra la triquinosis en el humano. Hasta el momento, es la única sustancia disponible contra este tipo de infestación (30).

d) Otros organismos afectados:

Recientemente, se ha utilizado esta droga en el tratamiento de la peniciliosis intranasal en los perros, obteniéndose resultados satisfactorios en tres animales afectados de un grupo de seis (54). Anteriormente, Negroni et al (85) habían informado que el TBZ era eficaz contra los principales agentes de micosis superficiales y profundas del humano.

E. Administración:

Este fármaco se administra por vía oral, preferiblemente después de las comidas (50).

F. Toxicidad:

17

Se ha mencionado que el TBZ causa vómito en los perros a dosis de 200 mg/kg, acompañado de inanición y leucopenia. Si se continúa administrando la dosis diariamente durante dos años, hay pocas molestias, excepto vómito ocasional y el desarrollo de anemia moderada. Esta última parece estar asociada a un elevado rango de destrucción de las células rojas (59).

Los efectos colaterales son pocas veces observados, y consisten principalmente en anorexia, vómito, mareo, anemia normocrómica, diarrea, estupor, molestias epigástricas y prurito (50).

G. Otros efectos Biológicos y experimentales:

En la FMVZ-UNAM se realizó un ensayo donde diez perros fueron tratados con TBZ a dosis de 100 mg/kg, Vía oral. Fue posible observar un descenso del 20 % en el colesterol sérico, aumento del 100 % en la transaminasa glutámica oxaloacética y un ligero descenso en la transaminasa glutámica pirúvica (79).

H. Presentaciones comerciales:

Existen en México cuatro presentaciones comerciales del TBZ, publicadas en el Diccionario de Especialidades Farmacéuticas utilizado en Medicina Humana (99).

a) Nombre:	Eprofil (Lab. Columbia)
Presentaciones:	Tabletas, suspensión, pomada
Formulación:	TBZ 0.5 g/tab
	12,5 g/100 ml
	5 g/100 g

b) Nombre:	Orogar (Pediatria)
Presentación:	Suspensión
Formulación:	TBZ 4 g
	Citrato de pipe_
	razina 10 g
	Vehículo cbp 100 ml

Nota: Las presentaciones comerciales mencionadas se encuentran resumidas en el cuadro 3.

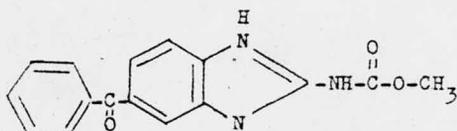
3. MEBENDAZOL (MBZ)

El MBZ fue introducido al mercado gracias a las investigaciones - realizadas en Bélgica por Brugmans et al en 1971 (50). Es un anihel - mítico de amplio espectro, activo contra varias especies de nemátodos y céstodos (10).

A. Estructura química

a) Fórmula:

El nombre químico de este compuesto ha sido reportado como metil-5-benzoyl-2-bencimidazolcarbamato (50,59). Su fórmula estructural es la siguiente:



(41,50,59)

b) Características fisicoquímicas:

El MBZ es un polvo amorfo, de color amarillento y sabor acepta - ble. Es muy poco soluble en agua y en la mayoría de los solventes orgá - nicos, pero soluble en ácido fórmico (30,50,59).

B. Mecanismo de acción:

Spinelli (117) y Jones, Booth y MacDonald (59) refieren que el - MBZ inhibe el ritmo de utilización de la glucosa por el parásito. Por otra parte, Friedman y Platzer (41) demuestran la capacidad inhibito - ria de este antihelmítico en la polimerización de los microtúbulos.

Borgers et al (10) reportan también dicho mecanismo de acción. En el preámbulo de su trabajo escrito afirman que el modo de acción de es - ta droga nunca ha sido explicado de manera satisfactoria, a pesar de - todas las investigaciones bioquímicas e histológicas que han sido rea -

lizadas en el pasado.

Se han descrito cambios ultraestructurales en Ascaris suum des -- pués de la administración de MBZ, demostrándose que las primeras alteraciones morfológicas observadas ocurren en el epitelio intestinal del parásito; la muerte de éste es causada, muy probablemente, por la degeneración irreversible de tal órgano (10).

En el capítulo correspondiente al mecanismo de acción del flubendazol se detallarán los hallazgos realizados hasta la fecha, los cuales describen el mecanismo de acción tanto del MBZ como del FLBZ.

C. Farmacodinamia:

El MBZ y, en general, los bencimidazoles, se absorben muy poco en el tracto gastrointestinal debido a su baja solubilidad en agua, alcanzando un nivel plasmático menor del 1 % de la dosis administrada (30, 59).

El grado de metabolismo de estos compuestos varía de acuerdo con el tipo de sustitución del carbono cinco (30,50).

La absorción del MBZ es rápida, alcanzándose niveles detectables en plasma de dos a cuatro horas después de haber medicado (59). Experimentalmente, se ha administrado la prodroga R-24803 (/5-/2-(4-fluorophenyl)-1,3-dioxolan-2-yl/ 1H-benzimidazol-2-yl/carbamato), observándose niveles plasmáticos de MBZ metabólicamente formado (82).

El MBZ se excreta con las heces en un lapso de 24 a 48 horas (59). La cantidad absorbida se recupera en la orina, en un porcentaje aproximado de 10 % de la dosis administrada, también en 24 a 48 horas. Sólo una pequeña cantidad se excreta en forma de metabolito, el derivado de carboxilado del MBZ (50,59). Se ha detectado, además, un metabolito metilado en la orina de ratas, el (1-metil)-1H-benzimidazol-5-yl)fenilmetanona. Sin embargo, se sospecha que el compuesto es un artefacto, ya que al someter al MBZ a altas temperaturas de evaporación aparecen productos metilados (81).

En apoyo de lo anterior, se ha informado de la formación de otro compuesto metilado, el 2-amino-1-metil-alfa-fenil-1H-benzimidazol-5-metanol, como resultado de la descomposición térmica del MBZ sujeto a pirólisis a temperaturas de 235°C (91).

D. Espectro y dosificación:

a) Espectro y dosificación:

Experimentalmente, el MBZ ha demostrado su eficacia en el tratamiento o prevención de los siguientes parásitos de perros y gatos: - - A.caninum, T.cani, T.leonina, D.caninum, A.tubaeforme, T.taeniaefor - - mis, U.stenocephala, T.vulpis, T.pisiformis, T.hydatigena, E.granulo - sus y D.immitis (2,11,14,21,23,38,39,46,53,57,71,88,89,114,117,118).

Se ha recomendado una dosis de 15 mg/kg para combatir la infección natural causada por A.caninum y T.canis en los perros, con una eficacia de 90 a 100 % (23,114). A esta dosis, el MBZ tiene también efectos ovicidas sobre tales parásitos (23). Sin embargo, no se recomienda en la prevención de la infección prenatal por A.caninum. En un experimento realizado por Bosse (11) se administró una dosis diaria de 100 mg/kg de MBZ a hembras gestantes infectadas con A.caninum y T.canis, encontrándose que el fármaco fue eficaz solamente contra el segundo parásito.

La dosis recomendada de MBZ en el tratamiento de las parasitosis es de 22 mg/kg, según reportan varios autores (53,71). Guerrero et al (53) han encontrado que la aplicación de esta dosis una vez al día, durante tres días, es efectiva contra T.canis (100%), U.stenocephala (100%), A.caninum (99.4%), T.vulpis (100%) y T.pisiformis (93.9%). El mismo régimen observado durante cinco días resultó ser 100 % efectivo contra todos los parásitos anteriormente citados (53).

Por otra parte, London y col (71) determinaron que el nivel óptimo de dosificación para combatir a T.cati, A.tubaeforme y T.taeniaefor

mis, en los gatos, era de 22 mg/kg al día durante tres días. La eficiencia alcanzada fue de 100, 99 y 50 % respectivamente (71).

Bradley y Peters (14) mencionan también que la dosis más eficaz - en el tratamiento de A.tubaeforme, en gatos infectados naturalmente, fue de 22 mg/kg, con una eficacia de 95.5 %. T.cati fue 100 % afectado por dosis de 11 a 33 mg/kg; la administración de 11 a 22 mg/kg resultó, a su vez, altamente eficaz contra D.caninum (14).

Las parasitosis causadas por D.immitis y E.granulosus han sido - tratadas experimentalmente con varios antihelmínticos. El MBZ resultó eficaz, pero se prefiere utilizar otros fármacos en la práctica diaria al combatir estos parásitos, ya que hay mucha mayor eficacia (39,117).

El MBZ es adecuado también en el tratamiento de las zoonosis ocasionadas por E.granulosus y T.vulpis (20,34,133).

Se ha empleado el MBZ micronizado en partículas menores a diez micrómetros (un micrómetro equivale a una milésima de milímetro). Gemmell y col (46) han observado que esta presentación es mucho más efectiva que el fármaco granulado, utilizándose con base en la teoría de que el aumento de la superficie hace mayor la disolución y el contacto con el parásito (117). Aplicado en dosis únicas de 5 a 20 mg/kg se alcanza 100 % de eficacia, según menciona Scinelli (117), pero aún no es recomendado su uso en la práctica diaria en forma rutinaria.

Esguerra y col (38) administraron el MBZ micronizado a perros infectados con T.vulpis, 100 mg dos veces al día, durante cinco días. Al realizar el análisis fecal la cuenta de huevecillos del parásito había reducido, en promedio, 96.4 % (38).

E. Administración:

Una modalidad de administración del MBZ consiste en combinarlo con niclosamida y timidazol con papaína, obteniéndose un tratamiento de amplio espectro contra los parásitos gastrointestinales caninos (2). Dicha mezcla eliminó por completo de las heces los huevos de D.caninum, A.caninum, T.canis y T.leonina (2).

En general, se recomienda la administración de los bencimidazoles por vía oral únicamente, en forma de suspensión, polvo o micronizado que se mezcla con el alimento (59).

F. Toxicidad:

Los bencimidazoles antihelmínticos son generalmente calificados como poco tóxicos y bien tolerados, aún en animales jóvenes, enfermos o debilitados. Experimentalmente, se ha encontrado que la LD₅₀ del MBZ, en el perro, es de 640 mg/kg. Los intentos de causar la muerte por intoxicación en animales de laboratorio han fracasado, porque las ratas y los ratones toleran las máximas cantidades, hasta 10,000 mg/kg (59).

Ocasionalmente, se presenta vómito en los perros por la administración de este medicamento (88). Bradley y Peters (14) mencionan que no han observado efectos colaterales ni enfermedades manifiestas en gatos tratados con MBZ. Ninguna otra referencia estudiada hace hincapié en la presentación de efectos tóxicos en los felinos.

Bosse (11,13) refiere que el MBZ aplicado a hembras gestantes fue probablemente responsable del bajo peso de los cachorros al nacimiento. No indica la presentación de ningún otro problema.

No obstante lo anterior, en los últimos años se ha asociado la administración del MBZ con la necrosis hepática aguda, en el tratamiento rutinario de control de las parasitosis caninas (95), como lo indican también los trabajos realizados por Swanson y Breider (119), quienes hacen referencia a una serie de reportes clínicos que relacionan el tratamiento de control con MBZ, a dosis terapéuticas, con disfunción hepática en el perro. Al ocurrir la intoxicación, aparecen algunos signos de disfunción hepática, como son letargo, vómito, ictericia y aumento de actividad de las enzimas hepáticas, en un lapso de catorce días postadministración. Histológicamente, es posible apreciar la existencia de necrosis centrilobular hemorrágica en el hígado.

En casos severos, se ha reportado la presentación de encefalopatía hepática, observándose los signos característicos de este síndrome (119).

Se sugiere que el MBZ es una hepatotoxina intrínseca, pero aún no se han realizado estudios controlados que así lo demuestren (95,119). Además, es posible que existan factores concurrentes que ocasionen este síndrome. Es necesario realizar estudios para determinar si el MBZ es responsable de producir efectos hepatotóxicos directos, o bien, si aumenta su toxicidad debido a la interacción de ciertos factores farmacológicos o ambientales (119).

G. Presentaciones comerciales:

Debido a la amplia aplicación del MBZ en las parasitosis humanas, existen en el mercado numerosas presentaciones; ninguna de ellas es - producto veterinario (99).

- | | | |
|----|-----------------|---|
| a) | Nombre: | Amycil (Rep. e Investigaciones Médicas) |
| | Presentaciones: | Tabletas, suspensión |
| | Formulación: | MBZ 100 mg/tab
2 g/100 ml |
| b) | Nombre: | Benbén (Farmacéuticos Andrei) |
| | Presentaciones: | Tabletas, suspensión |
| | Formulación: | MBZ 100 mg/tab
2 g/100 ml |
| c) | Nombre: | Bendazol (Lab. Liomont) |
| | Presentaciones: | Tabletas, suspensión |
| | Formulación: | MBZ 100 mg/tab
20 mg/ml |
| d) | Nombre: | Bensalmín (Fármacos Continentales) |
| | Presentaciones: | Suspensión |
| | Formulación: | MBZ 2 g/100 ml |
| e) | Nombre: | Fedal Soltric (Lab. Fedal) |
| | Presentaciones: | Tabletas, suspensión |
| | Formulación: | MBZ 100 mg/tab
100 mg/5 ml |
| f) | Nombre: | Helmibén (Lab. Infan) |
| | Presentaciones: | Tabletas, suspensión |
| | Formulación: | MBZ 100 mg/tab
100 mg/5 ml |
| g) | Nombre: | Helmizoyl (Anderson de México) |
| | Presentaciones: | Tabletas, suspensión |
| | Formulación: | MBZ 100 mg/tab
2 g/100 ml |
| h) | Nombre: | Mebeciclol (Lab. Columbia) |
| | Presentaciones: | Tabletas |
| | Formulación: | MBZ 60 mg
Niclosamida 200 mg
Timidazol 300 mg
Excipiente cbp 1 tab |
| i) | Nombre: | Mebedal (I.M. Bruuard) |
| | Presentaciones: | Tabletas, suspensión |
| | Formulación: | MBZ 100 mg/tab
2 g/100 ml |

- j) Nombre: Mebendazol Diba (Lab. Diba)
Presentaciones: Tabletas
Formulación: MBZ 100 mg/tab
- k) Nombre: Mebendazol Valdecasas (Lab. Valdecasas)
Presentaciones: Tabletas, suspensión
Formulación: MBZ 100 mg/tab
2 g/100 ml
- l) Nombre: Mebendex (Index de México)
Presentaciones: Tabletas
Formulación: MBZ 100 mg/tab
- m) Nombre: Mebensole (Lab. Columbia)
Presentaciones: Tabletas, suspensión
Formulación: MBZ 100 mg/tab
2 g/100 ml
- n) Nombre: Mebentiasis (Farmacéutica Dupher)
Presentaciones: Tabletas, suspensión
Formulación: MBZ 100 mg/tab
2 g/100 ml
- o) Nombre: Medosil (Lab. Wayne)
Presentaciones: Tabletas
Formulación: MBZ 100 mg/tab
- p) Nombre: Novelmín (Lab. Senal)
Presentaciones: Tabletas
Formulación: MBZ 100 mg/tab
- q) Nombre: Panvermín (I.F. Andrómaco)
Presentaciones: Tabletas, suspensión
Formulación: MBZ 100 mg/tab
100 mg/5 ml
- r) Nombre: Profenzol (P.M. Farcoral)
Presentaciones: Tabletas, suspensión
Formulación: MBZ 100 mg/tab
2 g/100 ml
- s) Nombre: Quimffezol (Quimffer de México)
Presentaciones: Tabletas, suspensión
Formulación: MBZ 100 mg/tab
2 g/100 ml
- t) Nombre: Revapol (Lab. Aplicaciones Farmacéuticas)
Presentaciones: Tabletas, suspensión
Formulación: MBZ 100 mg/tab
100 mg/5 ml
- u) Nombre: Verm (Fármacos Exakta)
Presentaciones: Tabletas, suspensión
Formulación: MBZ 100 mg/tab
2 g/100 ml

- v) Nombre: Vermox (Janssen Farmacéutica)
Presentaciones: Tabletas, suspensión
Formulación: MBZ 100 mg/tab
20 mg/ml
- w) Nombre: Vertex (Lab. Carnot)
Presentaciones: Tabletas, suspensión
Formulación: MBZ 100 mg/tab
2 g/100 ml
- x) Nombre: Zolend (Lab. Romsa)
Presentaciones: Tabletas, suspensión
Formulación: MBZ 100 mg/tab
2 g/100 ml

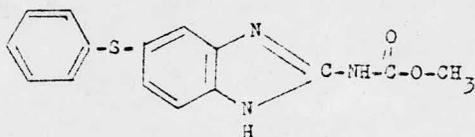
4. FENBENDAZOL (FBZ)

A. Estructura química:

a) Fórmula:

El FBZ es un derivado de los bencimidazoles que ha sido empleado rutinaria y exitosamente en ovejas, bovinos, cerdos, y experimentalmente, en perros y gatos (117).

Su nombre químico es metil-5-(feniltio)-2-bencimidazolcarbamato (59), y la fórmula estructural es:



(41,59,106)

El radical fenilo, unido a un azufre, se expresa molecularmente como $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ (106); NHCOOCH_3 corresponde al radical carboxilo, el cual incluye a este fármaco dentro de los bencimidazolcarbamatos.

b) Características físicoquímicas:

Se trata de un polvo blanco y cristalino, insoluble o sólo ligeramente soluble en agua. Es soluble en dimetilsulfóxido (59).

B. Mecanismo de acción:

Al ser experimentado este compuesto en ratones parasitados por T. spiralis, se comprobó que causaba necrosis tisular y muerte del parásito en fase intestinal (106). Se cree que, como se ha postulado para los otros bencimidazoles antihelmínticos, inhibe el ingreso de glucosa al nemátodo. La glucosa difunde pasiva y activamente del fluido luminal a través de la pared intestinal del parásito, la cual consta de una sola capa celular, a su fluido celómico. Al impedirse la absorción

de glucosa, se estimula la utilización de glucógeno por parte del parásito. Las reservas de glucopogeno finalmente se agotan, y el organismo así dañado es incapaz de producir ATP (59). El nivel de glucosa en el mamífero no es afectado, aún cuando se utilicen dosis elevadas (59).

C. Farmacodinamia:

Se absorbe sólo una pequeña cantidad, alcanzándose niveles plasmáticos en dos a cuatro horas postadministración, los cuales nunca son mayores del 1 % de la dosis administrada (59).

Se excreta por la orina y por las heces. Pequeñas cantidades de FBZ, así como de otros bencimidazoles, continúan siendo excretadas hasta ocho días después de haber administrado una dosis única. Es posible detectar cantidades residuales en los tejidos, especialmente en el hígado (0.3 microgramos/gramo) hasta dos semanas después de haber dosificado (59).

D. Espectro:

a) Espectro y dosificación:

El FBZ se ha probado experimentalmente en el tratamiento de las parasitosis causadas por T.canis, A.caninum, T.vulpis, D.caninum, T.leonina, U.stenocephala, T.hydatigena, P.kellicotti, Microcoelium spp, A.abstrusus, y T.cati (11,12,13,17,33,44,46,63,87,93,97,98,101,110) .

De acuerdo a los resultados obtenidos por Burke y Roberson (17) , una dosis de 50 mg/kg durante tres días tuvo eficiencia de 93 % contra T.canis. Otros autores recomiendan la administración de 40 mg/kg (dosis única), 35 mg/kg durante tres días, 50 mg/kg durante tres días y 20 mg/kg durante tres días

20 mg/kg durante tres días (17,63,87,97). Todos estos tratamientos fueron eficaces contra T.canis. Se sugiere, sin embargo, utilizar un régimen de 50 mg/kg al día durante tres días; dicha dosis es efectiva en los perros contra las infecciones naturales causadas por T.canis, U. stenocephala, A.caninum, T.vulpis, Taenia spp y contra las infecciones causadas por T. leonina (97).

La dosis de 40 mg/kg fue parcialmente insuficiente para combatir a T.vulpis, y completamente ineficaz contra los céstodos (87).

La especie T.hydatigena, en el perro, es susceptible a la acción del FBZ (46). La dosificación indicada es 50 mg/kg durante tres días, o bien, 100 mg/kg en dosis única (44,97).

El FBZ también es eficaz contra la paragonimiasis pulmonar del perro, la cual es debida a la infestación por P.kellicotti. El tratamiento deberá ser prolongado, de 10 a 14 días, en dosis de 50 a 100 mg/kg. Utilizando el primer régimen, los huevecillos del parásito desaparecen de las heces en un lapso de tres a ocho días; bajo la segunda dosificación, el excremento se encuentra libre de huevecillos en tres días -- (33).

En los gatos, el FBZ fue experimentado a dosis de 50 mg/kg durante tres días; parece ser completamente efectivo contra T.cati, T.taeniaeformis y A. tubaeforme (98).

Su eficacia contra los parásitos pulmonares A.abstrusus resultó dudosa a la dosis citada. Aunque el número de lesiones pulmonares se redujo a la mitad en los gatos tratados, no hubo seguridad estadística al probar la hipótesis. Sin embargo, Roberson y Burke (98) afirman que se requiere realizar experimentos utilizando dosis más elevadas o períodos de tratamiento más prolongados.

Smith (110) efectuó un estudio de tal naturaleza, empleando dosis de 20 mg/kg durante cinco días, dos veces, con un intervalo de cinco días. Los signos respiratorios desaparecieron, así como los huevecillos del parásito en las heces examinadas (110).

El FBZ ha sido probado también contra la infección pancreática --

por fasciola en el gato (Dicrocoelium spp), con buenos resultados. La dosis empleada fue de 30 mg/kg durante seis días (101).

b) Prevención de las infecciones prenatales:

Nicholas y col (86) notificaron acerca de la elevada susceptibilidad aparente de las larvas migratorias al FBZ. En su artículo se discute la posible aplicación de este fármaco para prevenir la infección prenatal en los perros.

La transmisión de A.caninum y U.stenocephala a los cachorros puede tener lugar a través de la leche. La excreción de larvas en la leche es, por lo general, mayor durante los primeros siete días de lactancia. Las larvas pueden ser reactivadas y excretadas en menor número durante las segunda y tercera lactaciones después de la infección inicial (12).

En el caso de T.canis, la infección llega a establecerse a través de la placenta, o bien, por la leche. La infección transplacentaria ocurre con frecuencia si la madre adquirió el parásito antes del último cuarto de gestación, en tanto la infección galactogénica se presenta cuando la madre es infectada durante los últimos quince días de preñez (12).

Es posible prevenir las infecciones prenatales causadas por los tres parásitos con un tratamiento regular de las madres, empleando FBZ a dosis de 100 mg/kg desde el día treinta de gestación hasta el parto (12,13,73).

E. Administración:

El FBZ es administrado por vía oral. Los animales lo consumen sin resistencia al mezclarlo con leche y alimento comercial (11).

McBeath (76) ha estudiado las modalidades de administración tanto en dosis únicas elevadas, como en dosis bajas repetidas por varios días. Con base en los resultados obtenidos recomienda el empleo del régimen menor, en dosis repetidas. Otros investigadores mencionan que -

las dosis muy altas de FBZ son pobremente asimiladas (86).

F. Toxicidad:

Burke y Roberson (17) informan que no se presentan signos de toxicosis al administrar este medicamento a dosis terapéuticas. Sin embargo, los perros sometidos a dosis masivas pueden presentar signos digestivos como vómito, anorexia, diarrea, etc (74).

G. Presentaciones comerciales:

Existe en México un solo producto comercial que contiene FBZ, en tres presentaciones. Se trata de un medicamento de uso veterinario (100).

a) Nombre:	Panacur (Química Hoechst de México)		
Presentaciones:	Suspensión	10 %	
	Granulado	22 %	
	Polvo	4 %	
Formulación:	FBZ	100 mg/ml	
		222 mg/ g	
		40 mg/ g	

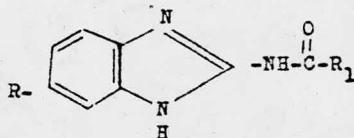
5. PARBENDAZOL (PBZ)

A. Estructura química

a) Fórmula:

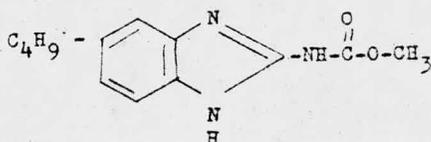
El PBZ es un antihelmíntico eficaz en ovejas, bovinos y cerdos. - Actúa contra cepas parasitarias resistentes a la fenotiazina, y es relativamente atóxico (117). En EEUU se ha aprobado su aplicación en los equinos (30).

En 1967 aparece un reporte de la síntesis de este compuesto, bajo el número de serie F 29044. Se le calificó como uno de los más potentes entre diez compuestos estudiados, atribuyendo tal cualidad a la presencia de uno, dos o tres átomos de carbón en el grupo R_1 de la siguiente fórmula:



(1)

El derivado así descubierto fue probado en ovejas, cerdos y pollos (1). El nombre químico del PBZ es metil-5(6)-butil-2-bencimidazol-carbamato (1,59); su fórmula estructural es:



(1,41,59)

b) Características físicoquímicas:

Se trata de un polvo blanco y cristalino. Licuifica a 224-7°C, - descomponiéndose y perdiendo sus cualidades características (1). Es in soluble, o sólo ligeramente soluble en agua, y soluble en los alcoholes (59).

B. Mecanismo de acción:

Al igual que para todos los bencimidazoles, se propone que el PBZ inhibe el ingreso de glucosa al parásito (59). Se postula también la capacidad de este compuesto para inhibir la polimerización de los microtúbulos. En el trabajo realizado por Friedman y Platzer (41), el PBZ se situó entre las cinco sustancias inhibitorias más potentes de las diez empleadas en el experimento.

C. Farmacodinamia:

El PBZ es pobremente absorbido en el lumen intestinal (59). Las observaciones realizadas en ovejas revelaron que el medicamento alcanza concentraciones plasmáticas seis horas después de haberse suministrado en el alimento, y comienza a excretarse en la orina, junto con dos metabolitos (1).

Dieciséis días después de haber sido consumido por los animales, los residuos en los tejidos son menores a 0.1 ppm. La LD₅₀, en las ratas, excede de 4 g/kg (1).

D. Espectro:

De acuerdo a la información reunida, el PBZ se ha probado en el perro en el tratamiento de la infestación causada por T.hydatigena, con resultados satisfactorios (46). También ha sido ensayado en el tratamiento de la cestodosis por D.caninum; el fármaco suspende la eliminación de segmentos por un periodo de veintiún días, pero no tiene acción como tenicida ni como tenífugo (104).

E. Toxicidad:

El fármaco es bien tolerado por los animales, cuando se administra a dosis terapéuticas. En los perros no se presenta toxicidad, aún cuando se aplique a dosis de 800 mg/kg (104).

Se tienen noticias de que el PBZ es teratogénico en ovejas gestantes; por lo tanto, está contraindicado su uso en la preñez (59). Por otra parte, todos los bencimidazoles son compatibles con drogas administradas simultáneamente.

F. Presentaciones comerciales:

Los productos citados a continuación son de uso veterinario (100, 112).

- | | | |
|----|-----------------|--|
| a) | Nombre: | Verminún (Lab. Squibb) |
| | Presentaciones: | Suspensión, polvo |
| | Formulación: | PBZ 1 g/10 ml |
| | | 1 g/10 g |
| b) | Nombre: | Cerditac (Norden) |
| | Presentaciones: | Polvo |
| | Formulación: | PBZ 20 g/100 g |
| c) | Nombre: | Helmitac Premezcla Cerdos (Norden) |
| | Presentaciones: | Premezcla |
| | Formulación: | PBZ 400 g |
| | | Excipiente (gluten de maíz) cbp 5 kg |

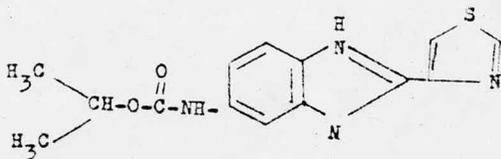
6. CAMBENDAZOL (CBZ)

El CBZ se ha empleado en bovinos, ovejas y cerdos, sin presentarse problemas de toxicidad (117). En los EEUU se ha aprobado su aplicación en el tratamiento de las parasitosis equinas (30).

A. Estructura química:

a) Fórmula:

El nombre químico del CBZ es isopropil-2-(4-tiazolil)-5-bencimidazolcarbamato (59). La fórmula estructural se expone a continuación:



(59)

b) Características físicoquímicas:

La síntesis de este compuesto proporciona un polvo blanco y cristalino, ligeramente soluble en agua y soluble en alcoholes (59).

B. Mecanismo de acción:

El CBZ interfiere con el metabolismo energético del parásito, inhibiendo el mecanismo de la fumarato-reductasa (59). Por otra parte, el CBZ inhibe la polimerización de los microtúbulos; inactiva a la tubulina disponible, acelerando la velocidad de descomposición de la misma (41).

Los efectos experimentales del CBZ en los céstodos indican que -- las reservas de glucógeno del parásito, así como su tamaño, disminuyen sensiblemente (77). En tales estudios, el CBZ fue cinco veces más potente que el TBZ, demostrándose que los céstodos tratados absorbían y metabolizaban cantidades mucho menores de glucosa que los controles. A

demás, se observó una sensible disminución en la eficacia para acumular glucosa contra un gradiente de concentración (77).

C. Farmacodinamia:

El CBZ se absorbe en cantidades muy pequeñas del lumen intestinal y es rápidamente metabolizado en gran número de productos de degradación. Menos del 5 % del medicamento es excretado como CBZ. Aparece en las heces y en la orina bajo diversos metabolitos (30).

D. Espectro:

El CBZ se ha utilizado clínicamente en la terapia de la ascitis parasitaria canina. El paciente presentaba signos de peritonitis piogranulomatosa; el líquido ascítico obtenido para exámenes clínicos contenía gránulos blanquecinos, los cuales resultaron ser larvas de céstodos. Se concluyó que se trataba de tetrathyridias de Mesocestoides spp (51).

Se instiló CBZ intraperitonealmente, a dosis de 500 mg/kg. La suspensión administrada contenía también 106 unidades de penicilina G. Dos semanas después de este tratamiento, el fluido ascítico había disminuido considerablemente, pero aún existían tetrathyridias intactas. Se administró nuevamente penicilina G, a razón de 106 unidades y el paciente se restableció completamente, haciéndose innecesaria la aplicación de un segundo tratamiento con CBZ (51).

Otra aplicación potencial del CBZ es el uso del mismo en la terapia de A.caninum y T.canis. Los ensayos efectuados con ratones demuestran que el fármaco es eficaz contra ambos parásitos; no obstante, el bencimidazol que mejores resultados dió en el experimento fue el MBZ (114,118).

E. Toxicidad:

El CBZ posee efectos teratogénicos en las ovejas gestantes (59).

F. Presentaciones comerciales:

A la fecha, no existe ninguna presentación comercial en México .
En EEUU es posible adquirirlo bajo los nombres de Equiben, Noviben y -
Bonlam (59).

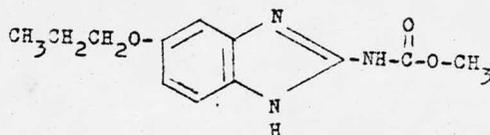
7. OXIBENDAZOL (OBZ)₁

El OBZ es un potente antihelmíntico, con amplio espectro de actividad en las ovejas, los becerros y otras especies animales (135).

A. Estructura química:

a) Fórmula:

El nombre químico de este compuesto es metil-5-n-propoxy-2-bencimidazolcarbamato. Su fórmula molecular es $C_{12}H_{15}N_2O_2$, y la fórmula estructural es expresada como ilustra el siguiente esquema:



(135)

b) Características físicoquímicas:

El peso molecular de la sustancia es igual a 249.276. Se trata de un polvo estable, inodoro, de color blanco o amarillento. Es insoluble en agua, y sólo ligeramente soluble en la mayoría de los solventes orgánicos. Posee un punto de fusión de 230-5°C (135).

B. Mecanismo de acción:

El OBZ se encuentra entre los cinco derivados bencimidazoles más potentes como inhibidores de la polimerización de los microtúbulos, en un grupo de diez compuestos evaluados (41).

C. Farmacodinamia:

Se ha reportado que el OBZ absorbido del tracto intestinal es

1: Norden de México

excretado por la leche, en estudios realizados en la vaca lechera - - (135).

D. Espectro:

Gemmell y col (46) reportan que el OBZ es efectivo contra la T.hy datigena en el perro.

En otros estudios efectuados con varios bencimidazoles antihelmínticos, se evaluó experimentalmente la eficacia de los mismos contra -- las infecciones causadas por A.caninum y T.canis (114). Se administraron dosis de 100 mg/kg durante tres días a ratones inoculados con larvas de ambos parásitos. Los animales fueron sacrificados para evaluar la presencia de larvas somáticas (114).

El OBZ fue eficaz contra A.caninum; sin embargo, el antihelmíntico que rinde mejores resultados fue el MBZ. Las larvas de T.canis no se vieron afectadas por el OBZ (114).

Por otra parte, el fármaco se ha probado recientemente contra T. spiralis, en animales de laboratorio. Los resultados fueron satisfactorios, pero el OFZ fue más eficaz (62).

E. Toxicidad:

No se encontraron reportes de efectos adversos causados por el -- OBZ.

F. Presentaciones comerciales:

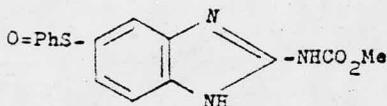
Los productos citados a continuación son de uso veterinario (100, 112):

a) Nombre:	Cerditac X (Norden)
Presentaciones:	Polvo
Formulación:	OBZ 20 g/100 g

- b) Nombre: Equitac (Norden)
Presentación: Polvo
Formulación: OBZ 2.5 g/30 g
- c) Nombre: Equitac P (Norden)
Presentaciones: Polvo
Formulación: OBZ 2.5 g
Piperazina 13.75 g
Excipiente 45.00 g

8. OXFENDAZOL (OFZ)₁A. Estructura química:

El nombre químico del OFZ es metil-5(6)-fenil-sulfinil-2-bencimidaz₇olcarbamato. Su fórmula estructural es:



(134)

B. Espectro:

Se ha experimentado el efecto del OFZ en los siguientes parásitos: E.granulosus, T.hydatigena, T.spiralis, A.caninum y T.canis (11, 13, 47, 62, 86, 93, 114, 118).

Los ensayos realizados con el OFZ en perros infectados con E.granulosus o T.hydatigena, indicaron que un solo tratamiento era suficiente para disminuir la proporción de perros infectados con céstodos - - (47).

Simultáneamente, Karunakaran y Denham (62) compararon el efecto antihelmíntico del OFZ con el del OBZ en ratones infectados con T.spiralis, concluyendo que el OFZ presentaba actividad letal contra el parásito.

El efecto del OFZ contra A.caninum y T.canis fue ensayado, en un principio, en animales de laboratorio por Nicholas & Stewart (86), - - Sonnen (114) y por Stoye & Sonnen (118).

Además, existen otros ensayos donde se indica que el OFZ es eficaz contra las larvas somáticas de ambos parásitos (93). En la prevención prenatal, el OFZ fue administrado a perras gestantes a partir del día treinta de preñez; el fármaco resultó eficaz contra las larvas somáticas tanto de ancilostómidos como de ascáridos, aunque algunas larvas de T. canis fueron detectadas en algunos animales (11,13).

Debido a que los resultados reportados no son concluyentes, se sugiere optar por la utilización del FBZ en la prevención prenatal de estos parásitos.

C. Administración:

El OFZ no es totalmente aceptado por los animales cuando se suministra mezclado con leche (11). Es mejor, por lo tanto, administrar el medicamento directamente en forma de suspensión o tabletas.

Nicholas y Stewart (86) han encontrado que las dosis elevadas de OFZ probablemente no sean asimiladas por completo. En consecuencia, deberá preferirse la utilización de este fármaco en dosis bajas, por varios días.

En condiciones experimentales, se ha observado que la acción del antihelmíntico diamfenetida se potencializa cuando es administrado en combinación con el OFZ (131).

D. Toxicidad:

Cuando la dosis de OFZ excede de 20 mg/kg es posible la presentación ocasional de diarrea transitoria, en los perros adultos. Por otra parte, se ha reportado que los cachorros de hembras tratadas con OFZ durante la preñez han presentado palatosquisis con mayor frecuencia, sin llegarse a aclarar si tal efecto teratogénico fue causado verdaderamente por el fármaco, o bien, producto de factores circunstanciales (11).

E. Presentaciones comerciales:

No existe en México ninguna presentación comercial de este anti - helmítico.

9. FLUBENDAZOL (FLBZ)₁

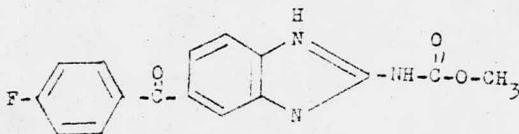
De la serie de bencimidazoles antihelmínticos desarrollados hasta el momento, el MBZ es el mejor conocido, gracias a su muy amplio espectro (124). El FLBZ es un p-flúor análogo del MBZ y es comparable a este último en cuanto a espectro, pero difiere en la tolerancia. El FLBZ es mejor tolerado, especialmente en aquellas especies animales que -- muestran una alta sensibilidad al MBZ (124).

El fármaco referido posee un amplio espectro de actividad antihelmíntica, tanto en los animales como en el hombre (81). Se ha afirmado que posee el mismo mecanismo activo que el MBZ (124).

El FLBZ fue sintetizado por primera vez a finales de 1968, y estudiado bajo el número de serie R 17889 (81,134). Se patentó en los EEUU en 1969 (134).

A. Estructura química:

El nombre químico del FLBZ es metil/5-(4-fluorobenzoyl)-1H-bencimidazol-2-yl/carbamato (10,122,124,134). Su fórmula estructural es la siguiente:



(124,134)

B. Mecanismo de acción:

Los cambios morfológicos y estructurales causados por la acción del MBZ y el FLBZ son descritos en el trabajo publicado por Borgers et al (10). Ambos fármacos actúan sobre los órganos de absorción de tres parásitos estudiados: A.suum, S.trachea y larvas de T.taeniaeformis. E

1: Janssen Farmacéutica

xiste interacción de estas drogas con los microtúbulos citoplasmáticos, la cual es interpretada como la causa inicial de la desorganización citoplasmática subsecuente, la degeneración lítica de las células de absorción y la muerte del parásito (61).

La diferencia extrema de sensibilidad hacia dichos antihelmínticos entre las células del huésped y las del parásito aún no ha sido explicada. No hay, hasta la fecha, indicación de ninguna diferencia estructural, química o morfológica entre los túbulos de los parásitos y los de las células de los vertebrados superiores, aunque no deberá desecharse tal posibilidad. La divergencia puede deberse a un diferente metabolismo de las drogas, a diferentes lugares de interacción, o a una distinta susceptibilidad de los mecanismos regulatorios responsables de la polimerización y despolimerización de los microtúbulos (10).

El tracto intestinal de A.suum está compuesto de una capa simple de células cilíndricas no reemplazables, conteniendo gran número de gránulos secretorios. Se asume que tales gránulos son los acarreadores del material de revestimiento hallado en las microvellosidades, y que una parte de él es constituido por enzimas hidrolíticas y proteolíticas (10).

Los cambios observados en A.suum al administrar MBZ o FLBZ son muy similares a aquellos manifestados por S.trachea. Los microtúbulos desaparecen de las células, y los gránulos de secreción se acumulan y fusionan en el citoplasma; al cabo de un tiempo, es posible detectar actividad por parte de la enzima fosfatasa ácida (ACPasa), aumento de volumen celular y pérdida de las microvellosidades. Los cambios degenerativos en las células intestinales del parásito son irreversibles, ya que el epitelio es permanente. Se cree que los antihelmínticos mencionados son responsables de la desintegración del sistema microtubular citoplasmático, lo cual bloquea el transporte de los gránulos secretorios desde el aparato de Golgi hasta la superficie celular. Esto conduce a la acumulación de los productos de secreción en la misma célula, efecto que puede causar dos tipos de daño:

- a) La superficie de absorción se ve desprovista de las enzimas necesarias para la digestión y absorción de los nutrientes
- b) Es posible que las enzimas proteolíticas e hidrolíticas sean activadas, causando la autólisis celular (10).

Con el fin de verificar si los parásitos que carecen propiamente de un tracto intestinal se ven afectados de la misma manera, se estudió también el efecto de MBZ y FLBZ sobre las larvas de T.taeniaefor - mis. El tegumento del cisticerco de este parásito es una estructura sincitial tapizada de microvellosidades (microtriquia), a través de la cual son absorbidos los nutrientes. El cisticerco posee finos microtúbulos citoplasmáticos en sus células tegumentarias, parenquimales, musculares, sensoriales y aquéllas del canal excretorio (10).

La acción de las drogas suministradas fue responsable de la desaparición de los microtúbulos tegumentarios. La microtriquia desapareció, las regiones nucleadas aumentaron de volumen debido a la excesiva acumulación de vesículas y, después de setenta y dos horas, las células sufrieron lisis y ruptura. Se concluye que, en forma similar a los nemátodos descritos, el sistema microtubular tegumentario del céstodo corresponde al transporte de nutrientes, y es más susceptible que otras estructuras a la acción de los fármacos experimentados (10).

C. Farmacodinamia:

El metabolismo del FLBZ ha sido estudiado en el hombre, en las ratas y en el perro, encontrándose niveles bajos de la droga en el plasma y en la orina de las tres especies (81,82). Es posible cuantificar niveles plasmáticos de la droga hasta seis semanas después de la administración de la misma (82). No obstante, cerca del 88 % se excreta en cuatro días, 81.5 % con las heces y 6.3 % con la orina (81).

Más del 90 % del FLBZ en heces se encuentra bajo la forma del compuesto original, en tanto el porcentaje correspondiente a la orina se debe casi exclusivamente a metabolitos (81).

Los niveles plasmáticos corresponden, en su mayoría, a derivados

del FLBZ y no al compuesto en sí. La curva de excreción en la orina es similar a la gráfica de concentración en sangre, alcanzando su máximo nivel en veinticuatro horas.

Los metabolitos de la droga pasan, por sangre, al hígado, donde son conjugados con sulfato o glucurónido en su mayoría. Algunos de ellos se eliminan por la bilis y al pasar al tubo intestinal son desconjugados por la microflora presente ahí, y reabsorbidos por la pared intestinal, estableciéndose una circulación enterohepática del fármaco (81). Para una mejor comprensión deberá consultarse la Figura 1, la cual ilustra el metabolismo del FLBZ.

Cualquiera de los cuatro metabolitos formados en el organismo puede ser encontrado en la orina o en las heces. Cabe la posibilidad de que el último metabolito del esquema sea un artefacto; no obstante, de acuerdo a los estudios realizados, se trata de un compuesto formado por la ruta metabólica de metilación (81).

Se ha establecido también que el FLBZ puede formarse dentro del organismo a partir de la prodroga R 34803 (82).

D. Administración:

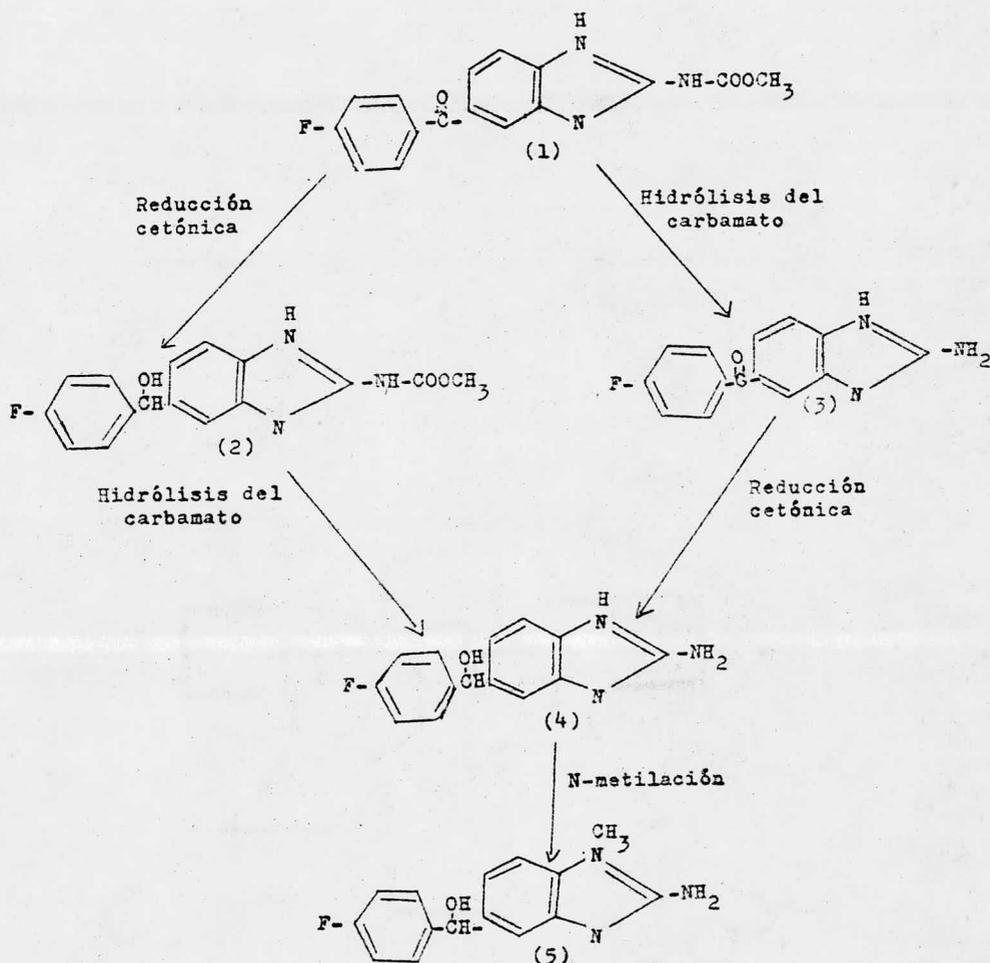
Se ha determinado que la absorción del FLBZ está limitada por la pobre solubilidad del compuesto en el tracto intestinal. En el hombre, la absorción oral es francamente mejorada cuando se administra junto con algún alimento (82).

El FLBZ se ha administrado por vía intragástrica, subcutánea e intramuscular; por vía oral es completamente aceptado por los animales si se mezcla con alimento o con leche (10,11,29,124).

E. Espectro:

El FLBZ ha sido experimentado con éxito contra los parásitos T. -

FIGURA 1



- (1) Flubendazol
 (2) R 38758 metil/5-/alfa-hidroxi-alfa-(4-fluorofenil)metil-/1H-benzimidazol-2-yl/carbamato
 (3) R 35475 (2-amino-1H-benzimidazol-5-yl)-4-fluorofenil-metanona
 (4) 2-amino-alfa-(4-fluorofenil)-1H-benzimidazol-5-metanol
 (5) 2-amino-alfa-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-benzimidazol-5-metanol

(81)

leonina, T.canis, U.stenocephala, T.vulpis, A.caninum y B.pahangi (10, 11, 27, 29, 114, 118, 124) .

Sonnen (114) y Stoye et al (118) han realizado también ensayos en ratones infectados con A.caninum y T.canis, sometiénolos a terapia con FLBZ. El fármaco resultó eficaz contra el primer parásito, pero en menor grado que el MBZ; los ascáridos no se vieron significativamente afectados.

En estudios efectuados en el perro, se evaluó al FLBZ como anti-helmíntico preventivo de las infecciones prenatales por ambos parásitos; las hembras gestantes recibieron 100 mg/kg de peso a partir del día treinta de gestación (11). Los resultados obtenidos indican que, en el perro, el FLBZ es eficaz contra las larvas somáticas de T.canis, e inofensivo para A.caninum (11).

Otros parásitos del perro fueron afectados por el FLBZ a dosis de 100 mg, dos veces al día. Se probaron también dosificaciones de 20 - - mg/kg en dosis única, y 100 mg tres veces al día, pero no fueron tan eficaces como la primera dosis citada. Este experimento fue realizado en perros infectados con T.leonina, T.canis, U.stenocephala y T.vul -- pis (124).

La larva del parásito T.taeniaeformis, propio de los felinos, se vió afectada por dosis únicas de 10 a 40 mg/kg vía parenteral (10). -- Sin embargo, los sujetos de experimentación fueron animales de laboratorio, y no se hace referencia a la dosis adecuada para el hospedador natural.

La filaria B.pahangia, en cambio, es destruida en el gato con una sola dosis de FLBZ, 100 mg/kg, vía subcutánea (29). Sólo las macrofilarias son susceptibles al efecto del antihelmíntico, en tanto las microfilarias no sufren daño alguno. En estudios preliminares, se ha sugerido utilizar al fármaco contra D.immitis, con miras a probar su efectividad (27).

F. Toxicidad:

La LD₅₀ excede los 2560 mg/kg (124). Los estudios de toxicidad crónica en el perro se extendieron por un periodo de tres meses. Durante el experimento, todos los animales fueron examinados diariamente para evaluar el estado de salud, comportamiento, efectos clínicos y respuesta farmacológica; el comportamiento y la apariencia fueron normales en todos los grupos experimentales (124).

No se registraron muertes; la presión arterial, los valores de frecuencia cardíaca y los ECG no se vieron alterados. Al examen histopatológico de los animales no se detectaron anomalías en ningún órgano (124).

Asimismo, se investigaron los efectos tóxicos del FLBZ, en ratas, en cuanto a embriotoxicidad, teratogénesis, efectos perinatales y postnatales, fertilidad tanto en el macho como en la hembra. En ningún caso fue posible detectar alteraciones causadas por el FLBZ (124).

En conclusión, puede decirse que el FLBZ es un compuesto muy seguro que no ocasiona efectos adversos.

G. Presentaciones comerciales:

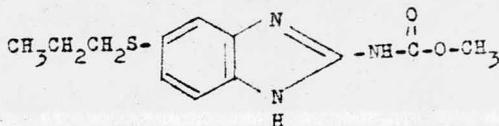
No existen en México presentaciones comerciales de este antihelmíntico. Ha sido introducido en otros países a partir de 1980 bajo el nombre de Fluvermal; este producto se presenta en tabletas de 100 mg - en países como Afganistán, África Central, Francia, Martinica, etc. - En Bélgica existe, además, una presentación en jarabe que contiene 20 mg de FLBZ por ml de medicamento (134).

10. ALBENDAZOL (ALBZ)₁

En 1976 se reporta por vez primera el descubrimiento de un anti-helmíntico bencimidazol activo contra nemátodos, céstodos y tremátodos. "Este -cita el artículo de referencia- es el primer antihelmíntico reportado que promete tener actividad útil contra todos los tipos de helmintos que amenazan a nuestros animales domésticos.....; en todo el mundo se están realizando investigaciones para evaluar su seguridad y eficiencia" (123).

A. Estructura químicaa) Fórmula:

El nombre químico del ALBZ es metil-5-tiopropil-1H-bencimidazol-2-yl-carbamato (78,111). Su fórmula estructural es:



(111).

b) Características físicoquímicas:

Este compuesto posee un peso molecular de 265.342. Se trata de un polvo blanco o amarillento, con punto de fusión de 208 a 210°C. Es in soluble en agua, soluble en dimetilsulfóxido y ácido acético. Es también soluble en soluciones de ácidos o bases fuertes pero, en este caso, puede ser recuperado por neutralización sin sufrir cambio alguno si la mezcla no ha sido sometida a calor o almacenada por largos periodos. - La adición de un solvente, como el alcohol, incrementa su solubilidad - (111).

B. Mecanismo de acción:

Se ha postulado que el ALBZ causa lesiones tisulares y muerte del

parásito debido a que inhibe la utilización de la glucosa (78). Sin embargo, el mecanismo exacto no ha sido totalmente esclarecido. Se ha concluido que el ALBZ posee acción inhibitoria sobre el metabolismo energético, porque otros compuestos benzimidazoles han mostrado tal actividad in vitro (111).

C. Farmacodinamia:

El ALBZ es excretado por vía urinaria y fecal. Alcanza niveles plasmáticos bajos al compararse con la dosis administrada; se cree que la vida media del compuesto es de diez horas aproximadamente (111).

Los principales metabolitos del fármaco son los derivados sulfóxido y sulfano. Es posible que la mayor parte de la actividad antihelmínica del ALBZ, en ovejas, sea debido a los metabolitos formados por el organismo y no a la droga en sí (75).

D. Espectro:

La eficacia del ALBZ ha sido experimentada en diferentes especies parasitarias: E.hirthi, F.osleri, A.caninum, T.canis, B.pahangi, C.plica, P.kellicotti y Mesocestoides spp (11,15,28,32,37,48,49,58,93,105,114,118,127,128,129).

Diversos autores reportan la eficacia del ALBZ contra las larvas somáticas de A.caninum y T.canis. Los experimentos realizados en ratones demuestran que el fármaco reduce el número de larvas de ambos parásitos (93,118). La dosis terapéutica de ALBZ contra ellos es de 50 mg/kg, durante tres días (123).

En el perro, se ha administrado el compuesto a hembras gestantes con el propósito de prevenir la infección prenatal por A.caninum y T.canis. La dosis empleada es de 100 mg/kg a partir del día treinta de gestación. Se ha encontrado que el ALBZ es totalmente eficaz contra las formas somáticas e intestinales del primero, y contra las formas

somáticas del segundo (11,13,114).

En otros estudios, se ha demostrado que el parásito pulmonar F. hirthi es transmitido de la hembra a los cachorros a través de las heces. Las larvas del parásito son ingeridas por la camada, usualmente entre la cuarta y la quinta semanas de lactancia (49). En cachorros Beagle experimentalmente infectados con F. hirthi, fue efectiva la dosis de ALBZ de 25 a 50 mg/kg dos veces al día, durante cinco días; persistió una pequeña proporción de parásitos, pero estériles. Georgi et al (48) sugieren que el tratamiento con ALBZ sería útil para evitar la transmisión de la madre a la camada. Posteriormente el mismo investigador, colaborando con otros grupos de estudio, establece dosis preventivas aplicables a la madre de 50 mg/kg dos veces al día, durante cinco días, o bien, 25 mg/kg dos veces al día, por cinco días, repitiendo este último tratamiento en un lapso de dos a cuatro semanas (37,49).

El ALBZ es también eficaz contra F. osleri, a dosis de 9.5 mg/kg durante 55 días. Los signos clínicos de la enfermedad desaparecen en un mes, pero es necesario continuar la terapia para eliminar completamente los nódulos pulmonares remanentes. Tales lesiones pueden persistir hasta por más de un año después de haberse aplicado el tratamiento (129).

Debido a la escasez de información en la literatura acerca del tratamiento de Mesocostoides spp en el perro, Todd (127) realiza un estudio para evaluar la eficacia del ALBZ contra este parásito. Los resultados indican que el ALBZ es altamente efectivo en la eliminación del parásito adulto. Las formas adultas pueden reproducirse en el intestino delgado del perro; por ello, todo compuesto usado para tratar animales infectados con este parásito deberá ser 100 % efectivo. Es posible que el ALBZ cubra dicho requisito (127).

P. kellicotti es un tremátodo parásito que habita en quistes pulmonares en una amplia variedad de hospedadores mamíferos, incluyendo carnívoros, roedores y cerdos. Los visones son los hospedadores definitivos (128).

P. westermani, estrechamente relacionado o posiblemente la misma especie, se presenta en los pulmones de gatos, perros, hombres y otros mamíferos (128).

Existen pocos informes en la literatura acerca del tratamiento de la paragonimiasis canina. El bithionol acetato ha sido usado con éxito en los perros y gatos; el ALBZ puede ser también efectivo en el tratamiento de esta enfermedad (78,91,128). Cabe mencionar que en los EEUU ninguna de estas drogas ha sido aprobada para el uso del Médico Veterinario de pequeñas especies (91).

Los experimentos realizados con gatos indican que el ALBZ disminuye la excreción de huevecillos en heces, el número de adultos pulmonares, las lesiones pulmonares, y aumenta la neutrofilia. Es muy eficaz, pero durante los primeros días de tratamiento los animales aparentan estar más enfermos. Por ello, se recomienda utilizar una dosis moderada de 50 mg/kg durante un periodo de catorce a veintiún días (32,55). Otra dosificación recomendada en los felinos es de 25 mg/kg dos veces al día, durante diez días, vía oral (58).

En los gatos, el ALBZ puede aplicarse igualmente en el tratamiento de B. pahangi. La dosis varía de 100 a 50 mg/kg durante cinco días, vía subcutánea, siendo 100 % eficaz contra los gusanos adultos y las microfilarias. La misma cantidad de antihelmíntico administrada por vía intragástrica no tuvo ningún efecto (28).

Por último, la infección causada por C. plicata, parásito del aparato urinario, ha sido tratada experimentalmente con ALBZ oral, 50 mg/kg dos veces al día, por periodos de diez a catorce días. Los resultados obtenidos son muy alentadores (105).

E. Otros efectos biológicos:

El ALBZ causa incremento en la cuenta linfocitaria y descenso en el número de neutrófilos de los perros sometidos a tratamiento contra filariosis pulmonar (129).

F. Toxicidad:

56

En general, puede decirse que el ALBZ no es tóxico en los perros y gatos cuando se administra a dosis terapéuticas (78). La LD₅₀ en animales de laboratorio es 2.4 g/kg (123).

Sin embargo, Erb y Georgi (37) observaron algunos problemas de toxicidad en perros sujetos a experimentación. Tales dificultades se solucionaron con un cambio en la dieta.

En otros ensayos, se ha relacionado la aparición esporádica de palatosquisis en los cachorros con la administración de dosis preventivas del fármaco a perras gestantes (11,13).

G. Presentaciones comerciales:

Existe un producto utilizado en Medicina Veterinaria (112):

a) Nombre:	Valbazen (Norden)
Presentaciones:	Suspensión
Formulación:	ALBZ 7.5 g/100 ml

II. NUEVOS BENCIMIDAZOLES

II. NUEVOS BENCIMIDAZOLES

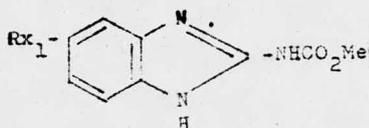
1. 2-PYRIDINIL-5-ISOTIOCIANATOBENCIMIDAZOLES Y OTROS ANTIHELMINTICOS EXPERIMENTALES

Constantemente se realizan ensayos químicos tratando de sintetizar nuevos derivados bencimidazoles. Hagwitz et al (57) han descrito la preparación y actividades antielmínticas de una serie de 2-pyridinil-5-isotiocianato-bencimidazoles. Entre ellos, seis demostraron tener actividad ténida del 100 % cuando se administraron a ratones en la dieta a una concentración de 0.2 %. El miembro más activo de esta serie fue el denominado como 1c. Aún no han sido probados en perros y gatos.

Algunos otros derivados bencimidazoles sintetizados en los últimos años son los siguientes:

A. Derivados 5(6)anillo benceno-bencimidazol substituido-2-carbamatos:

Poseen actividad antielmíntica y antifungal (5). Su fórmula estructural es:



R= 2-tiazolyl o 2-pyridil

B. Derivados 1-polícicloalkilcarbamoil-bencimidazoles:

Son útiles como antielmínticos en ratas y ratones de laboratorio (66). Fórmula estructural:



C. Derivados del sulfóxidobencimidazol:

Se utilizan contra la helmintiasis en diversas especies animales- (56).

D. Derivados de fenilbencimidazoles:

Algunos mostraron actividad antihelmíntica, bactericida o fungicida (24).

Ninguno de los compuestos citados ha sido experimentado todavía - en perros y gatos.

2. ABAZOL:

Batrak et al (4) describen la acción farmacológica de un nuevo derivado bencimidazol en perros, gatos y animales de laboratorio. El nombre químico del abazol es el 1-(3-dietilamino-2-oxipropil)-2-propyl-bencimidazol.

El abazol tiene efectos hipotensivos en perros y gatos, con una reducción transitoria de amplitud de onda en el EEG (4). Muestra menor toxicidad y un efecto convulsivo menos pronunciado que el dibazol (2-bencyl-bencimidazol) (3,4).

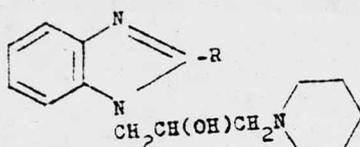
No tiene propiedades antihelmínticas.

3. 2-AMINO-BENCIMIDAZOLES:

Algunos derivados substituidos de los 2-amino-bencimidazoles han sido experimentados en los gatos. Tales fármacos actuaron sobre el mecanismo de conducción cardíaca; al realizar el ECG se observó un incremento en los intervalos QRS y PR de 50 a 100 % y de 30 a 50 % respectivamente (60).

4. OTROS BENCIMIDAZOLES NO ANTIHELMINTICOS:

Bondar et al (8) han trabajado recientemente con cuatro derivados bencimidazoles, de los cuales proporcionan la fórmula estructural:



R = H, Me, Et o Pr

Los experimentos realizados en perros demostraron que tales derivados disminuyen la presión arterial hasta en un 55% (8).

5. FARMACOS QUIMICAMENTE RELACIONADOS:

Los compuestos descritos a continuación han sido probados en perros o gatos; su estructura química está relacionada con el grupo bencimidazol.

A. AR-L 57 BS:

Este agente, cuyo nombre químico es 2-(2,4-dimetoxifenil)-1H-imidazo(4,5-b)-piridina, incrementó la fuerza de contracción del corazón (efecto inotrópico) en atrios de rata aislados. En gatos anestesiados, aumentó el ritmo cardíaco en un 17 a 38% (31).

Los efectos fueron rápidos y de corta duración (veinte minutos). La administración se llevó a cabo por vía intravenosa, 0.1 a 10 mg/kg, y por vía oral, siendo eficaz sólo la primera (31).

B. AR-L 100 BS:

El nombre químico es 2-(4-metoxi-2-((2-metil-sulfinil)etoxi)-fenil)-3H-imidazo(4,5-b)piridina (31).

Al administrarse a gatos anestesiados vía IV (0.1 a 10 mg/kg) causó un incremento del 17 % en el ritmo cardíaco, y elevó la presión arterial en más del 50 %. Los efectos fueron rápidos y de corta duración (veinte minutos), y sólo fue efectiva la administración por vía IV. La toxicidad de este compuesto es más elevada que aquélla demostrada por los fármacos AR-L 57 BS o AR-L 115 BS (31).

C. AR-L 115 BS:

El nombre químico de esta sustancia es 2-(2-metoxi-4-metilsulfonil)fenil-1H-imidazo(4,5-b)-pyridina. Al administrarse a gatos anestesiados, por vía oral o IV, aumentó la frecuencia cardíaca en 17 a 38 %. Los efectos persistieron por más de cincuenta minutos (31).

Solaro y Ruegg (113) sugieren que la acción inotrópica del compuesto puede deberse a una activación directa de las miofibrillas. Tal efecto se debe a que el fármaco incrementa la afinidad de los receptores de calcio (Ca^{++}).

D. R 28935:

Este derivado ha sido experimentado por diversos investigadores. Su nombre químico es eritro-1-1-(2-(1,4-benzodioxan-2-yl)-2-hidroxi-etil)-4-piperidil-2-benzimidazolinona (126).

Se ha administrado vía IV (3 mg/kg) a gatos anestesiados obteniéndose una respuesta hipotensiva y disminución de la frecuencia cardíaca. Los resultados de experimentos efectuados con prazosina, agente bloqueador de los receptores 1-alfa-adrenérgicos, indican que dichos receptores están de alguna manera involucrados en el mecanismo de acción de esta sustancia. Carecen, sin embargo, de efecto estimulante directo sobre los receptores (125,126).

Por otra parte, Taylor y Antonaccio (121), sugieren que dicho agente deprime la actividad eléctrica de las ramas nerviosas, siendo a

sí como logra provocar efectos cardiovasculares. La distribución del R 28935 a través de los tejidos y diversas estructuras encefálicas del gato ha sido estudiada por Loonen et al (72), quienes proponen que los sitios de localización del fármaco en el cerebro del gato posiblemente sean centros de acción hipotensiva.

E. R 29814:

Este compuesto es un threo-isómero del R 28935 (72,125,126). Posee las mismas propiedades físicoquímicas, pero su potencia es menor (72).

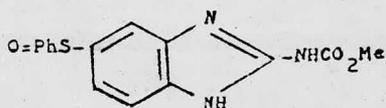
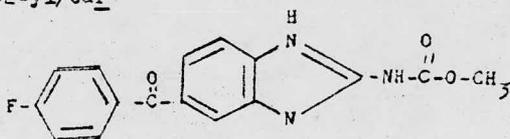
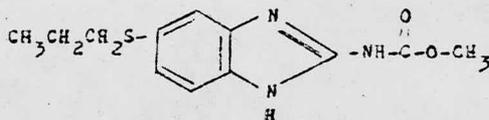
C U A D R O 1

NOMBRE GENERICO	NOMBRE QUIMICO	FORMULA ESTRUCTURAL
<u>Tiabendazol</u>	2-(4-tiazolyl)benzimidazol	
<u>Mebendazol</u>	Metil 5-benzoyl-2-benzimidazolcarbamato	
<u>Fenbendazol</u>	Metil 5(feniltio)2-benzimidazolcarbamato	
<u>Parbendazol</u>	Metil 5(6)-butil-2-benzimidazolcarbamato	
<u>Cambendazol</u>	Isopropil-2-(4-tiazolil)5-benzimidazolcarbamato	
<u>Oribendazol</u>	Metil-5-n-propoxy-2-benzimidazolcarbamato	

NOMBRE GENERICO

NOMBRE QUIMICO

FORMULA ESTRUCTURAL

OxfendazolMetil 5(6)-fenil-sulfi -
nil-2-bencimidazolcarba -
matoFlubendazolMetil/5-(4-fluorobenzoyl)
-1H-bencimidazol-2-yl/car
bamatoAlbendazolMetil 5-tiopropil-1H-ben
cimidazol-2-yl-carbamato

C U A D R O 2

FARMACO	ORGANISMO AFECTADO	DOSIS PREVENTIVA	DOSIS TERAPEUTICA
Tiabendazol	Ascáridos	0.025% en la dieta, durante 16 semanas	300 mg/kg p.c.
	Ancilostómidos	"	500 mg/kg p.c.
	Tricúridos	"	---
	Estrongiloideos	55 mg/kg durante tres días, cada mes	---
Mebendazol	<u>T. canis</u>	100 mg/kg a la hembra gestante, los últimos 40 d.	22 mg/kg, durante tres días
	<u>A. caninum</u>	---	"
	<u>U. stenocephala</u>	---	"
	<u>T. vulpis</u>	---	22-100 mg/kg. Si se utiliza MBZ micronizado, 100 mg des veces al día, por cinco días
	<u>T. pisiformis</u>	---	100 mg de MBZ micronizado des veces al día, por 5 días
	<u>T. cati</u>	---	"
	<u>A. tubaeforme</u>	---	"
	<u>T. taeniiformis</u>	---	"
	<u>D. caninum</u>	---	"
Fenbendazol	<u>T. canis</u>	100 mg/kg desde el día 30 de gestación, hasta el parte	50 mg/kg, por 3 días
	<u>A. caninum</u>	"	50 mg/kg p.c.

FARMACO	ORGANISMO AFECTADO	DOSIS PREVENTIVA	DOSIS TERAPEUTICA
Fenbendazol	<u>U. stenocephala</u>	100 mg/kg desde el día 30 de gestación, hasta el parto	50 mg/kg p.c.
	<u>T. vulpis</u>	---	"
	<u>Taenia spp.</u>	---	50-100 mg/kg p.c.
	<u>T. leonina</u>	---	"
	<u>P. kellicotti</u>	---	50-100 mg/kg durante 10-14 días
	<u>T. cati</u>	---	50 mg/kg per 3 d.
	<u>T. taeniaeformis</u>	---	"
	<u>A. tubaeforme</u>	---	"
	<u>A. abstrusus</u>	---	20 mg/kg per 5 d., dos veces, con intervalo de 5 días
	<u>Dicrocoelium spp.</u>	---	30 mg/kg per 6 d.
Gambendazol	<u>Mesocestoides spp.</u>	---	500 mg/kg intraperitoneal en suspensión, acompañado de 106 u.i. de penicilina G
Oxfendazol	<u>A. caninum</u>	100 mg/kg a partir del día 30 de gestación	---
	<u>T. canis</u>	"	---
Flubendazol	<u>T. canis</u>	"	100 mg b.i.d.
	<u>T. leonina</u>	---	100 mg dos veces al día, vía oral
	<u>U. stenocephala</u>	---	"
	<u>T. vulpis</u>	---	"

FARMACO	ORGANISMO AFECTADO	DOSIS PREVENTIVA	DOSIS TERAPEUTICA
Flubendazol	<u>B. pahangi</u>	---	100 mg/kg, vía SC
Albendazol	<u>T. canis</u>	100 mg/kg a partir del día 30 de gestación	---
	<u>A. caninum</u>	"	---
	<u>F. hirthei</u>	50 mg/kg dos veces al día por 5 días; e 25 mg/kg dos veces al día por cinco días, dos veces, con 2 a 4 sem. de intervalo	---
	<u>F. osleri</u>	---	9.5 mg/kg durante 55 días

COMPUESTO	NOMBRE COMERCIAL	PRESENTACIONES	CONCENTRACION
Tiabendazol	Eprofil	Tabletas	0.5 g/tab
		Suspensión pomada	12.5 g/100 ml 5 g/100 g
	Orograr	Suspensión	4 g/100 ml
Mebendazol	Amycil	Tabletas	100 mg/tab
		Suspensión	2 g/100 ml
	Benbén	Tabletas	100 mg/tab
		Suspensión	2 g/100 ml
	Bendazol	Tabletas	100 mg/tab
		Suspensión	2 g/100 ml
	Bensalmín	Suspensión	2 g/100 ml
	Fedalsoltric	Tabletas	100 mg/tab
		Suspensión	2 g/100 ml
	Helmibén	Tabletas	100 mg/tab
		Suspensión	2 g/100 ml
	Helmizoyl	Tabletas	100 mg/tab
		Suspensión	2 g/100 ml
	Mebeciclol	Tabletas	60 mg/tab
	Mebedal	Tabletas	100 mg/tab
		Suspensión	2 g/100 ml
MBZ Diba	Tabletas	100 mg/tab	
MBZ Valdecasas	Tabletas	100 mg/tab	
	Suspensión	2 g/100 ml	
Mebendex	Tabletas	100 mg/tab	
Mebensole	Tabletas	100 mg/tab	
	Suspensión	2 g/100 ml	
Mebentiasis	Tabletas	100 mg/tab	
	Suspensión	2 g/100 ml	
Medosil	Tabletas	100 mg/tab	
Novelmín	Tabletas	100 mg/tab	

COMPUESTO	NOMBRE COMERCIAL	PRESENTACIONES	CONCENTRACION
Mebendazol	Panvermín	Tabletas	100 mg/tab
		Suspensión	2 g/100 ml
	Profenzol	Tabletas	100 mg/tab
		Suspensión	2 g/100 ml
	Quimffezol	Tabletas	100 mg/tab
		Suspensión	2 g/100 ml
	Revapel	Tabletas	100 mg/tab
		Suspensión	2 g/100 ml
Verm	Tabletas	100 mg/tab	
	Suspensión	2 g/100 ml	
Vermox	Tabletas	100 mg/tab	
	Suspensión	2 g/100 ml	
Vertex	Tabletas	100 mg/tab	
	Suspensión	2 g/100 ml	
Zolend	Tabletas	100 mg/tab	
	Suspensión	2 g/100 ml	
Fenbendazol	Panacur	Suspensión	100 mg/ml
		Granulado	222 mg/g
		Polvo	40 mg/g
Parbendazol	Verminún	Suspensión	100 mg/ml
		Polvo	100 mg/g
	Cerditac	Polvo	20 g/100 g
	Helmitac Premez- cla Cerdos	Premezcla	400 g/5 kg
Oxibendazol	Cerditac X	Polvo	20 g/100 g
	Equitac	Polvo	2.5 g/30 g
	Equitac P	Polvo	2.5 g/45 g
Albendazol	Valbazén	Suspensión	7.5 g/100 ml

A N E X O

ORDEN	FAMILIA	ESPECIE	HUESPEDES DEFINITIVOS	
N E M A T O D O S	Ascaridae	<u>Toxascaris leoni</u> -	Gato, perro, zorro, felinos salvajes, hombre	
		<u>Toxocara canis</u>	Perro, gato, zorro, hombre	
		<u>Toxocara cati</u>	Gatos, felinos salvajes	
	Rhabditidae	<u>Strongyloides stercelaris</u> -	El hombre principalmente. Perro y gato sen huéspedes colaterales	
O S	Strongyloidea Ancylostomatae	<u>Ancylostoma caninum</u> -	Perro, gato, zorro, conejo, rata; ocasionalmente, el hombre	
		<u>Ancylostoma tubaeforme</u> -	Gato, chita	
		<u>Ancylostoma duodenale</u>	Hombre, perro, gato	
		<u>Ancylostoma braziliense</u>	Perro, gato, zorra; ocasionalmente, el hombre	
		<u>Uncinaria stenocephala</u>	Perro, gato, zorro, lobo y cerdo	
		<u>Necatur americanus</u>	Principalmente el hombre; ocasionalmente, perro y cerdo	
		Metastrongylidae	<u>Aelurostrongylus abstrusus</u>	Gato doméstico
			<u>Filarioides hirthi</u>	Perro doméstico
<u>Filarioides esleri</u>	Perro doméstico			

ORDEN	FAMILIA	ESPECIE	HUESPEDES DEFINITIVOS	
N E M A T O D O S	Trichinelloi- dea	Trichinelli- dae	<u>Trichuris</u> <u>vulpis</u>	Perro, lobo, zorro
			<u>Trichinella spi-</u> <u>ralis</u>	Perro, gato, cerdo, rata, animales silvestres
			<u>Capillaria plica</u>	Perro, zorro
	Spiruroidea	Gnathostomi- dae	<u>Gnathostoma spp</u>	Perro, gato, animales - salvajes, ocasionalmen- te, el hombre
	Filarioidea	Filariidae	<u>Brugia pahangi</u>	Perro, gato, felinos sal- vajes
			<u>Dirofilaria</u> <u>immitis</u>	Perro, gato, carnívoros salvajes
C E S T O D O S	Cyclophylli - dea	Dilepidae	<u>Dipylidium ca-</u> <u>ninum</u>	Perro, gato, hombre, ani- males silvestres
		Taeniidae	<u>Taenia hydati-</u> <u>gena</u>	Perros, gatos, carnívo- ros silvestres
			<u>Taenia pisifor-</u> <u>mis</u>	Perro, zorra, gato
			<u>Taenia taeniae-</u> <u>formis</u>	El gato principalmen- te; perro, lince, lobo, ar- miño
			<u>Echinococcus</u> <u>granulosus</u>	Perro, cánidos silves- tres
		Mesocestoi- didae	<u>Mesocestoides</u> <u>spp</u>	Perro, animales silves- tres
T R E M A O S	Digenea	Dicrocoeli- dae	<u>Eurytrema pro-</u> <u>cyonis</u>	Gato doméstico
		Treglotrema tidae	<u>Paragonimus</u> <u>westermanii</u>	Perro, gato, cerdo, hom- bre, animales silves- tres

ESPECIE	CICLO	HUESPEDES INTERMEDIARIOS	TRANSMISION
<u>T. leonina</u>	Directo	---	Vía oral
<u>T. canis</u>	Directo	---	Vía oral
<u>T. cati</u>	Directo o indirecto	Ratón	Vía oral
<u>S. stercoraris</u>	Directo	---	Percutánea, peroral, autoinfección por pared intestinal
<u>A. caninum</u>	Directo	---	Oral, percutánea, peroral
<u>A. tubaeforme</u>	Directo	---	Oral, percutánea
<u>A. duodenale</u>	Directo	---	Oral, percutánea, peroral
<u>A. braziliense</u>	Directo	---	Oral, percutánea, peroral
<u>U. stenocephala</u>	Directo	---	Oral, percutánea, peroral
<u>N. americana</u>	Directo	---	Oral, percutánea, peroral
<u>A. abstrusus</u>	Indirecto	Caracoles y babosas. Huéspedes de transporte como ratones, aves silvestres, ranas, lagartijas, etc	Oral, al ingerir a los intermediarios o a los huéspedes de transporte
<u>F. hirshi</u>	Directo	---	Oral, al ingerir huevecillos arrojados por esputo
<u>F. osleri</u>	Indirecto	Caracol terrestre	Oral, al ingerir al intermediario
<u>T. vulpis</u>	Directo	---	Vía oral
<u>T. spiralis</u>	Directo	No hay intermediarios. Pasa de un huésped a otro al consumir carne infestada	Vía oral

ESPECIE	CICLO	HUESPEDES INTERMEDIARIOS	TRANSMISION
<u>C. plica</u>	Indirecto	Lombriz de tierra	Oral, al ingerir orina contaminada o al intermediario
<u>Gnathostoma</u> <u>spp</u>	Indirecto	1º: crustáceos; 2º: pez de agua dulce	Oral, al ingerir al segundo intermediario
<u>B. pahangi</u>	Indirecto	Mosquitos	Percutánea, a causa del intermediario
<u>D. immitis</u>	Indirecto	Mosquitos de géneros varios	Percutánea
<u>D. caninum</u>	Indirecto	Pulgas del perro, del gato y del hombre. Ocasionalmente, piojo maléfago del perro	Vía oral
<u>T. hydatigena</u>	Indirecto	Ovejas, cabras, bovinos, cerdos, caballos, ratas, animales silvestres	Vía oral
<u>T. pisifer - nis</u>	Indirecto	Conejos, liebres y otros roedores	Vía oral
<u>T. taeniae - formis</u>	Indirecto	Ratas, ratones, conejo, armadillo	Oral, al ingerir al intermediario
<u>E. granulosus</u>	Indirecto	Ovejas, cabras, bovinos, equinos, ruminantes silvestres y el hombre	Vía oral
<u>Mesocestoides spp</u>	Indirecto	1º: ácaro cribátido; 2º: aves, reptiles e anfibios	Oral, al ingerir al segundo intermediario
<u>E. procyonis</u>	Indirecto	1º: caracol terrestre; 2º: saltamontes	Oral, al ingerir al segundo intermediario
<u>P. westermanii</u>	Indirecto	1º: caracol acuático; 2º: cangrejo de río	Oral, al ingerir al segundo intermediario

ESPECIE	INFECCION PRENATAL	ORGANOS AFECTADOS	ENFERMEDAD EN EL HOMBRE
<u>T. leonina</u>	Ocasional	Mucosa del intestino delgado	Poco frecuente
<u>T. canis</u>	Sí	ID, pulmones, vías aéreas superiores, órganos internos	Larva migrans visceral
<u>T. cati</u>	---	ID, pulmones, vías aéreas superiores, órganos internos	Larva migrans visceral
<u>S. stercoraris</u>	Ocasional	ID; ocasionalmente bronquios, pulmones y vías urinarias	Infestación intestinal Larva migrans cutáneo
<u>A. caninum</u>	Sí	ID, vías aéreas superiores, órganos internos	Larva migrans cutáneo
<u>A. tubaeformis</u>	Ocasional	ID, serosas. Produce hidroascitis parasitaria en el perro	Infestación intestinal Larva migrans cutáneo
<u>A. duodenale</u>	Sí	ID, órganos internos	---
<u>A. braziliense</u>	Sí	ID, órganos internos	Infestación intestinal Larva migrans cutáneo
<u>U. stenocephala</u>	Sí	ID, vías aéreas superiores, órganos internos	Larva migrans cutáneo
<u>N. americanus</u>	Sí	ID, órganos internos	Infestación intestinal Larva migrans cutáneo
<u>A. abstrusus</u>	---	Sistema cardiovascular, hígado, pulmones, riñones	---
<u>F. hirthei</u>	---	Tráquea, bronquios y parénquima pulmonar	---
<u>F. osleri</u>	---	Bifurcación traqueal y grandes bronquios	---
<u>T. vulpis</u>	---	Ciego	Infestación intestinal Larva migrans visceral
<u>T. spiralis</u>	---	ID, músculos estriados	Infestación intestinal Miositis

ESPECIE	INFECCION PRENATAL	ORGANOS AFECTADOS	ENFERMEDAD EN EL HOMBRE
<u>C. plica</u>	---	Vejiga urinaria, pelvis cilla renal, ureteres	---
<u>Gnathostoma</u> <u>spp</u>	---	Pared estomacal, hígado, cavidad peritoneal	Las formas inmaduras mi- gran por la piel y los - órganos internos, causan- do disnea, hematuria, he- moptisis, hematemesis y síndromes cerebrales
<u>B. pahangi</u>	---	Sistema linfático	---
<u>D. immitis</u>	---	Sistema cardiovascular	---
<u>D. caninum</u>	---	Mucosa de duodeno y ye- yuno	Infestación intestinal
<u>T. hydatigena</u>	---	Intestino delgado	---
<u>T. pisiformis</u>	---	Intestino delgado	---
<u>E. granulosus</u>	---	Intestino delgado	Equinococosis, muy peli- grosa y frecuente
<u>Mesocestoides</u> <u>spp</u>	---	ID y serosas; produce - hidroascitis parasita- ria en el perro	---
<u>E. procyonis</u>	---	El género <u>Eurytrema</u> a- fecta los conductos - pancreáticos	---
<u>P. westermani</u>	---	Quistes en pulmón y - bronquios; daños en o - tros órganos por migra- ción larvaria	Infestación pulmonar; da- ños en órganos internos por migración larvaria

Literatura: 35, 9, 68, 80, 71, 14, 42, 98, 110, 49, 37, 34, 69, 115, 129, 18, 105,
25, 29, 39, 117, 101, 128, 91, 58, 32, 33, 55, 127, 51, 98, 96, 107,
22, 36, 7, 52, 64, 103, 20, 84, 48.

L I T E R A T U R A C I T A D A

1. Actor, M.E.: New broad spectrum anthelmintic, methyl 5(6)-butyl-2-benzimidazolecarbamate. Nature, 215(5098):321-2 (1967).
2. Aguirre R., M.M.: Combinación de mebendazol, niclosamida, timidazol con papaina a diferentes cantidades como tratamiento de amplio espectro contra las parasitosis gastrointestinales en caninos. Tesis de licenciatura, FMVZ - UNAM, México, D.F., 1978.
3. Andreeva, E.N., Koryakina, E.D., Rozin, M.A. and Semenova, E.G.: Increase in cell resistance in some frog tissues after injection of vitamin B12, dimedazole (5,6-dimethyl-benzimidazole) and dibazole (2-benzyl-benzimidazole). Fsitologiya, 6(4):484-8 (1964).
4. Batrak, G.E., Zlenke, E.T., Khrustalev, S.I., Khmel, M.P. and Malinowski, M.S.: Pharmacological properties of a new benzimidazole derivative. Farmakol Toksikol, 42(5):511-5 (1979).
5. Beard, C., Edwards, J.A. and Fried, J.: 5(6)-benzene ring-substituted-benzimidazole-2-carbamate derivatives having anthelmintic activity. Chem Abs, 86(25):615 (1977).
6. Bochis, R.: Anthelmintic benzimidazoles with improved aqueous stability. Chem Abs, 87(2):378 (1977).
7. Beland, T.W. and Agger, W.A.: Cutaneous larva migrans. Recent experience in the la Cresse area. Wisconsin Med J, 79(2):32-4 (1980).
8. Bondar, V., Doroshin, A., Taldikyn, P., Khmel, M. and Avramenko, U.I.: Biological activity of some benzimidazole derivatives. Deposited Doc, 3929-81 (1981).
9. Borchert, A.: Parasitología veterinaria. 18 ed, Ed. Acribia, - España, 1975.
10. Bergers, M., De Nelli, S., Verheyen, A., DeBrabander, M. and Thienpent, D.: Effects of new anthelmintics on the microtubular system of parasites. Microtub & microtub inh, 56(2):497-508 (1975).
11. Besse, M.: Effect of various benzimidazole carbamates on somatic larvae of Ancylostoma caninum and Toxocara canis in the bitch. -- Inaugural dissertation, Tierärztliche Hochschule, Hannover, 84 pp., 1980.
12. Besse, M., Manhardt, J. and Stoye, M.: Epizootiology and control of neonatal helminth infections in dogs. Fortschritte der Veterinärmedizin, 30:247-56 (1980).
13. Besse, M. and Stoye, M.: Effect of various benzimidazole carbamates on somatic larvae of Ancylostoma caninum and Toxocara canis. II. Pregnant bitches. Zentralur für Vet, 28(4):265-79 (1981).

14. Bradley, R.E. and Peters, L.J.: Mebendazole paste as an anthelmintic in random source research cats. Lab Anim Sci, 32(5):523-4 (1982).
15. Breuker, P., Goose, J. and Percival, A.: Anthelmintic preparation for use on the skin of an animal. Chem Abs, 86(18):381 (1977).
16. Buck, W.B., Osweiler, G.D. and Van Gelder, C.A.: Clinical and -- diagnostic veterinary toxicology. 2nd ed, Kendall Hunt, Iowa, 1973.
17. Burke, T.M. and Roberson, B.L.: Use of fenbendazole suspension (10%) against experimental infections of T.canis and A.caninum in beagle pups. Am Vet J Vet Res, 40(4):552-4 (1979).
18. Clayton, H.M. and Lindsay, F.E.: Filaroides osleri infection in the dog. J Small An Prac, 20(12):773-82 (1979).
19. Coles, G. and Simpkin, K.: Resistance of nematode eggs to the - ovicidal activity of benzimidazoles. Res Vet Sci, 22(3):386-7 (1977).
20. Correa, L.D., Yamanaka, M.T., Correa, M.O.A., DaSilva, M.J. and Da - Silva, R.M.: Occurrence of large eggs of Trichuris trichuria in human - feces. Rev Inst Adolfo Lutz, 40(1):59-64 (1980).
21. Costa, F., Guimarães, P.E., Antúnez, M.A., Katz, H. y Ferreira, J.L.: Teste comparativo do parbendazole, bitescanato, pamoato de pirantel e me bendazole no tratamento da ancilostomose canina. Arq Esc Vet, 24(2) -- (1972).
22. Crane, T.B. and Christensen, G.R.: Presumed subretinal nematode infestation with visual recovery. Annals of Ophthalmology, 13(3):345-8 (1981).
23. Chandrasekharan, K., Ramadas, K., Cheeran, J.V. and Paily, E.P.: A clinical note on the use of mebendazole against ancylestomiasis and to xocariasis in dogs. Kerala J Vet Sc, 10(1):159-162 (1979).
24. Charles, E., Rao, K. and Sharma, S.: Synthesis of substituted ben zamides and benzimidazoles as anthelmintic and antimicrobial agents. - Pharmazie, 37(6):413-5 (1982).
25. Daengsvang, S.: Gnathostomiasis in Southeast Asia. Southeast - Asian J Trop Med & Public Health, 12(3):319-32 (1981).
26. Delatour, P., Lorgue, G. and Courtot, D.: Benzimidazole anthelmin tics and embryotoxicity. Proc World Vet Congr 20th (memorias), 1975, - p 317-19.
27. Denham, D.A., Brand, E.: Chemoprophylactic activity of flubenda zole against adult Brugia pahangi transplanted into the peritoneal cavity of jirds. J Parasitol, 66(6):933-4 (1980).
28. Denham, D.A., Liren, D.A. and Brand, E.: The anthelmintic effects

of albendazole on B.pahangi. J Helminthology, 54(3):199-200 (1980).

29. Denham, D.A., Samad, R., Che, S.Y., Suswillo, R.R. and Skippins, S.C.: The anthelmintic effects of flubendazole on B.pahangi. R Soc Trop Med Hyg, 73(6):673-6 (1979).

30. Departamento de Fisiología y Farmacología de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad Nacional Autónoma de México (FMVZ-UNAM): Apuntes y notas. Inédite (1983).

31. Diederer, W. and Kadatz, K.: Comparative cardiovascular effects of three benzimidazole derivatives, AR-L57BS, AR-L100BS and AR-L115BS. Arzneimittelforsch, 31(1a):141-6 (1981).

32. Dubey, J.P., Hoover, E.A., Strengberg, P. and Toussant, M.L.: Albendazole therapy for experimentally induced Paragonimus kellicotti infection in cats. Am Vet Res, 39:1027-31 (1981).

33. Dubey, J.P., Miller, T.B. and Sharma, S.P.: Fenbendazole for - - treatment of P.kellicotti infection in dogs. J Am Vet Med Assoc, 174(8):835-7 (1979).

34. Dunn, A.M.: Veterinary Helminthology, 2nd ed, William Heinemann Med Books, London, 1978.

35. Edelglass, J.W., Douglas, M.C., Stiefler, R. and Tessler, M.: Cutaneous larva migrans in northern climates, a souvenir of your dream - vacation. J Am Acad Dermatol, 7(3):353-8 (1982).

36. Ehrhard, P.: La toxocarose. Syndrome de larva migrans viscerale du T.canis, nématode parasite du chien, Thèse. Faculté de Médecine Paris-Sud. Université Paris-Sud, 1978.

37. Erb, H.N., Georgi, J.R.: Control of Filaroides hirthi in commercially reared beagle dogs. Lab Anim Sci, 32(4):394-6 (1982).

38. Esguerra, G.S. and Londicho, E.F.: Clinical observations on the efficacy of mebendazole in canine trichuriasis. Phil J Vet Med, 19(1):122-35 (1980).

39. Euzéby, J.: Bases et modalités du traitement et de la prophylaxie médicale de la dirofilariose cardiovasculaire du chien. Rev Med Vet, 130(2):241-6 (1979).

40. Frey, H.H. and Dengjel, C.: Anticonvulsant action in a series of benzimidazole anthelmintics. Arch int pharmacodyn ther, 237(2):251-4 (1979).

41. Friedman, P.A. and Platzer, E.G.: Interaction of anthelmintic - benzimidazole derivatives with bovine brain tubuline. Biochim Biophys Acta, 544(3):605-14 (1978).

42. Fuga, G., Nuti, M., Macchioni, G. y Gadale, O.: Un caso di larva migrans cutanea recidivante trasmessa dal gheparde (Acinonyx jubatus). Parasiteologia, 20(1/3):139-42 (1978).
43. Furniss, B.S., Hannaford, A.J., Rogers, V., Smith, P.W. and Tatchell, A.R.: Vogel's textbook of practical organic chemistry, including qualitative organic analysis, 4th ed, Longman, USA, 1978.
44. Gautam, O.P., Malhotra, D.V., Banerjee, D.P. and Tika Ram, S.: Efficacy of fenbendazole in experimental Taenia hydatigena infection in dogs. Indian J Parasitology, 3(2):207-8 (1979).
45. Gemmell, M.A. and Johnston, P.D.: Cestodes. Antibiot Chemoter, 30:54-114 (1981).
46. Gemmell, M.A., Johnstone, P.D. and Oudemans, J.: The lethal effect of some benzimidazoles on T. hydatigena in dogs. Res Vet Sci, 23:115-6 (1977).
47. Gemmell, M.A., Johnstone, P.D. and Oudemans, J.: The effect of oxfendazole on Echinococcus granulosus and T. hydatigena infections in dogs. Res Vet Sci, 26(3):389-90 (1979).
48. Georgi, J.R., Georgi, M.E., Flahnestock, G.R. and Theodorides, V.J.: Transmission and control of F. hirthei lungworm infection in dogs. Am J Vet Res, 40(6):829-31 (1979).
49. Georgi, J.R., Slauson, D.O. and Theodorides, V.J.: Anthelmintic activity of albendazole against F. hirthei lungworms in dogs. Am J Vet Res, 39:803-6 (1978).
50. Goodman, L.S. and Gilman, A.: The pharmacological basis of therapeutics, 5th ed, MacMillan Publishing Co, USA, 1975.
51. Greve, J.H., Hanson, R.L. and McGill, L.D.: Treatment of parasitic ascites in a dog. J Am Vet Med Assoc, 174(8):828-9 (1979).
52. Grosshans, E.M. and Pradinaud, R.: Dermatologie in Franzesisch-Guayana. Hautarzt, 30(8):443-5 (1979).
53. Guerrero, J., Pancari, G., Michael, B.: Comparative anthelmintic efficacy of two schedules of mebendazole treatment in dogs. Am J Vet Res, 42(3):425-7 (1981).
54. Harvey, C.E., O'Brien, J.A., Felsburg, P.J., Izenberg, H.L. and Goldschmidt, M.H.: Nasal penicilliosis in six dogs. J Am Vet Med Assoc, 178(10):1084-7 (1981).
55. Hoskins, J.D., Malon, J.B. and Roet, C.R.: Albendazole therapy in naturally occurring feline paragonimiasis P. kellicotti. J Am Anim Hosp Assoc, 17(2):265-9 (1981).
56. Haugwitz, R.D. and Cruthers, L.R.: Treating helminthiasis by pa

renteral administration of sulfoxide derivatives of benzimidazoles. - Chem Abs, 89(23):206-9 (1978).

57. Haugwitz, R.D., Mocurer, B.V., Jacobs, G.A., Narayanan, V.L., Cruthers, L.R. and Szanto, J.: Antiparasitic agents. 3. Synthesis and anthelmintic activities of novel 2-pyridinil-5-isothiocyanatibenzimidazoles. J Med Chem, 22(9):1113-8 (1979).

58. Johnson, R.E., Kazacos, K.R., Blevins, W.E. and Cantwell, H.D.: Al benzazole for treatment of P.kellicotti infection in two cats. J Am Vet Med Assoc, 178(5):483-5 (1981).

59. Jones, L.M., Booth, N.H., MacDonald, L.E.: Veterinary pharmacology and therapeutics, 4th ed, Iowa State University Press, USA, 1977.

60. Jesneph, L: Substituted 2-aminobenzimidazoles. J Med Chem, 6(5): 601 (1963).

61. Jurado S., J.A.: Estudio epizootiológico de las parasitosis en perros sacrificados en el centro antirrábico de Taxqueña, D.F., con énfasis en las metazoosis que ellos producen. Tesis de Licenciatura, Fac Med Vet Zoot. UNAM, México, D.F., 1978.

62. Karunakaran, C.S., Denham, D.A.: A comparison of the anthelmintic effects of oxfendazole and oxbendazole on T.spiralis in mice. J Parasitol, 66(6):929-32 (1980).

63. Kaushik, R.K., Banerjee, D.P. and Bali, M.K.: Efficacy of fenbendazole against T.canis infection in dogs. Vet Bull, 49(7):3999 (1977).

64. Khekhar, N: Cutaneous larva migrans. Illinois Med J, 160(2): - 100-1 (1981).

65. Kitano, N.: Anthelmintic composition and its use. Chem Abs, - - 97(25):106 (1982).

66. Kristinsson, H.: 1-(polycicloalkylcarbamoyl)benzimidazole derivatives. Chem Abs, 87(25):731 (1977).

67. Kumeni Chem Industry Co, Ltd: Acaricide composition containing benzomate and benzimidazoles. Chem Abs, 97(17):258-9 (1982).

68. Lepage, G.: Parasitología veterinaria, CECSA, México, 1981.

69. Levine, N.D.: Textbook of veterinary parasitology, 1st ed, Burgess Pub Co, USA, 1978.

70. Lezama G., V.F.: Estudio sobre las diferentes especies de An-cylostoma del perro en México, Tesis de Licenciatura. Fac Med Vet y Zoot. UNAM, México, D.F., 1970.

71. London, C.E., Roberson, E.L., McCall, J.W., Guerrero, J., Pancari, G.,

Michael, B. and Newcomb, K.: Anthelmintic activity of mebendazole against induced and natural occurring helminth infections in cats. Am J Vet Res, 42(7):1263-5 (1981).

72. Leenen, A.J., Soudijn, W., van Rooij, H.H. and Wijngaarden, I.J.: the regional localization of R28935 in the cat brain as dependent on the route of administration. Naunyn Schniedebergs Arch Pharmacol, 309(3): 281-5 (1979).

73. Lewestein, M.D.: Quantitative studies on the migration of larvae of T. canis in the definitive host (beagle) after a single reinfection. Inaugural Dissertation, Tierärztliche Hochschule, Hannover, GFR, 1981.

74. Maller D., A.M.: Ostertagiose bovine: données épidémiologiques et essai de traitement du type II par le fenbendazole, Thèse, École Nationale Vétérinaire, Alfort, France, 1979.

75. Marriner, S.E. and Bogan, J.A.: Pharmacokinetics of albendazole in sheep. Am J Vet Res, 41:1126-9 (1980).

76. McBeath, D.G.: Investigations on the use of individual and split doses of fenbendazole in feed additives. A review. Blaven hefte Tierarzt, 61:38-47 (1980).

77. McCracken, R.O. and Taylor, D.D.: Biochemical effects of thiabendazole and cambendazole on Hymenolepis diminuta in vivo. J Parasitol, 69(2):295-301 (1983).

78. Mena V., J.J.: Albendazol, revisión bibliográfica de este medicamento. Departamento de Fisiología y Farmacología, FMVZ-UNAM. Inédito (1980).

79. Mendoza A., L., Ocampo C., L., Auró de O., A. y Sumano L., H.: Efecto de tres antihelmínticos sobre las transaminasas y el colesterol séricos caninos. Vet-Mex, 12(1):25-31 (1981).

80. Merck- The Merck veterinary manual. A handbook of diagnosis and therapy for the veterinarian, 5th ed, Merck & Co, New Jersey, USA, 1979.

81. Mouldermans, W., Swijsen, E., Hendrickx, J., Lauwers, W., Bracke, J., Lenaerts, F., Sneyers, R. and Heykants, J.: On the absorption, excretion and biotransformation of flubendazole in the dog. Janssen Research Products Information Service, Bélgica, 1978.

82. Michiels, M., Hendriks, R., Heykants, J. and Van den Bossche, H.: The pharmacokinetics of mebendazole and flubendazole in animals and man. Arch int pharmacodyn ther, 256(2):180-191 (1982).

83. Moore, J.E.: Fungicidal and acaricidal methyl-1-carbamoyl-2-benzimidazolylcarbamates. Chem Abs, 76(7):384 (1972).

84. Morl, M.: Echinococcosis. Rational diagnostic and therapy. Fortschr Med, 100(24):1131-6 (1982).
85. Negroni, R., Barbosa, W., Komma, M.D. and Pereira, M.O.: Preliminary study on the action of 2-(4'tiazolil)benzimidazole, a drug with in vitro activity against pathogenic fungi of man. Rev Inst Med Trop, - - 10(2):113-7 (1968).
86. Nicholas, W.L. and Stewart, A.C.: The action of benzimidazoles on the larval stage of T. canis in the mouse. Ann Trop Med Parasitol, - 73(1):57-62 (1979).
87. Notre-Dame, D.: Essai de traitement des h elminthoses digestives du chien en par le fenbendazole, Th ese,  cole Nationale V et rinaire, Alfort, France, 1978.
88. Novothy, S.: Experience from treatment of ascarids in kennel dogs. Veterinarstvi, 32(3):131-2 (1982).
89. Pali, M., Nair, R.P. and Dube, G.D.: Prevalence of helminth parasites in the pet dogs of Delhi metropolitan area. Livestock adviser, 4: 25-8 (1979).
90. Parish, R.C., Chow, A.W., Gyurik, R.J. and Cramer, R.E.: Albendazole: Chemical structure-activity relationships with anthelmintic benzimidazoles. Proceedings 8th International Conference of the World Association for the Advancement of Vet Parasitology, Sydney, Aust, 1977.
91. Pechman, R.D. Jr.: Pulmonary paragonimiasis in dogs and cats: a review. J Small Anim Practice, 21(2):87-95 (1980).
92. Pereverzeva, E., Veretennikova, N. and Ozeretskovskaya, N.: The effect of benzimidazoles on inflammatory cell reactions in mice in experimental trichinellosis. Trichinellosis, Proc Int Conf 5th (memorias), 1980, p 311-5, Ed Kim, Ruitenberg, Teppema and Jacob Reed Books.
93. Petrich, J., Stoye, M.: Effect of various benzimidazolecarbamate on somatic larvae of A. caninum- ancylostomidae- and T. canis -anisaki -dae- 3. Immunofluorescence serological studies on titer levels of treated and untreated dogs. Zentralbl Veterinarermed Reihe B, 28(4):229 - 300 (1981).
94. Platonova, G.N.: Search for neoplastic drugs among benzimidazole derivatives. Biul Ekspieria Biol Med, 44(8):93-5 (1957).
95. Polzin, D.J., Stowe, C.M., O'Leary, T.P., Stevens, J.B. and Hardy, R.M.: Acute hepatic necrosis associated with the administration of mebendazole to dogs. J Am Vet Med Assoc, 179(10):1013-6 (1981).
96. Preiss, U.: Toxocariasis in childhood. Monatsschr Kinderheilkd, 130(2):94-104 (1982).

97. Roberson, E.L. and Burke, T.M.: Evaluation of granulated fenbendazole (22.2%) against induced and naturally occurring helminth infections in cats. Am J Vet Res, 41(9):1499-1502 (1980).

98. Roberson, E.L. and Burke, T.M.: Evaluation of granulated fenbendazole as a treatment for helminth infections in dogs. J Am Vet Med Assoc, 180(1):53-5 (1982).

99. Rosenstein, E.: Diccionario de especialidades farmacéuticas, -- 26a ed, PLM, México, 1979.

100. Rosenstein, E.: Prontuario de especialidades veterinarias, 5a ed, Centro Prof Publicaciones, México, 1979.

101. Roudebush, P. and Schmidt, D.A.: Fenbendazole for treatment of pancreatic fluke infection in a cat. J Am Vet Med Assoc, 180(5):545-6 (1982).

102. Ryabova, V.A. and Novik, T.S.: Prevention of the negative effect of benzimidazole carbamate. Veterinariya, 5:59-61 (1983).

103. Sakano, T., Hamamoto, K., Kobayashi, Y., Sakata, Y., Tsuji, M. and Usui, T.: Visceral larva migrans caused by Trichuris vulpis. Arch Dis Child, 55(8):631-3 (1980).

104. Sánchez S., J.: Evaluación del parbendazole en el tratamiento de las cestodosis en perros, Teis de Licenciatura, Fac Med Vet Zoot, -- UNAM, México, D.F., 1971.

105. Senior, D., Solomon, G.B., Goldschmidt, M.H., Joyce, F. and Bovee, K. C.: Capillaria infection in dogs. J Am Vet Med Assoc, 176(9):901-5 (1980).

106. Seniuta, R., Dlugiewicz-Bulla, N., Piotrowski, R. and Grzywinski, L.: The influence of fenbendazole and cambendazole on the course of experimental trichinellosis in mice I. Intestinal phase. Trichinellosis, Proc Int Conf (memorias), pp 125-128, Poland, 1980.

107. Shimokawa H., Nakashima, Y., Akagi, K., Omae, T. and Tsuji, M.: Visceral larva migrans by T.cati. Fukuoka Acta Med, 73(1):64-9 (1982).

108. Sin autor: Chem Abs, 87(17):729 (1977).

109. Slack, R. and Nineham, A.W.: Medical and veterinary chemicals, vol 2, part III. 1st ed, Pergamon Press, USA, 1968.

110. Smith, R.E.: Feline lungworm infection. Vet Record, 107(11):256 (1980).

111. SmithKline Animal Health Products: Albendazole, the technical manual. Philadelphia, P.A. 19101, USA.

112. SmithKline-Norden de México: Catálogo general de productos veterinarios 1981. Av Universidad 1449, México, D.F.

113. Solaro, R.J. and Ruegg, J.C.: Stimulation of calcium binding and ATPase activity of dog cardiac myofibrils by AR-L11588, a novel cardio tonic agent. Circ Res, 51(3):290-4 (1982).

114. Sonnen, P.: The chemotherapeutic susceptibility of inhibited -- larvae of A. caninum, Ercolani 1859 (Ancylostomidae) and of T. canis, Werner 1782 (Anisakidae). Inaugural Dissertation, Tierärztliche Hochschule, Hannover, 69 pp, 1979.

115. Soulsby, E.J.L.: Helminths, arthropods and protozoa of domesticated animals (sixth edition of Mönig's veterinary helminthology and entomology), 6th ed, Bailliere, Tindall & Casell, London, 1968.

116. Sparatore, F., Boido, V. and Fanelli, F.: Dialkylaminoalkylbenzimidazoles of pharmacological interest. Farm Ed Sci, 23(4):344-59 (1968).

117. Spinelli, J.S.: Farmacología y terapéutica veterinaria, 13 ed, Ed Interamericana, México, 1982.

118. Stoye, M. and Sonnen, P.: Effect of various benzimidazole carbamates on somatic larvae of A. caninum and T. canis I. Experiments on mice. Zentralblatt für Veterinärmedizin, 28(3):22-240 (1981).

119. Swanson, J.F. and Breider, M.A.: Hepatic failure following mebendazole administration to a dog. J Am Vet Med Assoc, 181(1):72-73 (1982).

120. Sule, D.P., Shah, M.H. and Bhide, M.B.: Synthesis and anthelmintic activity of 2-(N⁴-substituted-N¹-piperazinyl)methyl-5-(orb)-substituted benzimidazoles. Bull Haffkine Inst, 6(2):62-4 (1978).

121. Taylor, D.G. and Antonaccio, M.J.: Effects of R28935 on sympathetic nervous activity in anesthetized cat. Clin Exp Hypertens, 1(1):103-14 (1978).

122. Téllez-Girón, E., Ramos, M.C. and Montante, M.: Effect of flubendazole on Cysticercus cellulosa in pigs. Am J Trop Med Hyg, 30(1):135-8 (1981).

123. Theodorides, V.J., Gyurik, R.J., Kingsbury, W.D. and Parish, R.C.: Anthelmintic activity of albendazole against liver flukes, tapeworms, lung and gastrointestinal roundworms. Experientia, 32:702-3 (1976).

124. Thienpont, D., Vanparijs, O., Niemegeers, C., and Marsboom, R.: Biological and pharmacological properties of flubendazole. Arzneimittel Forschung, 28:605-12 (1978).

125. Timmermans, P.B., Slethorst-Grisdijk, F.P., Kwa, H.Y. and van Zwieten, P.A.: Inhibition of R28935 and R29814 induced hypotension by prazosin.

sin in anaesthetized normotensive rats. Arch Int Pharmacodyn Ther, 255-
(2):309-20 (1982).

126. Timmermans, P.B. and van Zwieten, P.A.: Centrally induced impairment of the hypotensive effects of R28935 and R29814 by prazosin in anaesthetized cats. Eur J Pharmacol, 61(4):385-8 (1980).

127. Todd, K.S. Jr.: Albendazole in treatment of Mesocoeloides corti (cestoda) infections in dogs. Vet Med Small An Clin, 69:453-4 (1978).

128. Todd, K.S. Jr., Howland, T.P. and Macy, D.W.: Treatment of canine paragonimiasis with albendazole. Canine Prac, 5:11 (1978).

129. Van Heerden J., Petrick, S.W.: The treatment of F. osleri infestation with albendazole. J S Afr Vet Assoc, 51(4):281 (1980).

130. Watts, S., Rapson, E., Atkins, A. and Lee, D.: Inhibition of acetyl cholinesterase secretion from Nippostrongylus brasiliensis by benzimidazole anthelmintics. Biochem Pharmacol, 51(19):3035-40 (1982).

131. Wellcom Found Ltd: Anthelmintic compositions comprising an active compound together with a benzimidazole potentiator. Chem Abs, 98 - (8), (1983).

132. Witters, W.L. and Foley, C.W.: Effects of benzimidazoles as inhibitors of the metabolism of washed porcine spermatozoa. J Anim Sci, 32(2):287-91 (1971).

133. Wolff, C.: Visceral larva migrans. Successful treatment with fenbendazole. Immun Infekt, 10(3):87-9 (1982).

R E F E R E N C I A S

134. Alcántara, R.: Comunicación personal. Janssen Farmacéutica. - Blvd A Ruiz Cortines 3453, México, 1983.

135. Martínez Yrizar, E.: Comunicación personal. Norden de México, Av Universidad 1449, México, 1983.

