

30
rej

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES "CUAUTITLAN"



ESTUDIO BIBLIOGRAFICO DE LA ACTIVIDAD ANTIHELMINTICA DE LOS BENZIMIDAZOLES MAS FRECUENTEMENTE EMPLEADOS CONTRA LA PARASITOSIS GASTROINTESTINAL EN RUMIANTES

TESIS MANCOMUNADA

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P R E S E N T A N :

JUANA IRMA MARTINEZ FLORES

Y

MARIA GUADALUPE JARAMILLO MEZA

DIRECTOR DE TESIS:

Q.F.B. RAQUEL LOPEZ ARELLANO



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

I N D I C E

	PAG.
I. INTRODUCCION	2
II. OBJETIVO	6
III. GENERALIDADES	7
3.1 Importancia de los rumiantes como fuente alimenticia del ser humano.	
3.2 Aspectos socioeconómicos de las parasitosis gastrointestinales en rumiantes.	
IV. HELMINTIASIS	10a
4.1 Clasificación y frecuencia.	
4.2. Descripción y ciclo de vida	
4.3 Patología	
V. ANTIHELMINTICOS	19
5.1 Definición	
5.2 Características de un antihelmíntico ideal	
5.3 Principales fármacos antihelmínticos.	
VI. BENZIMIDAZOLES	29
Tiabendazol	29
Parbendazol	42
Cambendazol	52
Mebendazol	64
Oxibendazol	68
Fenbendazol	73

Oxfendazol	88
Albendazol	102
Características específicas de cada benzimidazol	
6.1 Origen y Química	
6.1.1 Descripción	
6.1.2 Nombre químico	
6.1.3 Fórmula condensada	
6.1.4 Fórmula desarrollada	
6.1.5 Solubilidad	
6.2 Acción farmacológica, dosis y vías de administración.	
6.3 Mecanismo de acción.	
6.4 Farmacocinética.	
6.5 Toxicidad.	
6.6 Presentaciones.	
6.7 Indicaciones terapéuticas.	
6.8 Plan de administración.	
6.9 Contraindicaciones.	
VII. PROBLEMAS INHERENTES AL TRATAMIENTO ANTIHELMINTICO	113
7.1 Cierre del canal esofágico	
7.2 Resistencia	
VIII. DISCUSION.	117
IX. CONCLUSIONES	121
X. BIBLIOGRAFIA	122

1.- INTRODUCCION.

Al establecerse sedentariamente el hombre, nace con ello la agricultura y la ganadería, las cuales, hasta nuestros días son esenciales para la subsistencia del ser humano. De ahí se deriva la necesidad de ejercer controles que aumenten la productividad agrícola y ganadera. En particular en este estudio se enfocará a la ganadería donde se tratará un problema que le afecta: las parasitosis (1).

Las parasitosis en los rumiantes son un problema a nivel mundial - que han tenido repercusiones importantes; que van desde disminuir la calidad de los animales hasta la pérdida de los mismos.

En México, las parasitosis en los rumiantes, constituye un serio problema ya que disminuye la producción de sus derivados así como también - aumentar su mortalidad, lo cual repercute en la obtención de leche y carne de menor calidad (1).

De acuerdo a lo anteriormente citado es necesario dar una solución al problema, por lo que interesa conocer el origen biológico del mismo. El aparato digestivo de los rumiantes puede estar habitado por muchas especies de parásitos, sin embargo, el desarrollo del parasitismo clínico depende no solo del número o de la actividad de los parásitos sino también de la edad, la resistencia, los estados nutricionales y de higiene del hospedador.

Los géneros de nematodos gastroentéricos más frecuentes en bovinos y ovinos son: Haemonchus, Ostertagia, Trichostrongylus y Cooperia (1). En México, Hidalgo (1960) (2), cita al Haemonchus contortus como primer lugar entre los hematófagos de los animales. Quiroz (1965) (3), al examinar 600 abomasos de ovinos sacrificados en Ferrería, encontró una incidencia de --- 69.6% de Haemonchus contortus.

Investigaciones recientes realizadas en el INIFAP (Instituto Nacional de Investigaciones Forestales y Agropecuarias) (1980) (1) revelan que el Haemonchus contortus es uno de los nematodos más frecuentes y dañinos, razón por la cual el presente trabajo se enfocará a hablar en mayor parte sobre di-

1.- INTRODUCCION.

Al establecerse sedentariamente el hombre, nace con ello la agricultura y la ganadería, las cuales, hasta nuestros días son esenciales para la subsistencia del ser humano. De ahí se deriva la necesidad de ejercer - controles que aumenten la productividad agrícola y ganadera. En particular en este estudio se enfocará a la ganadería donde se tratará un problema que le afecta: las parasitosis (1).

Las parasitosis en los rumiantes son un problema a nivel mundial - que han tenido repercusiones importantes; que van desde disminuir la calidad de los animales hasta la pérdida de los mismos.

En México, las parasitosis en los rumiantes, constituye un serio problema ya que disminuye la producción de sus derivados así como también - aumentan su mortalidad, lo cual repercute en la obtención de leche y carne de menor calidad (1).

De acuerdo a lo anteriormente citado es necesario dar una solución al problema, por lo que interesa conocer el origen biológico del mismo. El aparato digestivo de los rumiantes puede estar habitado por muchas especies de parásitos, sin embargo, el desarrollo del parasitismo clínico depende no solo del número o de la actividad de los parásitos sino también de la edad, la resistencia, los estados nutricionales y de higiene del hospedador.

Los géneros de nematodos gastroentéricos más frecuentes en bovinos y ovinos son: Haemonchus, Ostertagia, Trichostrongylus y Cooperia (1). En México, Hidalgo (1960) (2), cita al Haemonchus contortus como primer lugar entre los hematófagos de los animales. Quiroz (1965) (3), al examinar 600 abomasos de ovinos sacrificados en Ferrería, encontró una incidencia de --- 69.6% de Haemonchus contortus.

Investigaciones recientes realizadas en el INIFAP (Instituto Nacional de Investigaciones Forestales y Agropecuarias) (1980) (1) revelan que el Haemonchus contortus es uno de los nematodos más frecuentes y dañinos, razón por la cual el presente trabajo se enfocará a hablar en mayor parte sobre di-

muerte y todo repercute en (14):

- Reducción de la ganancia de peso.
- Reducción de la eficiencia reproductiva.
- Reducción de la calidad de la canal.
- Deficiente aprovechamiento de el alimento.
- Reducción de la producción de la lana.
- Lana de calidad más pobre.
- Mayor incidencia de infecciones del aparato digestivo.
- Susceptibilidad a otras enfermedades.

De ahí que se han venido realizando varios estudios en animales de diversos países en donde dicha afección es más crítica, lo que ha conducido a evaluar una cantidad considerable de antihelmínticos, para encontrar el que reúna las mejores condiciones de eficacia ante tal enfermedad y que conduzca al tratamiento más adecuado.

El principio activo y las acciones biológicas principales de los benzimidazoles de uso más difundido para la medicación de ganado se incluyen en el cuadro No. 1.

CUADRO No. 1. NOMBRE QUÍMICO Y ACTIVIDAD BIOLÓGICA DE LOS PRINCIPALES BENZIMIDAZOLES ANTIHELMINTICOS.

Compuesto	Nombre Químico	Actividad Biológica contra:
Tiabendazol	2-(4-Tiazoli) benzimidazol.	Nematodos gastrointestinales huevos y larvas.
Cambendazol	Isopropil 2-(4-tiazoli) 5-benzimidazol carbamato.	Nematodos gastrointestinales, gusanos pulmonares y cestodos adultos.
Parbendazol	Metil 5-butil-2-benzimida- zolcarbamato.	Nematodos gastrointestinales y pulmonares, cestodos adultos.
Fenbendazol	Metil 5-(feniltio)-benzimi- dazolcarbamato.	Nematodos gastrointestinales y pulmonares, cestodos adultos, huevos de trichostrongilidos.
Mebendazol	Metil 5-benzoil-2-benzimi- dazolcarbamato.	Nematodos gastrointestinales, huevos, larvas de cestodos.
Albendazol	Metil 5-propiltio-1-benzi- midazol-2- y 1-carbamato.	Nematodos gastrointestinales y pulmonares, cestodos adultos y larvarios, huevos de trichos- trongilidos.
Oxfendazol	Metil-(5-fenilsulfinil)-1- H-benzimidazo-2- y 1) carba- mato.	Nematodos gastrointestinales y pulmonares, cestodos adultos, huevos de trichostrongilidos.

CUADRO No. 1. NOMBRE QUIMICO Y ACTIVIDAD BIOLÓGICA DE LOS PRINCIPALES BENZIMIDAZOLES ANTIHELMINTICOS.

Compuesto	Nombre Químico	Actividad Biológica contra:
Tiabendazol	2-(4-Tiazolil) benzimidazol.	Nematodos gastrointestinales huevos y larvas.
Cambendazol	Isopropil 2-(4-tiazolil) 5-benzimidazol carbamato.	Nematodos gastrointestinales, gusanos pulmonares y cestodos adultos.
Parbendazol	Metil 5-butil-2-benzimidazolcarbamato.	Nematodos gastrointestinales y pulmonares, cestodos adultos.
Fenbendazol	Metil 5-(feniltio)-benzimidazolcarbamato.	Nematodos gastrointestinales y pulmonares, cestodos adultos, huevos de trichostrongilidos.
Mebendazol	Metil 5-benzoil-2-benzimidazolcarbamato.	Nematodos gastrointestinales, huevos, larvas de cestodos.
Albendazol	Metil 5-propiltio-1-benzimidazol-2- y 1-carbamato.	Nematodos gastrointestinales y pulmonares, cestodos adultos y larvarios, huevos de trichostrongilidos.
Oxfendazol	Metil-(5-fenilsulfinil)-1-H-benzimidazo-2- y 1) carbamato.	Nematodos gastrointestinales y pulmonares, cestodos adultos, huevos de trichostrongilidos.

III. GENERALIDADES.

3.1 IMPORTANCIA DE LOS RUMIANTES COMO FUENTE ALIMENTICIA DEL SER HUMANO.

La salud y el bienestar del hombre depende en gran medida de su alimentación, la cual desempeña diversas misiones en el organismo. Esta alimentación para que sea completa debe tener principios nutritivos.

Un nutriente importante dentro de la dieta alimenticia de gran aporte energético es la carne, aunque cabe aclarar que de los rumiantes también se obtienen otros alimentos de gran importancia como lo es la leche y sus derivados (15).

Las proteínas tienen un lugar preferente dentro de la dieta alimenticia con respecto al valor nutritivo de la carne, ya que ésta es mucho más rica en proteínas que otros alimentos, además poseen un alto valor biológico, ya que contiene todos los constituyentes necesarios en forma más fácilmente digestible para las síntesis específicas del organismo.

En cuanto a las vitaminas, la carne como portadora de éstas se basa principalmente en poseer aquellas que pertenecen al grupo B.

La carne contiene todas las sustancias minerales para el organismo humano. Las de mayor importancia para nuestra nutrición halladas en ellas el hierro y el fósforo.

3.2. ASPECTOS SOCIECONOMICOS DE LAS PARASITOSIS GASTROINTESTINALES EN RUMIANTES.

En México las pérdidas por enfermedad parasitarias internas en el ganado bovino son evidentes, sin embargo, los datos económicos sobre estas pérdidas por parásitos gastrointestinales son escasos ya que no se le ha dado la debida importancia al aspecto económico.

Si embargo, un dato que puede ayudar a ver este aspecto es el estudio realizado por la unión ganadera regional de Tamaulipas por Sañazar (16), en

donde se señalan las pérdidas económicas que los parásitos internos causan en esta entidad. Encontrándose que el 98.0% de los bovinos se hallaban parasitados por distintos géneros y especies de nematodos, los cuales, independientemente de ocasionar una deficiente productividad, provocan un mayor riesgo al ganado en cuanto a una continua administración de fármacos, deficiencias alimenticias en las crías y exposición a otras enfermedades (16).

Cada animal parasitado en una engorda de 3 a 4 meses pierde 16 kg de peso. Si ésto se multiplica por la cantidad de cabezas con que cuenta cada estado, las pérdidas ascenderían a muchos millones de kilogramos de carne, que multiplicados por el precio de cada kilogramo de ésta implicando que en cada ciclo de engorda se dejaría de ganar muchos millones de pesos.

Por otra parte, los bovinos de abasto requieren y permiten una mayor inversión en tratamientos antihelmínticos de ahí que para saber el porcentaje de animales desparasitados en este grupo de engorda se recurrirá a los datos del mercado antihelmíntico en México. La industria farmacéutica vendió en el año de 1972 (16) aproximadamente treinta millones de pesos M.N. (Moneda Nacional), que representan un total de cuatro millones seiscientos veinte mil dosis de antihelmíntico, las cuales se utilizan dos millones seiscientos ochenta mil para un solo tratamiento al año y novecientos veinticuatro mil dosis se emplean para dos tratamientos al año. De acuerdo a los más recientes datos estadísticos, el total de cabezas de bovinos destinados a la engorda en la República Mexicana asciende a 28'000.00 de los cuales únicamente reciben tratamiento antihelmíntico, 3'700,000 quedando 24'300.000 cabezas al margen de éstos tratamientos (16).

Asimismo se realizaron estudios para determinar las pérdidas de peso de animales parasitados frente a testigos libres de nematodos y se concluye que un bovino moderadamente parasitado deja de ganar 15 kg de peso anualmente. Si esto se multiplica por el número de cabezas que no reciben tratamientos antihelmínticos, las pérdidas anuales que sufre la ganadería son del orden de 364'500,000 de kg de carne que corresponderían a 810,000 cabezas de un peso de 450 kg. Es alarmante que año tras año se pierdan por concepto de parásitos internos la cantidad de 364'000,00 de kg de carne (16).

Pero es preocupante que el pueblo carente de proteínas no aproveche éstas, ya que teóricamente con 364' 500,000 de kg que se pierden por esta plaga se podría alimentar 22'500,000 mexicanos considerando el consumo per capita de 16 kg que estimó el Banco de México en 1968.

Todos éstos datos como se mencionó son del año de 1972, además de - que es difícil estimar estadísticas exactas para poder mostrar cifras precisas sobre éstas pérdidas, ya que tanto los precios de la carne como los precios - de los medicamentos varían frecuentemente.

Como se puede ver, en el país no se han evaluado económicamente las pérdidas que éstas enfermedades ocasionan a la ganadería, sin embargo, existen evidencias que alcanzan cifras elevadas a consecuencia de la acción de un alto número de especies de parásitos que se nutren a expensas de sus hospedadores ocasionando en éstos, mal aprovechamiento de los nutrientes, retardo de crecimiento y en la ganancia de peso, baja producción de leche, carne y lana. Además de las pérdidas directas representadas por las muertes de los - animales jóvenes en caso de infecciones agudas (17).

Es evidente que las enfermedades gastroentéricas en bovinos y ovinos son enfermedades de gran importancia desde tiempo atrás, y la humanidad ha soportado el problema de las parasitosis menospreciando casi siempre sus efectos en la salud tanto humana como animal. Sin embargo, el problema está presente en todas las regiones y especialmente en las zonas tropicales, donde las condiciones ecológicas resultan óptimas para la existencia de éstos parásitos. Además de que es de reconocida importancia el saber la frecuencia y la abundancia de los diversos géneros de nematodos en la ganadería y no menos - importante resulta el conocimiento de la variación estacional que sufren las cuentas de huevos en los animales debido a la variación de temperatura, humedad e intensidad solar, lo que se traduce en el avance o disminución de las - cargas parasitarias y por lo tanto de los daños que los mismos ocasionan en el hospedador que lo ha soportado (18).

En la época actual se hace urgente el investigar y establecer nuevos

métodos de control, de ser posible de erradicación de estas enfermedades de gran importancia en los rumiantes. Lo que ha ocasionado que se realicen diversos estudios de evaluación de fármacos antihelmínticos para encontrar el que reúna las mejores condiciones para el tratamiento adecuado, o que ayude a la reducción de el número de huevos arrojados por el hospedador, o por otro lado hacer lo posible para destruir a los huevos cuando han llegado a los pastizales, de tal manera que sea controlada la enfermedad parasitaria de gran importancia en los rumiantes. (18).

En el primer caso puede efectuarse a través del tratamiento de los hospedadores a base de fármacos antihelmínticos que destruyan a los gusanos en su interior o que reduzcan la producción de huevos en ambos casos, se deben tomar en cuenta factores tales como dosificaciones adecuadas; la manera en que se aplica el tratamiento; intervalos de dosificación; duración de los tratamientos y periodos estacionales, que son determinantes para evitar problemas inherentes a dichos tratamientos como lo es la resistencia a los fármacos que evitaría un adecuado control. En el segundo caso, es decir cuando los huevos se encuentran ya en los pastizales, aparte de aplicar tratamiento mediante fármacos antihelmínticos a los hospedadores sería que por otro lado se controlara la contaminación por larvas infestantes tomando en cuenta que el aplicar sustancias químicas que hasta cierto grado destruyeran las plantas o el usar algunos fertilizantes como los nitrogenados entre otros resultaría muy costosos, sería mas factible por tanto conocer los factores ambientales de los nematodos para así aplicar métodos que sanitizen las áreas donde pastorea el huésped. (18).

En forma general se podría decir que la sobrevivencia y actividad de las larvas sobre los pastizales depende de la presencia de suficiente humedad y calor, variando un tanto la temperatura óptima, dependiendo de la especie así como otros factores de gran interés, desde el punto de vista de control, como son: el pastizal donde más frecuentemente se han encontrado, encerrar el ganado en pequeñas áreas, evitar el sobrepastoreo, rotación de ganado, así como otros factores que en conjunto serán discutidos oportunamente (18).

IV. HELMINTIASIS. 4.1. CLASIFICACION Y LOCALIZACION

CUADRO No. 3 (18): CLASIFICACION DE NEMATODOS GASTROENTERICOS DE RUMIANTES.

PHYLUM	CLASE	ORDEN	SUPERFAMILIA	FAMILIA	GENERO	ESPECIE	LOCALIZACION	HOSPEDADORES			
Nematelminthos	Nematoda	Strongylida	Ancylostomatoidea	Ancylostomidae	<u>Bunostomum</u>	<u>Trigonocephalum</u>	Intestino delgado.	Caprinos y ovinos.			
					<u>Trichostrongylus</u>	<u>axei</u>	Intestino delgado y abomaso.	Ovinos, caprigado y bovinos.			
						<u>colubriformis</u>	Duodeno y abomaso.	Ovinos, caprinos y bovinos.			
						<u>vitrinus</u>	Intestino delgado.	Ovinos y caprinos.			
						<u>Longispicularis</u>	Intestino delgado.	Ovinos			
					<u>Ostertagia</u>	<u>ostertagi</u>	Abomaso.	Bovinos.			
						<u>circumcincta</u>	Abomaso.	Ovinos y caprinos.			
						<u>Trifurcata</u>	Abomaso.	Ovinos y caprinos.			
						<u>lyrata</u>	Abomaso	Bovinos.			
					Trichostrongyloidea	Trichostrongylidae	<u>Cooperia</u>	<u>oncophora</u>	Intestino delgado.	Ovinos y Bovinos.	
				<u>curticei</u>			Intestino delgado	Ovinos y caprinos			
				<u>punctata</u>			Intestino delgado.	Bovinos y ovinos.			
					<u>pectinata</u>	Intestino delgado.	Bovinos y ovinos.				
					<u>Haemonchus</u>	<u>contortus</u>	Abomaso.	Ovinos, caprinos y bovinos.			
					<u>Haemonchus</u>	<u>placel</u>	Abomaso.	Bovinos.			
					<u>Hematodirus</u>	<u>helveticus</u>	Intestino delgado.	Ovinos y bovinos.			
						<u>spathiger</u>	Intestino delgado.	Ovinos.			
						<u>filicollis</u>	Intestino delgado.	Ovinos y bovinos.			
						<u>battus</u>	Intestino delgado.	Ovinos.			
					<u>Enoplida</u>	<u>Trichoidea</u>	<u>Trichuridae</u>	<u>Trichuris</u>	<u>ovis</u>	Ciego.	Ovinos y bovinos.
									<u>globulosa</u>	Ciego.	Ovinos y bovinos.
		<u>Rhabditida</u>	<u>Rhabditoidea</u>	<u>Rabditidae</u>	<u>Strongylol-</u>	<u>papillosus</u>	Intestino delgado.	Ovinos.			
		<u>Ascaridida</u>	<u>Oxyuridea</u>	<u>Oxyuridae</u>	<u>Skrajabina-</u>	<u>ovis</u>	Intestino delgado.	Ovinos			
					<u>ma</u> (Skrajabin)						

4.2. DESCRIPCIÓN Y CICLO DE VIDA.

Phylum: Nematelminthos
Clase: Nematoda
Orden: Strongylída
Superfamilia: Trichostrongyloidea.

Los miembros de esta superfamilia son nematodos relativamente pequeños y filiformes. Las fases adultas son parásitas en el abomaso e intestino delgado. Figuran entre los parásitos más comunes y abundantes de ovejas, cabras, vacunos y ruminantes silvestres. Además son los más patógenos, a pesar de su pequeño tamaño (186).

Entre los muchos géneros como son Haemonchus, Ostertagia y Trichostrongylus son bien conocidos y representativos en las ovejas y vacunos en todas las regiones templadas y tropicales. Debido a su gran importancia, económica como parásitos de los animales domésticos, las especies de estos géneros han sido ampliamente estudiadas.

La infestación del hospedador es pasiva, es decir, por ingestión de las larvas de tercer estadio infestante, con el forraje (186).

El ciclo biológico de estos parásitos será ejemplificado con el Haemonchus contortus, el cual es directo, y se divide en una fase no parásita (de vida libre) y otra parásita (dentro del hospedador) (18).

Al Haemonchus contortus se le llama, con frecuencia el gran gusano del estómago habiéndosele dado también otros nombres entre ellos "Palo de Barbería" o "De Alambre Espinoso". Son más prevalentes en las regiones calidas y húmedas que en frías y secas. Figuran entre los nematodos parásitos más patógenos de la oveja, siendo voraces chupadores de sangre.

Ciclo vital: Las hembras adultas, ponen un promedio de 5,000 o más huevos al día. Los huevos, en estado de mórula inicial, son distribuidos en las heces, cuya humedad varía mucho.

Los pastos con amplia vegetación y un tapiz rico en materia orgánica proporcionan un microclima cuya temperatura, humedad y oxigenación favorecen el desarrollo de los huevos. A 26°C el desarrollo del estado de renacuajo se alcanza en 6 horas, con la eclosión en curso hacia las 14 horas, y se completa en su mayor parte a las 48 horas. A temperaturas más bajas se retarda el desarrollo de los huevos y la congelación mata a los que no estén desarrollados en 24 horas (186).

Las larvas desarrolladas inician la eclosión segregando quitina y proteasa enzimas, que atacan la cáscara del huevo y su membrana interna, permitiendo al eclosión de las larvas.

Las larvas de primer estadio, se alimentan de las bacterias existentes en las heces. Al final de su crecimiento, eliminan su cubierta cuticular y alcanzan el segundo estadio larvario; asimismo, pasan un periodo de alimentación y crecimiento en las heces. En las células intestinales almacenan sustancias nutritivas. La duración de los estadios larvarios primero y segundo es de unos dos días en condiciones óptimas, pero es más prolongado en condiciones más frescas ambos viven en las heces. Al completarse el segundo estadio, durante los días 4^a - 6^a, la cubierta cuticular de las larvas se desprende y queda retenida formando una vaina protectora intacta, que envuelve a la larva de tercer estadio. Como ya no puede alimentarse a causa de la vaina envolvente, se nutre a partir de las reservas almacenadas en su cuerpo, particularmente en células intestinales.

Los huevos incompletamente desarrollados, junto con el primer y segundo estadio larvario, son muy sensibles a la desecación y al frío y mueren rápidamente cuando se exponen a estos factores.

Las larvas de tercer estadio sobreviven a -4°C durante varios meses, pero muchas de ellas mueren cuando se exponen a temperaturas de congelación en su microambiente durante el invierno.

La mayoría de las larvas de tercer estadio ascienden por las hojas de hierba durante las horas crepusculares, cuando hay vacío, o en días nublados y lluviosos. Otras permanecen cerca del suelo, en las matas de hierba, o en el

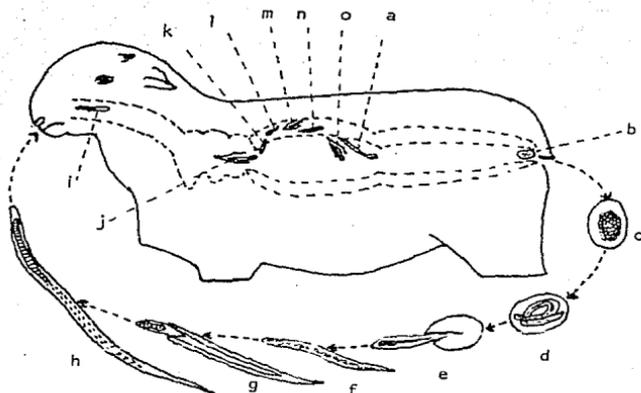
tapiz herbáceo, pero no emigran lateralmente (186).

La infestación de la oveja ocurre por ingestión de larvas del tercer estadio junto con el forraje.

Para proseguir su desarrollo, deben salir de la vaina envolvente. El desenvainado es acelerado por el líquido ruminal, de elevado pH que estimula a las células neurosecretoras localizadas entre la base del esófago y el poro excretor, para excretar un líquido específico para la ecdisis: la leucina- amianopeptidasa, que fluye del poro excretor. El líquido mencionado ataca una zona anuloide todo alrededor de la vaina, con sus ocho capas, a nivel del poro. En el cuajar, el extremo anterior de la vaina se separa a nivel de ese anillo, y la larva sale.

Dentro de las 12 horas después de ser deglutinadas, las larvas de tercer estadio aparecen en la superficie de la mucosa del cuajar, listas para penetrar. Comienzan la emigración hacia ella, y al final del primer día casi todas están en la mucosa, en su mayoría al nivel de la cripta gástrica. Después de un corto período de alimentación y crecimiento, se realiza la tercera muda dentro del tejido. Las larvas de cuarto estadio regresan a la superficie de la mucosa, donde casi todas se hallan a las 40 horas de su entrada en el hospedador. Tiene lugar la muda final, y los gusanos crecen llegando a la madurez a las 14-21 días de su entrada en el hospedador. (186). (ver fig. No. 1).

FIG. NO. 1. CICLO DE VIDA DE HAEMONCHUS CONTORTUS (186).



- a). Vermes adultos fijadas a la mucosa del cuajar.
- b). Huevos eliminados en las heces.
- c). Huevos en estadio inicial de segmentación
- d). Huevo embrionado.
- e). eclosión del huevo.
- f). Primer estadio larvario.
- g). Muda y aparición del segundo estadio larvario.
- h). Larva de tercer estadio infestante y filariforme envainada.
- i). La infestación en la oveja ocurre al ingerir las larvas de tercer estadio.
- j). Larva de tercer estadio, desprendiendo la vaina cuticular floja.
- k). Larva de tercer estadio penetrando en la mucosa del cuajar.
- l). Larva en la mucosa.
- m). La larva muda.
- n). Larva de cuarto estadio en la mucosa.
- o). Larva de cuarto estadio que sale de la mucosa, muda del estadio joven a adulta y alcanza la madurez sexual en el cuajar.

4.3 PATOLOGIA

EFFECTOS SOBRE EL HOSPEDADOR.

La cuarta y quinta larvas succionan sangre ocasionando lesiones hemorrágicas en la mucosa del abomaso y viven bajo los coágulos de sangre que se forma sobre ellas. Los gusanos adultos también perforan la mucosa del abomaso por medio de las pequeñas lancetas bucales y succionan asimismo sangre. Todo el desarrollo parasitario tiene lugar en el abomaso y esta especie (Haemonchus contortus) no es parásita en otras partes del tubo digestivo.

La actividad de la cuarta y quinta larvas y de los gusanos adultos irrita la mucosa del abomaso provocando inflamación (gastritis). También extraen cantidades considerables de sangre y si el hospedador no es capaz de reemplazarla con suficiente rapidez, se desarrolla anemia. Esta anemia se manifiesta por la palidez de la conjuntiva y de los encefalos, ano y vulva. También aparece edema, principalmente entre las dos mitades de la mandíbula inferior, a la que se le dan los nombres de quijadas de botella. Cuando la anemia está muy avanzada, puede producirse efectos similares en la parte inferior del abdomen. La necropsia puede revelar la presencia de líquido en la cavidad peritoneal (ascitis), en la bolsa pericardiaca alrededor del corazón (hidropericardio) y en cavidad pleural, entre las dos capas de la pleura. El hígado muestra degeneración adiposa y por esta razón aparece de color claro o amarillo y friable. La mucosa del abomaso está hiperémica e inflamada y muestra coágulos en los puntos donde los gusanos han succionado sangre, así como grados variables de ulceración (18).

Al ir avanzando la enfermedad causada por los gusanos las ovejas o el ganado vacuno se vuelve indiferente y se desnutren. El pelo se vuelve "quebradizo" y sin lustre. Los animales pierden apetito y son incapaces de recuperar el peso normal. La cantidad de sangre extraída del hospedador por el Haemonchus contortus depende del número de gusanos presentes en el abomaso y de la capacidad del hospedador para reponer la sangre perdida. Andrews (1942), calculó que dos corderos con una infestación de Haemonchus contortus suficiente para matarlos perdieron alrededor de 150 a 180 ml

de sangre al día y que durante los diez días que precedieron a la muerte, cada cordero perdió aproximadamente dos y media veces de cantidad de sangre que contenía su cuerpo originalmente. Este cálculo debe ser considerado según la aseveración hecha por Holman (1945), de que la extracción de 3.2 litros de sangre en un período de seis horas mataría a una oveja, pero cuando la pérdida de esta cantidad de sangre tienen lugar en más de dos semanas, la oveja sobrevive. Fourie y Andrews (1931), demostraron que la extracción artificial de sangre producía el mismo tipo de anemia causada por el Haemonchus contortus y llegaron a la conclusión de que los efectos causados por estas especies se deben principalmente a la pérdida de sangre.

Los efectos de los gusanos sobre la salud de los miembros de algunos rebaños variará de acuerdo con la edad del animal, del grado de inmunidad que se haya producido, el número de Haemonchus contortus presente y el estado nutricional y la salud del individuo. Todo esto varía considerablemente en los diversos animales del rebaño y afecta su capacidad para resistir la anemia y para reponer la sangre perdida. Los hospedadores jóvenes (corderos, cabritos y becerros) sufren más severamente. Entre el ganado de más edad los peores efectos se observan en individuos que por alguna razón, están débiles o sufren estados de tensión. Así las hembras durante la gestación o la lactancia sufren más intensamente, al igual que los individuos que padecen otras enfermedades lo que hace que disminuyan su resistencia a la haemoncosis (18).

Sin embargo, cualquiera que sea la edad o estado de salud del hospedador, la enfermedad generalmente no se produce a menos que varios miles -- de Haemonchus contortus se encuentren presentes en el abomaso. Es difícil y a menudo imposible precisar el número de gusanos presentes que causan la enfermedad en determinado hospedador. Es difícil porque las defensas del hospedador varían y porque una buena alimentación puede permitir a ciertos hospedadores resistir los efectos de cantidades de Haemonchus contortus que causarían la enfermedad en otros (18).

Cada caso individual debe ser juzgado a la luz de todos los factores

presentes. El Haemonchus contortus generalmente no se encuentra solo en el abomaso, puede estar acompañado por las especies de Ostertagia o por Trichostrongylus axei. La presencia de 10 a 15,000 individuos de los tres géneros: Haemonchus, Ostertagia y Trichostrongylus generalmente infestará a la mayoría de los corderos, en tanto que se necesitarán más para infestar becerros.

Género: Ostertagia.

Efectos sobre hospedador.

Las terceras larvas parásitas se incrustan en las glándulas gástricas del abomaso (fase histotrópica) y causan inflamación (gastritis). Los gusanos causan la formación de nódulos o tumefacciones sobre la mucosa, que son más numerosas en el extremo pilórico del abomaso, aunque también se encuentran en el fundus y son asimismo comunes sobre los bordes de los pliegues espirales de la mucosa. Dentro de éstos nódulos, las larvas se desarrollan hasta el estado adulto. Los adultos pueden encontrarse en los nódulos, con parte de su cuerpo proyectándose en la cavidad del abomaso, o pueden salir de los nódulos y vivir sobre la mucosa abomasal en donde descansan dentro del espeso moco secretado como resultado de la inflamación causada por los gusanos (18).

Los hospedadores sufren tanto como los infestados con Haemonchus contortus, presentando desmejoramiento, anemia, demacración y si la infestación es suficiente intensa, el hospedador puede morir. Las especies de Ostertagia parecen ser especialmente patógenas para las cabras de Angora y ciertas razas de ovejas y también pueden afectar gravemente a los vacunos.

Género: Trichostrongylus.

Los gusanos se alojan en la mucosa del abomaso de vacunos y ovejas (fase histotrópica) causando hiperemia y necrosis.

Gibson (1950 - 1955) estudió la resistencia lograda por ovejas para esta especie. Causa una inflamación aguda del abomaso y ello puede matar a la oveja; en caso contrario, tres o cuatro meses después pueden aparecer úlceras en la mucosa del abomaso (18).

V. ANTIHELMINTICOS

5.1. DEFINICION.

Los fármacos antielmínticos son aquellos capaces de eliminar los nemetados, cestodos o trematodos parásitos ya sea intestinales o de los tejidos.

De acuerdo a lo anteriormente expuesto dichos fármacos pueden provocar la muerte de los helmintos o bién su expulsión del organismo del hospedador sin exterminarlos (19).

5.2. CARACTERISTICAS DE UN ANTIHELMINTICO IDEAL.

Los parásitos son ubicuos en la naturaleza y en muchos casos el tratamiento periódico es uno de los mejores métodos de control parasitario, por lo tanto las condiciones que debe reunir un antielmíntico ideal son:

- 1). El fármaco debe alcanzar al parásito donde se encuentre en la porción intestinal correspondiente (helmintiasis intestinal) o en la sangre o tejidos (helmintiasis tisular).
- 2). Debe penetrar en el organismo del helminto y ejercer en forma eficaz su acción venenosa sobre el mismo.
- 3). El fármaco administrado por vía oral no ha de irritar el tracto digestivo del hospedador.
- 4). Debe de persistir su eficacia en presencia del contenido intestinal del hospedador.
- 5). No debe tener efectos nocivos sobre la mucosa de la membrana intestinal.
- 6). Absorbido el fármaco ha de tener poca toxicidad y como todos

los fármacos quimioterapéuticos su índice terapéutico debe ser alto, es decir muy tóxico para el parásito y muy poco para el hospedador.

- 7). Debe ser económico, ya que dado la frecuencia de las helmintiasis, muchas veces deben efectuarse tratamientos en masa sobre sectores pobres de la población.
- 8). El fármaco debe ser fácil de ingerir y agradable.

De acuerdo a lo anteriormente expuesto, estas son las condiciones que debe reunir un antihelmíntico ideal, sin embargo no se ha encontrado el fármaco que reúna estas características y las investigaciones prosiguen con estos objetivos (20).

5.3. PRINCIPALES FARMACOS ANTIHELMINTICOS.

Clasificación de fármacos antihelminéticos de acuerdo a su estructura química (19, 20, 21, 22).

A.- COMPUESTOS HETEROCICLICOS SIMPLES

1.- Nombre químico:

Thiodifenilamina

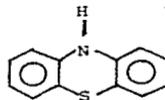
Nombre genérico:

Fenotiazina

Fórmula condensada:

$C_{12}H_9NS$

Fórmula desarrollada:



2.- Nombre químico:

Hexahidropirazina: Piperazidina;

Nombre genérico:

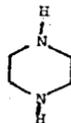
Diethylendiamina.

Piperazina.

Fórmula condensada:

$C_4H_{10}N_2$

Fórmula desarrollada:



B.- BENZIMIDAZOLES

1.- Nombre químico:

2 - (4-tiazolil) benzimidazol

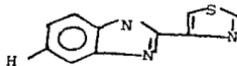
Nombre genérico:

Tiabendazol

Fórmula condensada:

$C_{10}H_7N_3S$

Fórmula desarrollada



2.- Nombre químico:

Metil 5-butil-2-benzimidazol
carbamato

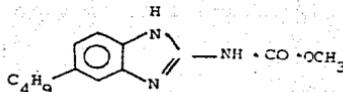
Nombre genérico:

Parbendazol

Fórmula condensada:

$C_{13}H_{17}N_3O_2$

Fórmula desarrollada:



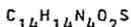
3.- Nombre químico:

Isopropil 2-(4-tiazolil)-5-benzimidazol carbamato.

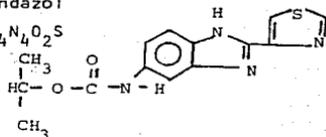
Nombre genérico:

Cambendazol

Fórmula condensada:



Fórmula desarrollada:



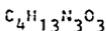
4.- Nombre químico:

5-benzoil-2-benzimidazol carbamato de metilo.

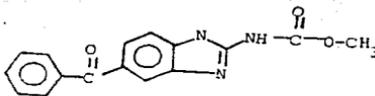
Nombre genérico:

Mebendazol

Fórmula condensada:



Fórmula desarrollada:



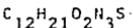
5.- Nombre químico:

(Metil 5-propiltio-1H-benzimidazol-2-il) carbamato

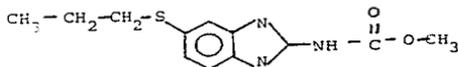
Nombre genérico:

Albendazol

Fórmula condensada:



Fórmula desarrollada:



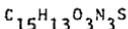
6.- Nombre químico:

(Metil (5-Fenilsulfonil)-1H-benzimidazol-2-il) carbamato.

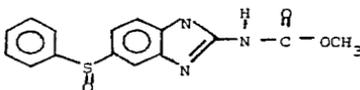
Nombre genérico:

Oxfendazol

Fórmula condensada:



Fórmula desarrollada:



7.- Nombre químico: (5-propóxi-benzimidazol-2-metil-carbamato)
Nombre genérico: Oxibendazol.
Fórmula condensada: $C_{12}H_{15}N_3O_3$
Fórmula desarrollada: CH3CH2CH2O-c1ccc2c(c1)n(c2)C(=N)NC(=O)OC

8.- Nombre químico: Metil 5-(feniltio)-2-benzimidazol carbamato
Nombre genérico: Fenbendazol
Fórmula condensada: $C_{15}H_{13}N_3O_2S$
Fórmula desarrollada: Cc1ccc2c(c1)n(c2)C(=N)NSc3ccccc3NC(=O)OC

C.- IMIDAZOTIAZOLES

1.- Nombre químico: (5-(-)-2,3,5,6-tetrahidro-6-fenilimidazo (2, 1-b) tiazol)
Nombre genérico: Levamisol
Fórmula condensada: $C_{11}H_{12}N_2S$
Fórmula desarrollada: C1CN2C(S1)N(C2)c3ccccc3

2.- Nombre químico: (trans-2-(3-metil-2-tienilvinil) 1-metil-1, 4, 5, 6 tetrahidropirimidina)
Nombre genérico: Morantel
Fórmula condensada: $C_{12}H_{16}N_2S$
Fórmula desarrollada: Cc1cnc2c(c1)sc(C=C2)c3ccn(C)n3

D.- TETRAHIDROPYRIMIDINAS

1.- Nombre químico:

Nombre genérico:

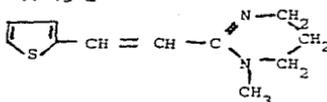
Fórmula condensada:

Fórmula desarrollada:

Transmetil-1-tetrahidrato 1, 4, 5, 6 tienil vinil -2 2 pirimidina

Tartrato de pirantel

$C_{11}H_{15}N_2S$



2.- Nombre químico:

Nombre genérico:

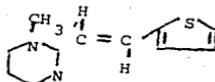
Fórmula condensada:

Fórmula desarrollada:

4, 4-metileno-bis (3-hidroxi-2 naftoato) de trans-1, 4, 5, 6-tetrahidro-1 metil 2- (2- (2-tienil) vinil) pirimidina

Pamoato de pirantel

$C_{11}H_{14}N_2S$



E.- ORGANOFOSFATOS

1.- Nombre químico:

Nombre genérico:

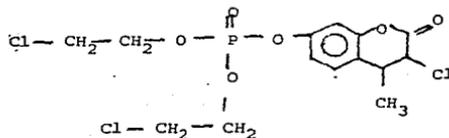
Fórmula condensada:

Fórmula desarrollada:

3-cloro-7-hidroxi-4-metil cumarin bis (2-cloretil fosfato)

Haloxón

$C_{14}H_{14}Cl_3O_6P$

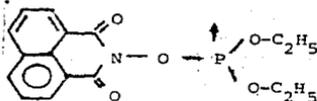


2.- Nombre químico:
Nombre genérico:
Fórmula condensada:
Fórmula desarrollada:

(o,odietil-o-naftaloximida fosfato)

Naftalofos

$C_{16}H_{16}NO_6P$

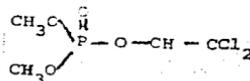


3.- Nombre químico:
Nombre genérico:
Fórmula condensada:
Fórmula desarrollada:

(N-dicloroacetil-hidroxi-4-n-metilánilida)

Diclorvos

$C_4H_7Cl_2O_4P$

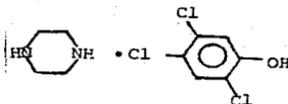


4.- Nombre químico:
Nombre genérico:
Fórmula condensada:
Fórmula desarrollada:

Sal de piperazinida 2, 4, 5, tri-clorofenol

Triclorofenol

$C_6H_3Cl_3O$



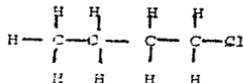
F.- COMPUESTOS MISCELANEOS

1.- Nombre químico:
Nombre genérico:
Fórmula condensada:
Fórmula desarrollada:

1-clorobutano

N-butil cloruro

C_4H_9Cl



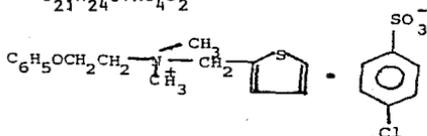
2.- Nombre químico:
Nombre genérico:
Fórmula condensada:
Fórmula desarrollada:

Metil benceno
Tolueno
 C_7H_8



3.- Nombre químico:
Nombre genérico:
Fórmula condensada:
Fórmula desarrollada:

Dimetil (2-fenoxietil)-2-tenilamonio p-clorobenzensulfonato
Tenium closilato
 $C_{21}H_{24}ClNO_4S_2$



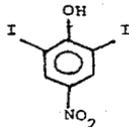
4.- Nombre químico:
Nombre genérico:
Fórmula condensada:
Fórmula desarrollada:

Tetracloroetileno
Percloroetileno
 C_2Cl_4



5.- Nombre químico:
Nombre genérico:
Fórmula condensada:
Fórmula desarrollada:

2, 6-dicloro-4-nitrofenol
Disofenol
 $C_6H_3Cl_2NO_3$



6.- Nombre químico:

Acido 1, 2-benzenidicarboxílico mono-(1-etil-1 metil-2-propanil) ester

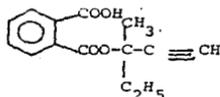
Nombre genérico:

Ftalofina

Fórmula condensada:

$C_{14}H_{14}O_4$

Fórmula desarrollada:



7.- Nombre químico:

((4-(hidroxiacetil) amino) fenil)-arsenato (1-)-0 As) oxobismuto

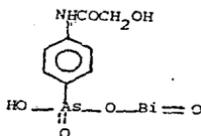
Nombre genérico:

Glicobiarsol

Fórmula condensada:

$C_8H_9AsBiNO_6$

Fórmula desarrollada:



8.- Nombre químico:

Acido (((4-(aminocarbonil) fenil) arsenidina)-bis(tio)bisacetico

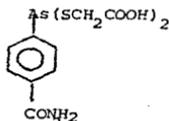
Nombre genérico:

Tiacetarsamida

Fórmula condensada:

$C_{11}H_{12}AsNO_5S_2$

Fórmula desarrollada:



9.- Nombre químico:

3-etil-2-(5-3-etil-2-(3H)-benzotiazolidina)-1, 3-pentadienil) benzotiazolium yoduro

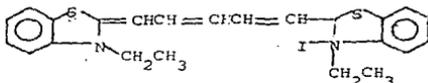
Nombre genérico:

Yoduro de ditiazanina

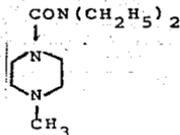
Fórmula condensada:

$C_{23}H_{23}IN_2S_2$

Fórmula desarrollada:



10.- Nombre químico: 1-dietilcarbamoil-4-metil piperazina
Nombre genérico: Dietilcarbamazina
Fórmula condensada: $C_{10}H_{21}N_3O$
Fórmula desarrollada:



11.- Nombre químico: Dimetilester de (2,2,2-Tricloro-1-hidroxi-etil)-ácido fosforico
Nombre genérico: Triclorfon
Fórmula condensada: $C_4H_8Cl_3O_4P$
Fórmula desarrollada:

VI. BENZIMIDAZOLES.

TIABENDAZOL

6.1. ORIGEN Y QUIMICA.

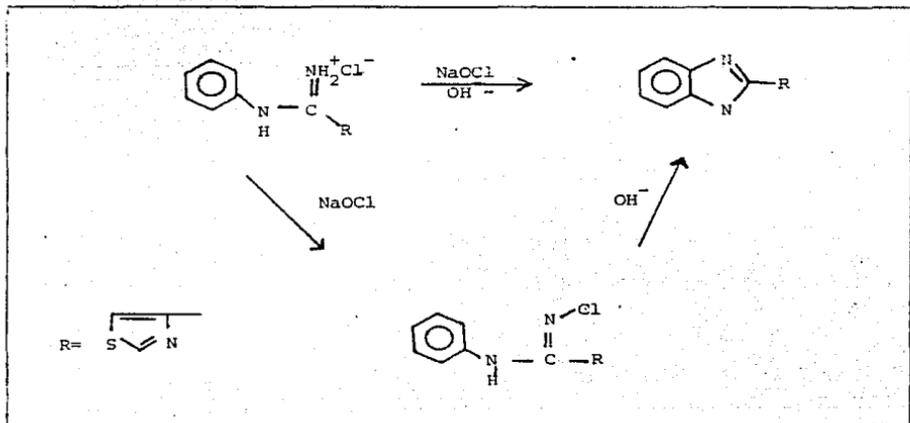
El tiabendazol es el derivado benzimidazol que demostró tener amplio espectro de actividad y un amplio margen de seguridad. Esta actividad fue descrita originalmente por Brown y Cols. en 1961 (24). Es uno de los antihelmínticos más usuales por tener actividad larvívica y ovívica (19, 23, 25).

Este benzimidazol puede ser obtenido por diferentes métodos químicos como los descritos a continuación:

El proceso para la preparación de benzimidazoles usualmente involucra la condensación de o-fenilendiamina u o-nitroanilina con un derivado de ácido carboxílico. En cada caso, la ciclización involucra directamente una unión o enlace en los nitrógenos o-fenílicos (26).

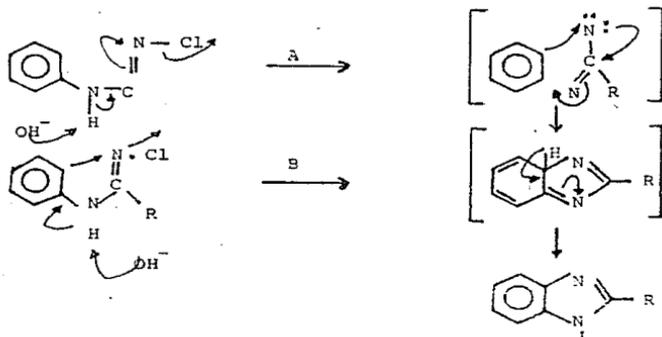
Sin embargo las N-arilamidinas son aprovechables para la reacción de una amina aromática con un nitrilo o imidato; parece ser que las amidinas sustituidas fueron precursores potenciales para benzimidazoles y que pudieran ser inducidas para ciclizar mediante algún proceso oxidativo, como lo encontrado para los clorhidratos de N-arilamidina, que pueden ser transformados a benzimidazoles con una mol de hipoclorito de sodio y una base en excelentes rendimientos y bajo condiciones normales (26) (ver la siguiente reacción)

Mecanismos de reacción para la obtención de Tiabendazol.



Para el caso en particular, del tiabendazol se utilizó una solución metanólica acuosa del clorhidrato de N'-fenil-4-tiazolcarboximidina (I) la cual se trató con una mol de hipoclorito de sodio para formar la N-cloramidina cristalina (II), que puede aislarse o procesarse directamente con un equivalente de base teniendo al benzimidazol en reflujo en una solución acuosa de metanol, obteniéndose un rendimiento del 98% (26).

Lo anterior queda simplificado mediante el siguiente mecanismo:



6.1.1. DESCRIPCION

Es un polvo fino, color blanco, su punto de fusión oscila entre 304 a 305°C con alguna sublimación. Es un agente quelante y forma complejos estables con un número de metales como hierro entre otros, pero no forma enlaces con calcio. Muestra una absorción ultravioleta a una longitud máxima de 298 nm. Es estable como sólido y en solución, además forma complejos coloreados con metales como el fierro (19, 28).

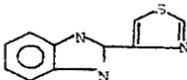
6.1.2. NOMBRE QUIMICO

2-(4-TIAZOLIL) BENZIMIDAZOL.

6.1.3. FORMULA CONDENSADA



6.1.4. FORMULA DESARROLLADA



6.1.5. SOLUBILIDAD

Es relativamente insoluble en agua, su solubilidad está en función del pH; pero es más soluble en ácidos diluidos y álcalis que a un pH neutral (19, 27, 28).

La máxima solubilidad es de 5.0 mg/ml a un pH de 2.0, a 0.03 mg/ml a un pH de 6.4 y 1.74 mg/ml a un pH de 2.0.

Es ligeramente soluble en alcoholes, ésteres y solventes clorinados, es soluble en dimetil formamida.

6.2. ACCION FARMACOLOGICA, DOSIS Y VIAS DE ADMINISTRACION.

De acuerdo a los datos bibliográficos recopilados se encontro que varios experimentos fueron conducidos para evaluar la efectividad antihelmíntica del tiabendazol considerando que éste ha sido empleado en diferentes experimentos por varios autores como un antihelmíntico en ruminantes y otras especies animales con varias formas de administración en las que se incluyen - en forma de bolo, suspensión, pasta y alimento premezclado entre otros.

Coway y Cols. (1964) (29) efectuaron un experimento para valorar la efectividad del Tiabendazol a diferentes dosis contra el Haemonchus contortus en ovejas, este fue administrado oralmente en forma de suspensión.

Los resultados obtenidos en éste experimento fueron considerables en cuanto a la eficacia del fármaco dado a las diferentes dosis ya que la correspondiente a 50 mg/kg que es considerada por otros autores como la dosis efectiva no presenta diferencias significantes con respecto al grupo control no tratado. Sin embargo a la dosis de 80 mg/kg de peso corporal mostró una disminución altamente significativa en la cantidad de huevos fecales en comparación al grupo no tratado.

Otro de los experimentos desarrollados por Colglazier y Cols.(1962) (30) fue el de evaluar la efectividad del Tiabendazol contra el Haemonchus contortus y Trichostrongylus en ovinos, el fármaco fue administrado oralmente en forma de suspensión a la dosis de 50 mg/kg de peso corporal; los resultados obtenidos fueron los siguientes:

El porcentaje de efectividad fue de 65% contra Haemonchus contortus adultos e inefectivo contra el 4º estado larvario. En cuanto al Trichostrongylus se obtuvo una efectividad de 100%. Esto indica que hay una resistencia al Tiabendazol a una dosis de 50 mg/kg (30).

Benz y Cols. (1973) (31) realizaron un experimento para evaluar la efectividad de Tiabendazol contra las siguientes especies Haemonchus placei, Ostertagia, Trichostrongylus axei, Cooperia pectinata y Cooperia punctata, el fármaco fue administrado oralmente en forma de suspensión a la dosis de

83.0 mg/kg de peso corporal. El porcentaje de efectividad obtenido fue de 97.8%.

Ferron y Cols. (1973) (32) probaron la efectividad de Tiabendazol en nematodos gastrointestinales en ovinos, administrado oralmente en forma de suspensión a la dosis de 44.0 mg/kg de peso corporal. La efectividad obtenida contra Haemonchus contortus fue de 87.5%, contra Trichostrongylus 100% y para Ostertagia de 97.6 a 100%.

Pérez y Cols. (1979) (33) realizaron un experimento con ganado vacuno joven, probando la efectividad del Tiabendazol contra nematodos gastrointestinales administrado anualmente una dosis de 66 mg/kg de peso corporal, encontrándose que no hay efectividad.

Vihan y Cols. (1979) (34) probaron la efectividad de Tiabendazol en nematodos gastrointestinales en ganado en desarrollo, fue administrado oralmente, el resultado encontrado de este antihelmíntico es de que fue poco efectivo.

Sangster y Cols. (1980) (35) realizaron un experimento para probar si hay alguna diferencia en la efectividad de Tiabendazol contra nematodos gastrointestinales en dos razas de ovinos (ovinos merinos y border), el Tiabendazol fue administrado a dosis de 50 mg/kg de peso corporal para ambas razas, los resultados encontrados fueron los siguientes: La efectividad contra Trichostrongylus colubriformis fue de 81.8% y 92.4% para Ostertagia spp fue de 92.3% y 83.8% para ovinos Merino y Border respectivamente.

6.3. MECANISMOS DE ACCION.

De acuerdo a las evidencias que han encontrado diversos autores respecto a el mecanismo de acción de los benzimidazoles resulta sumamente complicado atribuir su acción a una sola debido a que se tienen que considerar diversos factores como el hecho de que existan variedad de helmintos.

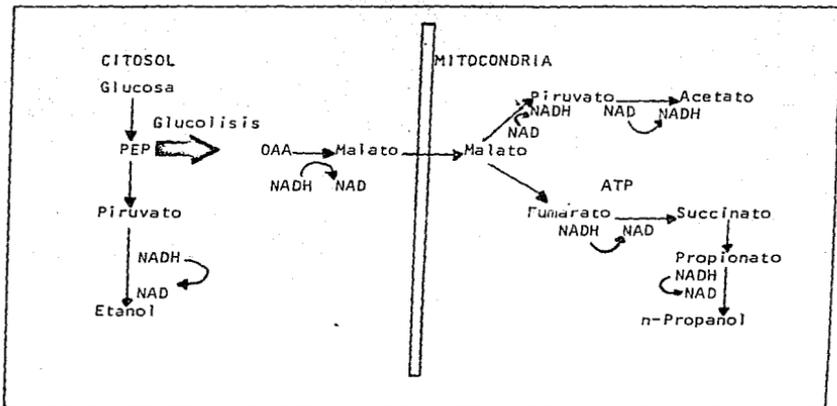
En el caso del tiabendazol, se sugieren diversos mecanismos de acción en donde interviene la enzima reductasa.

Uno de los mecanismos de acción propuestos para tiabendazol sobre el Haemonchus contortus es el que nos muestra Prichard (1970) (36) donde nos presenta que el tiabendazol inhibe la enzima fumarato reductasa. Muchos parásitos helmintos viven en un medio ambiente bajo en oxígeno, excretan ácido succínico. Por consiguiente es probable que el mecanismo de la enzima fumarato reductasa es esencial para la regeneración del NAD en estos parásitos. También hay evidencias de que el ATP es generado anaeróbicamente en la oxidación del NADH por fumarato en éste organismo.

De acuerdo a su experimento Prichard (1970, 1973) (36, 37). mostró que el fumarato estimula marcadamente la velocidad de oxidación del NADH. Varias concentraciones de tiabendazol fueron utilizadas para inhibir la velocidad de oxidación del NADH con la presencia de fumarato. El incremento de la velocidad de oxidación del NADH causado por la adición de fumarato fue completamente eliminado con la presencia de tiabendazol a una concentración de 10^{-4} M y esta inhibición fue más marcada a una concentración de 10^{-3} M.

Por otra parte en una cepa de Haemonchus contortus resistente, se encontró producción de etanol, lo cual no se involucra en la actividad de la enzima fumarato reductasa, dicha producción se duplica en presencia de tiabendazol. Esta producción de etanol en presencia de tiabendazol podría ayudar a las cepas de nematodos resistentes a mantener su producción de energía (43).

FIGURA No. 2 MECANISMO DE ACCION INVOLUCRANDO LA INTERFERENCIA DEL TIABENDAZOL SOBRE LA ENZIMA FUMARATO REDUCTASA (42).



Actualmente existen otros mecanismos de acción que apoyan los propuestos para el tiabendazol, el cual fue el primer benzimidazol en ser descubierto. Dichos mecanismos explican el modo de acción de todos los benzimidazoles en general.

El efecto inhibitorio del tiabendazol se ha encontrado de estar parcialmente relacionado con altas concentraciones de cisteína lo cual sugiere que el tiabendazol debe estar reaccionando con un grupo sulfhidrilo involucrado en el mecanismo de fumarato reductasa (36, 37).

Otro de los mecanismos propuestos por Martín y Camacho (38), Romanowski (39) y Prichard (40) apoyando el experimento de Prichard (36, 37) experimentaron con una cepa susceptible y además con una cepa resistente donde observan que la enzima fumarato reductasa correspondiente a la cepa resis-

tente a tiabendazol es insensible a éste benzimidazol aún arriba de 10 mM. El tiabendazol utilizado en éste experimento previamente fue disuelto en etanol absoluto a una concentración que nunca excedió de 0,05%.

La enzima fumarato reductasa es extremadamente importante ya que éste es el electrón aceptor terminal en el metabolismo de los helmintos.

La reducción de fumarato a succinato también regenera NAD y produce ATP mitocondrial. Es decir la inhibición de éste sistema enzimático no solo previene la formación de succinato sino que también previene la producción de ATP y la regeneración de NADH así como la interferencia en el transporte del electrón terminal (41).

La figura No. 2. (42) esquematiza el mecanismo de acción en el cual se involucra la interferencia del tiabendazol sobre la enzima fumarato reductasa en el metabolismo anaeróbico de los helmintos.

Uno de éstos mecanismos es el propuesto por Marriener y James (1981) (44) donde sugieren que los benzimidazoles actúan destruyendo la estructura microtubular en el epitelio intestinal de los helmintos, de este modo se inhibe la entrada de glicógeno al intestino del parásito, con lo que el parásito muere.

Asimismo estudios in vitro, apoyando lo anteriormente dicho han demostrado (20, 41) que los benzimidazoles bloquean la captación de glucosa por los nematodos, indispensables para su metabolismo y vitalidad (20, 45).

6.4. FARMACOCINETICA.

El estudio de la farmacocinética del tiabendazol fue hecha por los siguientes autores: Tocco y Cols. (1964) (47) en donde realizaron varios experimentos para dicho estudio. Con la administración de éste fármaco a rumiantes se han aislado e identificado tres productos metabólicos. Dichos metabolitos son: el 5-hidroxi-tiabendazol y sus conjugados glucoronido y sulfato.

En los estudios llevados a cabo para la determinación de absorción, distribución, excreción y destino metabólico del tiabendazol, se administró oralmente a rumiantes (cabras, ganado vacuno y ovino) para la detección de tiabendazol intacto y sus metabolitos hidroxilados en fluidos biológicos y tejidos utilizando métodos de ensayo radioactivos y métodos químicos para su cuantificación y comparación de éstos (1965) (46).

Se sabe que el tiabendazol es rápidamente absorbido desde el tubo digestivo pero sólo en una pequeña cantidad, alcanzando su máxima concentración sanguínea entre las 4 y 7 horas de ser administrado.

Por otro lado, se ha comprobado que es absorbido en el rumen del ganado vacuno sólo que fuera en solución (mezcla de contenido abomasal — agua y cuyo pH final sea de 3 a 3.5) (186).

Se tiene una reducida absorción del tiabendazol cuando se tienen en solución acuosa únicamente y en forma de base. Esto está probablemente relacionado con la baja solubilidad de el mismo en el agua.

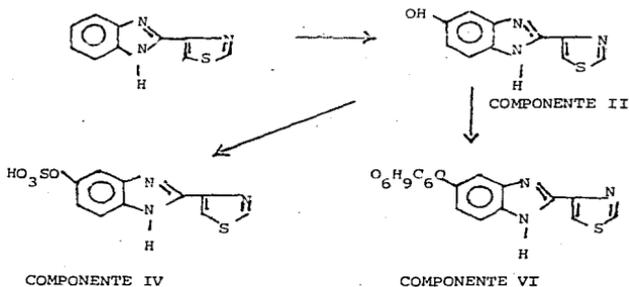
Dicha absorción de éste fármaco se lleva a cabo a través del mecanismo de difusión pasiva de un fármaco no ionizado, con características liposolubles, facilitando así la absorción del fármaco por la afinidad liposoluble de la membrana.

En cuanto a la excreción del tiabendazol se ha visto que en promedio de 85% de la dosis empleada corresponde un 65% en la orina y un 20% en las heces (46).

No se encontró en la orina ni heces, tiabendazol no alterado, sino en forma de sus metabolitos hidroxilados. La excreción urinaria fue completa 48 horas después de ser dosificado.

Por otro lado, cantidades pequeñas del fármaco aparecieron en la leche de animales lactando. En vacas lecheras cerca del 0.1% en donde la concentración máxima del fármaco se encontró dentro a las 24 horas después de la dosificación. El fármaco fue metabolizado y se encontraron pequeñas cantidades de tiabendazol no alterado.

De acuerdo a lo anteriormente dicho se propuso el siguiente mecanismo de metabolismo del tiabendazol (47):



Por lo tanto los factores involucrados en la absorción de tiabendazol son los siguientes:

- La solubilidad del tiabendazol.
- El carácter no iónico y liposolubles del compuesto.
- El pH del rumen.

6.5 TOXICIDAD.

Estudios extensivos en rumiantes revelan que dosis orales únicas hasta de 500 mg/kg, fueron toleradas sin mortalidad. Dosis mayores pueden causar efectos tales como anorexia, depresión, ataxia y muerte.

Se encontró que la LD₅₀ en ovejas es de 2 g/kg de peso corporal por vía oral (23).

Por otro lado, datos sobre el tiabendazol con dosis de 160 mg por kg de peso corporal administrada a ovejas pequeñas no causó efectos adversos. (23).

También se han reportado estudio. sobre ovejas a las cuales se les administró Tiabendazol diariamente dosis repetidas de 50 a 100 mg/kg de peso corporal, por un período de 114 días en donde éstos no reportaron signos visibles de toxicidad.

Harry y Cols (1969) (23) de acuerdo a sus estudios reportó que con 100 mg/kg de peso corporal por vía oral se produjo fiebre mientras que a 200 y 400 mg/kg de peso corporal, por vía oral se provocó una rápida respiración, salivación y diarrea ocasional.

Chevalier Seguio Harry y Cols (23) administró 100 mg/kg de peso corporal de Tiabendazol a 140 vacas y 200 mg/kg de peso corporal a 17 vacas - ambas dosis se aplicaron por vía oral, y reporta que el fármaco fue bien tolerado a dichas dosis con excepción de dos vacas que manifestaron incremento de salivación y anorexia. Individualmente la condición física del animal y el tiempo de tratamiento puede marcar una diferencia en la naturaleza y grado de las causas de las reacciones observadas en el tratamiento.

6.6 PRESENTACIONES (48)

Nombre Comercial: Thiabendazole

Presentaciones:

- | | | |
|---------------------|---|--------------------|
| 1.- Polvo al 75.0% | : | Latas de 400 g |
| 2.- Bolo de 15.0 g. | : | Cajas de 50 bolos. |
| 3.- Bolo de 10.0 g. | : | Cajas de 50 bolos. |

6.7. INDICACIONES TERAPEUTICAS.

El tiabendazol es un antihelmíntico de amplio espectro, eficaz contra los parásitos gastrointestinales cilindricos, económicamente importantes de los bovinos.

Trichostrongylus, Haemonchus, Ostertagia, Cooperia, Nematodirus, --
Chabertia, Oesophagostomum, Bunostomum, Strongyloides.

6.8. PLAN DE ADMINISTRACION. (48).

Se administra por vía oral de la siguiente manera:

En Polvo:

Disuélvase el contenido de una lata de 400 g en 2.250 litros de agua y adminístrese de acuerdo a la dosificación por vía oral.

Dosis por vía oral:

En polvo: 1ml (177.78 mg) por cada 2 kg de peso corporal

En Bolo de 15.0 g: 1 bolo por cada 225 kg de peso corporal

En Bolo de 10.0 g: 1 bolo por cada 125 kg de peso corporal

Nombre Comercial: Bovisole (48).

Presentación:

1.- Envase de 3.750 litros.

Cada 100 ml de Bovisole contiene 26.8 g. de Tiabendazol.

Indicaciones Terapéuticas (48).

Esta indicado en el tratamiento de los parásitos gastrointestinales redondos, económicamente importantes del ganado bovino.

Trichostrongylus, Haemonchus, Istictia, Cooperia, Chabertia,
Oesophagostomum, Bunostomum, Strongyloides y Nematodirus.

Plan de administración (48).

Se administra por vía oral de la siguiente manera:

1 ml. (268 mg) por cada 4.0 kg de peso corporal o 67 mg/kg de peso corporal.

PARBENDAZOL

6.1 ORIGEN Y QUIMICA.

Otros compuestos del grupo de los benzimidazoles es el parbendazol o metil-5-(6)-butil-2-benzimidazol carbamato, es un antihelmíntico de amplio espectro para el tratamiento del parasitismo gastrointestinal en rumiantes. Fue descubierto por Theodorides y CoIs (1967) (49).

El parbendazol es obtenido a partir de los siguientes compuestos:

4-butil-o-fenilendiamina + carbometoxicianamida en 2-propanol, calientemente \longrightarrow Metil-5 (6) butil-2-benzimidazol carbamato (Parbendazol).

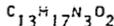
6.1.1 DESCRIPCION.

Es un polvo cristalino blanco o casi blanco, cuyo punto de fusión es de 225 a 227°C con descomposición y su peso molecular es de 247.3 presenta un máximo al espectro ultravioleta en solución con etanol al 95% y HCl 1.0 N entre 282 y 288 nm (49, 50).

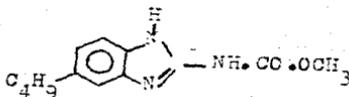
6.1.2. NOMBRE QUIMICO.

Metil-5 (6) -butil-2-benzimidazol carbamato (18, 21).

6.1.3. FORMULA CONDENSADA.



6.1.4 FORMULA DESARROLLADA.



6.1.5. SOLUBILIDAD.

Soluble en una proporción 1:900 de alcohol; en 1:300 de cloroformo. Soluble en ácidos minerales diluidos. Muy ligeramente soluble en eter. Prácticamente insoluble en agua (50).

6.2 ACCION FARMACOLOGICA, DOSIS Y VIAS DE ADMINISTRACION.

Anderson y Cols (1967) (49), probaron la efectividad antihelmíntica del parbendazol contra nematodos gastrointestinales en ovejas, el fármaco fue administrado oralmente a una dosis de 15 mg/kg de peso corporal, la eficacia obtenida del fármaco fue de 93-100% contra Haemonchus contortus, Ostertagia, Trichostrongylus en el abomaso y en el Intestino delgado se obtuvo el mismo porcentaje de eficacia contra Strongyloides, Cooperia, Trichostrongylus, Nematodirus y Oesophagostomum.

Otro experimento realizado por estos mismos autores, donde probaron la efectividad del parbendazol contra nematodos gastrointestinales en ganado vacuno, donde se administra el fármaco por vía intraruminal a las siguientes dosis 10, 20 y 30 mg/kg de peso corporal a tres grupos de animales respectivamente. Otro grupo fue utilizado como control el cual no fue tratado. La eficacia encontrada a las dosis de 20 y 30 mg/kg de peso corporal fue de -- 99-100% contra Haemonchus, Ostertagia, Trichostrongylus axei, Strongyloides, Cooperia y Oesophagostomum (49).

Luque y Boring (51) probaron la efectividad de Parbendazol a diferentes dosis contra nematodos gastrointestinales naturalmente adquiridos en --

corderos los cuales tenían una edad de 8 meses y un peso promedio de 25 kg cada uno. Los animales fueron distribuidos en cinco grupos de 6 animales cada uno. El fármaco fue administrado oralmente como suspensión acuosa, a las siguientes dosis:

Grupo II 7.5 mg/kg, Grupo III 10 mg/kg, Grupo IV 12.5 mg/kg y Grupo V 15.0 mg/kg de peso corporal. Al Grupo I se le consideró el control. A los 7 días después del tratamiento, los corderos fueron sacrificados y necropsiados y los tractos gastrointestinales fueron obtenidos y los resultados observados son los siguientes: Todos los tratamientos presentaron 100% de eficacia para eliminar estados adultos de Haemonchus contortus, Trichostrongylus, Ostertagia, Bunostomum.

Rubín (1968) (52) Probó la efectividad del parbendazol contra nematodos gastrointestinales en ganado vacuno infestados experimentalmente.

El trabajo consistió de 2 experimentos que se describen a continuación.

En el experimento No. 1, 18 animales con 8 meses de edad y un peso promedio de 128 kg fueron, infestados intraruminalmente con una mezcla de 1 millón de larvas infectantes de Ostertagia ostertagi, Trichostrongylus axei y Cooperia sp. Los animales fueron distribuidos en 3 grupos de 6 cada uno. El grupo I se designó como control. Al Grupo II se le administró, el fármaco en forma de suspensión a dosis de 20 mg/kg de peso corporal a los 10 días después de ser infestados. Al Grupo III se le administró el fármaco como suspensión a la dosis de 20 mg/kg de peso corporal a los 25 días después de ser infestados. Posteriormente los animales fueron sacrificados y necropsiados obteniéndose abomaso e intestino delgado.

En el experimento No. 2, 27 animales con 4 meses de edad y un peso promedio de 83 Kg, fueron infestados oralmente con 578,000 larvas infectivas de Ostertagia, Trichostrongylus y Cooperia. Los animales fueron distribuidos en 5 grupos de 5 animales cada uno.

El Grupo I no fue tratado. Al Grupo II se le administró parbendazol como suspensión a dosis de 20 mg/kg de peso corporal, 7 días después de ser

infestados. Al Grupo III se le administró el fármaco mezclado en el alimento a dosis de 20 mg/kg de peso corporal 7 días después de ser infestados. Al Grupo IV se administró el fármaco como suspensión a dosis de 20 mg/kg de peso corporal a los 14 días después de ser infestados. Al Grupo V se les administró el fármaco 14 días después de ser infestados a la dosis de 30 mg/kg de peso corporal.

Los resultados obtenidos fueron los siguientes:

En el experimento No. 1 la eficacia para gusanos inmaduros (de 10 - días) fue de 39% para Ostertagia ostertagi 100% para Trichostrongylus axei y Cooperia sp. La eficacia para gusanos maduros (de 25 días) fue de 98% para Ostertagia ostertagi y 100% contra Trichostrongylus axei y Cooperia sp.

En el experimento No. 2 la eficacia para gusanos inmaduros (de 7 - días) en forma de suspensión fue de 43, 91 y 100% contra Ostertagia, Trichostrongylus y Cooperia respectivamente. Al Grupo dosificado el fármaco en el alimento mostró una eficacia contra gusanos inmaduros de 47, 90 y 100% - contra los mismos géneros mencionados anteriormente respectivamente.

Al Grupo al que se le administró el fármaco a los 14 días mostró una eficacia de 53, 93 y 100% contra los mismos géneros respectivamente.

Al Grupo al cual se le administró el fármaco a la dosis de 30 mg/kg a los 14 días mostró una eficacia de 96, 100 y 100% respectivamente contra los mismos géneros.

Lo anteriormente expuesto indica que el Parabendazol es efectivo contra Ostertagia, Cooperia y Trichostrongylus, excepto para estadíos inmaduros de Ostertagia (a los 14 días), no se observaron diferencias de efectividad en las diversas formas farmacéuticas.

Bradley en (1968) (53) probó la efectividad del Parabendazol contra - nematodos gastrointestinales en 20 ovinos naturalmente infestados, los ovinos tenían una edad de 6 meses y un peso promedio de 130 kg. Estos animales

fueron distribuidos en 3 grupos. Al Grupo I se le designo como control. Al Grupo II les fue administrado el fármaco mezclado en alimento a la dosis de 20 mg/kg de peso corporal. Al Grupo III se le administró el fármaco en forma de suspensión a la dosis de 30 mg/kg de peso corporal.

La eficacia mostrada en estas dos presentaciones a las diferentes dosis contra Haemonchus placei, Cooperia punctata y Trichostrongylus fue mucho mejor a la dosis de 30 mg/kg que a la de 20 mg/kg de peso corporal.

Benz en (1968) (54) Probo la efectividad del parbendazol contra nematodos gastrointestinales en ovinos naturalmente infestados con 4 a 6 meses de edad y un peso promedio de 110 kg.

Los corderos fueron divididos en 4 grupos un grupo se utilizó como control el cual no fue tratado, a los demás grupos, el parbendazol fue administrado a una dosis de 30 mg/kg de peso corporal en 3 formas farmacéuticas diferentes. Una en suspensión al 4% dada oralmente, otra en forma de alimento premezclado conteniendo el 3% de el fármaco. Después de la administración los animales de espermentación fueron sacrificados y necropsiados y el abomaso e intestino fueron examinados, encontrando los siguiente: el parbendazol es efectivo de un 97.4 a 100% contra 7 géneros de nematodos que son: Haemonchus, Ostertagia, Trichostrongylus, Cooperia, Bunostomum, Capilarias y Oesophagostomum.

Rubin en (1969) (55), determinó la efectividad del Parbendazol en 3 formas farmacéuticas contra nematodos gastrointestinales, en ovejas naturalmente infestados, cuyo peso promedio fue de 100 Kg, estas fueron distribuidos en 4 grupos de 4 animales cada uno. Al Grupo I se administró parbendazol como solución purgante al 9% a una dosis de 30 mg/kg de peso corporal; al Grupo II se utilizó como control no tratado; Grupo III el fármaco fue dado en pellets conteniendo 3% de parbendazol a la dosis de 30 mg/kg. Al Grupo IV se le administró en forma de alimento premezclado conteniendo 22% de parbendazol a una dosis de 30 mg/kg de pesos corporal. Subsecuentemente los corderos fueron sacrificados y necropsiados, el abomaso, intestino grueso e intestino delgado fueron examinados encontrando que la efectividad del fármaco en éstos experimentos, en las tres formas farmacéuticas utilizadas fue de

92 a 100% contra Haemonchus placei, Ostertagia ostertagi, Trichostrongylus axei, especies de Cooperia y Oesophagostomum radiatum.

Otro estudio para probar la efectividad del parbendazol fue el de Kates en (1971) (56), donde 50 corderos infectados naturalmente fueron divididos en 5 grupos de 9 corderos cada uno. El Grupo I fue el control. A uno de los grupos se le administró parbendazol a una dosis de 15 mg/kg de peso corporal como suspensión al 9%, a los demás grupos se les administró otros antihelmínticos. Los corderos fueron sacrificados y necropsiados a 6 días después del tratamiento. El parbendazol muestra una eficacia de 79% para larvas de H. contortus del 4º estado, 94% para Ostertagia spp 99% para Trichostrongylus y 94% contra Oesophagostomum.

Quiroz y Cols (1972) (57) realizaron un experimento para determinar la efectividad de 3 antihelmínticos diferentes entre los que se encuentra el Parbendazol. En el experimento utilizaron 80 ovinos de diferente sexo y edades infectados en forma natural y se les efectuaron exámenes coproparasitoscópicos para tener un promedio de huevos de nematodos por gramo de heces. Los ovinos fueron distribuidos en 4 grupos de los cuales uno se tomo como control, a otro se le administró oralmente el Parbendazol a una dosis de 20 mg/kg de peso corporal y a los otros 2 grupos se les dio otros Benzimidazoles.

Tomando en cuenta el promedio de huevos por gramo de heces antes y después del tratamiento el parbendazol fue 100% efectivo.

Otro estudio de efectividad del Parbendazol fue el de Varshney y -- Singh (1979) (58), quién fue probado en ovinos naturalmente infectados administrando el fármaco a una dosis de 30 mg/kg de peso corporal. La eficacia mostrada contra el H. contortus fue de 44.67%, O. columbianum 95%, T. ovis 97.5%. Este fármaco no fue efectivo contra estados inmaduros de H. contortus.

Callinan y Cummins (1979) (59) llevaron a cabo un estudio para determinar la efectividad de algunos antihelmínticos contra nematodos gastrointestinales en ganado, dentro de los cuales se encontraba el Parbendazol. En el

experimento se dosificaron a grupos de animales, de 8 a 10 meses de edad, a diferentes periodos del año. Los animales fueron distribuidos en grupos, a uno de ellos se le administró el Parbendazol a una dosis de 30 mg/kg, la eficacia mostrada por el parbendazol fue del 72.4% contra adultos de O. ostertagi.

Pérez (1979) (60) administró oralmente una dosis de 4.5 mg/kg de peso corporal de Parbendazol a ganado vacuno, la edad de los animales fluctuó de 2 a 6 meses, encontrando que el fármaco provoca una reducción en el número de parásitos gastrointestinales.

Vihan, (1979) (61) probaron la eficacia de cuatro antihelmínticos - en ganado vacuno en desarrollo, entre los que se empleó el Parbendazol. Este último fue administrado oralmente y se pudo observar que su eficacia, en comparación con los otros, fue mayor.

Hass y Cols (1982) (62) realizaron un experimento en el cual se evaluó la actividad antihelmíntica de varios fármacos en corderos. Entre tales fármacos se encontraba el Parbendazol. Este fue administrado en dosis múltiples orales, durante un periodo de 30 días a corderos naturalmente infectados, cuyo peso promedio osciló entre 35 y 50 kg.

La dosis diaria oral fue de 1 mg/kg de peso corporal y los resultados de eficacia fueron los siguientes: Haemonchus, 94%; Ostertagia, 98%; - Trichostrongylus, 91%; Nematodirus, 84%; Bunostomum, 100%; Cooperia, 99%; - Trichuris, 74%.

6.5. TOXICIDAD.

En el año de 1972 en Francia, fueron encontrados ciertos fenómenos de toxicidad después de la administración de Parbendazol con dosis terapéuticas de 30 mg/kg de peso corporal; estas anomalías, son semejantes a las que se describen a continuación (63):

En 1974 en la República de Sudáfrica, León y Cols (64), encontraron que administrando dos veces las dosis terapéutica (30 mg/kg de peso corporal) de Parbendazol, a ovejas en gestación, ocurrió lo siguiente; producción mal formaciones en el esqueleto, y algunos desórdenes nerviosos. Sin embargo, mediante necropsias, fue demostrada la ausencia de lesiones en el sistema nervioso central. Las principales malformaciones se presentaron en la de pelvis, huesos largos, articulaciones y dedos. Las anomalías fueron congénitas y pueden ser atribuibles a una influencia adversa afectando a los fetos durante la tercera semana de la gestación.

En 1974 en los Estados Unidos de Norteamérica, Kalman y Cols (65), en un experimento con ovejas gestantes que se les administró el Parbendazol a dosis de 60 mg/kg de peso corporal encontraron una alta frecuencia de anomalías en los corderos entre las que hubieron malformaciones corporales, como; flexión sobre el hueso carpiano con la consecuente anomalía en la postura y durante el andar.

Los exámenes radiográficos revelaron anomalías a nivel de la columna vertebral en las uniones de los huesos largos, en los huesos largos y dedos. Aún con esto, sin embargo el tratamiento con Parbendazol no parece tener un efecto en la mortalidad de los corderos y abortos efecto sobre la gestación, sobre el número, el sexo o el peso de los mismos.

Middleton y Cols (66) administraron oralmente el Parbendazol a ovejas gestantes a dosis de 20 mg/kg de peso corporal, observándose mortalidad en los embriones a la presencia de efectos teratogénicos en los mismos. A dosis de 60 mg/kg de peso corporal administrado a ovejas preñadas en el día 17 de la gestación causó anomalías en el esqueleto en el 26% de los corderos recién nacidos.

En otras investigaciones realizadas en Sudáfrica por Prozesky y Cois (67) encontraron que el Parbendazol causó parálisis y malformaciones en el esqueleto en corderos recién nacidos.

6.6. PRESENTACIONES (48),

Nombre comercial: Verminun.

Fórmula: Verminun suspensión y verminun polvo son compuestos ---- de Parbendazol con 10 g. de concentración.

Presentaciones:

1. Polvo: Caja de 10 sobres de 30 g., 200 g, y 2 kg.
2. Suspensión: 100 ml, 1 l. y 4 l.

6.7. INDICACIONES TERAPEUTICAS (48),

Verminun es un antihelmintico de amplio espectro, ampliamente efectivo en contra de las parasitosis producidas por los principales nematodos gastrointestinales que atacan a los bovinos, ovinos y cerdos. Está indicado para combatir los siguientes parásitos: Bovinos y ovinos.- Haemonchus, Ostertagia, Trichostrongylus, Cooperia, Bunostomum, Nematodirus, Strongyloides, Oesophagostomum, Chabertia y Trichuris. Actúa eficazmente sobre nematodos adultos, larva y huevos de éstos parásitos.

6.8. PLAN DE ADMINISTRACION,

Se administra por vía oral. En suspensión o polvo mezclado con el alimento. En bovinos puede utilizarse también la vía intraruminal.

Dosis:

Bovinos. 1 ml. de Verminun suspensión por cada 5 kg de peso corporal.

1 g de Verminun polvo por cada 5 kg de peso corporal.

Ovinos 1 ml de suspensión por 6.6. kg de peso corporal.

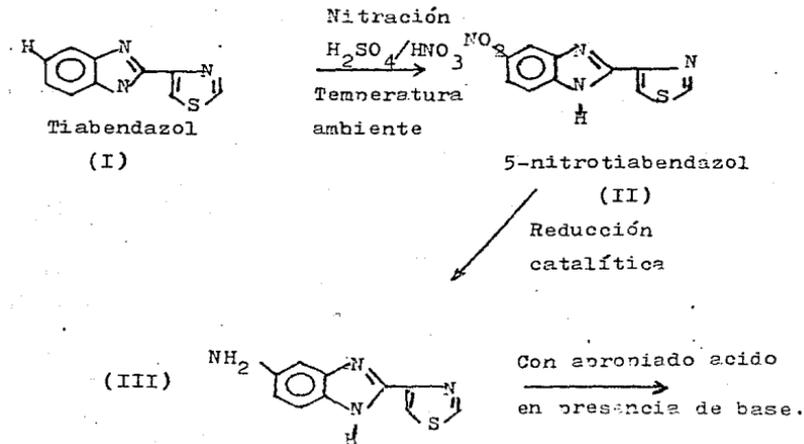
1 g de polvo por cada 6.6. kg de peso corporal.

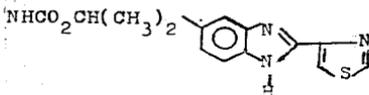
CAMBENDAZOL.

6.1. ORIGEN Y QUIMICA.

Debido al descubrimiento de la efectividad antihelmíntica del Tiabendazol por Brown y colaboradores (1961) (5), se ha venido realizando un extenso programa de modificación estructural con la finalidad de descubrir nuevos derivados con propiedades únicas; tal es el caso del Cambendazol que Hoff y colaboradores (1970) (68) lo sintetizaron para su utilización como antihelmíntico, siendo seleccionado para un estudio más amplio en cuanto a seguridad y efectividad se refiere. Respecto a este último punto, resulto tener una amplia eficacia antihelmíntica y una acrecentada potencia.

La obtención del Cambendazol se lleva a cabo a partir de las reacciones siguientes (68):





2-(4-tiazolil)-5-isopropoxycarbonil aminobenzimidazol

6.1.1. DESCRIPCION.

Es un polvo blanco cristalino, inodoro, con un punto de fusión de 238, a 240°C con descomposición. Es estable en soluciones ácidas o básicas en un rango de pH de 1 a 12. Presenta máximos en espectro de ultravioleta y en solución con HCl 0.1 N a 319 y 232 nm (21).

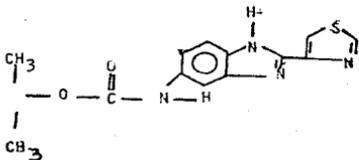
6.1.2. NOMBRE QUIMICO.

Isopropil 2-(4 tiazolil) -5-benzimidazol carbamato (19) (21).

6.1.3. FORMULA CONDENSADA.

C H N O S
14 14 4 2

6.1.4 FORMULA DESARROLLADA.



6.1.5. SOLUBILIDAD.

Soluble en alcohol, dimetilformamida, ligeramente soluble en benceno, muy ligeramente soluble en solución de HCl a una concentración de 0,1 M. Prácticamente insoluble en agua/isooctano y agua a una proporción de -- 0.02 mg/kg (19) (21).

6.2. ACCION FARMACOLOGICA, DOSIS Y VIAS DE ADMINISTRACION.

Hoff y Cols (1970) (68) reportaron que de acuerdo a los resultados biológicos, los estudios en ovejas demostraron que el Cambendazol a dosificaciones de 5 a 15 mg/kg de peso corporal por vía oral, fue altamente efectivo contra nematodos maduros e inmaduros de los géneros Haemonchus, Ostertagia, Trichostrongylus, Cooperia, Nematodirus, Strongyloides, Chabertia y Oesophagostomum en bovinos a una dosificación de 10 a 30 mg/kg por vía oral fue altamente efectivo contra nematodos maduros e inmaduros de los géneros Haemonchus, Ostertagia, Trichostrongylus, Cooperia, Nematodirus, Strongyloides, Bunostomum y Oesophagostomum. Para la eliminación de nematodos inmaduros de ovejas o bovinos la dosificación generalmente requerida - tendió hacia el límite superior de los rangos citados.

Los mismos autores mencionan que en otros estudios el Cambendazol resultó ser extremadamente potente en la prevención del desarrollo de los huevos o larvas de helmintos.

Egerton y Cols (1970) (69, 70) probaron la efectividad antihelmíntica del Cambendazol sobre nematodos gastrointestinales de bovinos en infecciones parásitas naturalmente adquiridas. Este estudio se efectuó mediante dos pruebas controladas, utilizando 40 vacas tratadas y 20 no tratadas como grupo control. El fármaco fue administrado a dosificaciones de 11 a 44 mg/kg como dosis oral única en forma de suspensión.

Para el primer experimento se encontró que los animales de prueba estaban infectados con especies de géneros adultos de Ostertagia, Trichostrongylus, Cooperia, Nematodirus y estados inmaduros de Trichostrongylus.

El porciento de eficacia a las dosis únicas de .11, 22, y 44 mg/kg de peso corporal es como sigue; (70).

DOSIS	<u>Ostertagia</u>	<u>Trichostrongylus</u>	<u>Cooperia</u>	<u>Nematodirus</u>	<u>Trichostrongylus inmaduros.</u>
mg/kg	%	%	%	%	%
11	93	97	90	32	83
22	98	99	99	77	97
44	99	99	99	32	97

En el segundo experimento los géneros encontrados en los animales de experimentación fueron: Haemonchus, Ostertagia adulto y cuarto estadio larvario, Trichostrongylus, Cooperia, Bunostomum y Oesophagostomum. Las dosis únicas empleadas fueron: 11, 16.5, 22, 27.5 y 33 mg/kg de peso corporal. La eficacia obtenida fue la siguiente: (70).

DOSIS	<u>Haemonchus</u>		<u>Ostertagia</u>		<u>Trichostrongylus</u>	<u>Cooperia</u>	<u>Bunostomum</u>	<u>Oesophagostomum</u>
	L4	Adulto	%	%	%	%	%	%
mg/kg	%	%	%	%	%	%	%	%
11	99	0	83	99	82	65	90	
16.5	99	69	96	100	98	71	88	
22	100	0	87	99	99	0	97	
27.5	100	40	95	99	98	47	99	
33	99	32	98	99	98	59	100	

Los resultados de estas pruebas indican que el Cambendazol como dosis oral única a 22 mg/kg de peso corporal, fue capaz de eliminar a Strongyloides y Oesophagostomum, así como a los estados inmaduros de Trichostrongylus a nivel del tracto digestivo. Asimismo, una eficacia significativamente mayor fue demostrada hacia los estados maduros de Ostertagia y Oesophagostomum a dosis de 27.5 mg/kg de peso corporal.

Baker y Walters (1971) (71) en un trabajo evaluaron la efectividad del Cambendazol en bovinos, infectados naturalmente. El fármaco fue evaluado como una suspensión administrada por vía oral a las dosis de 15, 20, 35 y 40 mg/kg de peso corporal. A tales dosificaciones el Cambendazol eliminó de un 97 a un 100% de T. axei, C. oncophora y O. radiatum. A todos los niveles de dosis, fue inefectivo contra el 4o. estadio larvario de O. oster-tagia, siendo además inefectivo a una dosis de 15 mg/kg de peso corporal - contra el 5o. estadio larvario. Solamente a niveles mayores de dosis hubo reducción de un 70% de los mencionados estadios larvarios. Contra O. oster-tagia, 15 mg/kg de peso corporal fue inefectivo, 20 mg/kg del fármaco eliminó el 82%; 25 mg/kg de pesos corporal redujo hasta un 84% y 40 mg/kg de peso corporal eliminó el 98% de los parásitos presentes.

Benz (1971) (72) realiza pruebas sobre la efectividad del Cambendazol contra nematodos gastrointestinales en bovinos. En la primera prueba el fármaco fue administrado a diferentes grupos en forma de suspensión por vía oral a dosis de 10, 15, 20 y 25 mg/kg de peso corporal. El porcentaje de eficacia del fármaco contra nematodos adultos a estas dosis fue de: 84.2; 92.2; 99.2 y 97.5% respectivamente. En la segunda prueba se administró el Cambendazol oralmente a varios grupos en forma de polvo mezclado con el alimento, "Pellets" mezclados con el alimento, suspensión y solo a dosis de 25 mg/kg. El porcentaje de eficacia obtenida contra nematodos adultos en las diversas formas farmacéuticas fue: 96.2, 94.7, 98.0 y 96.2 respectivamente. Las reducciones de los estadios larvarios fueron de: - 91.7; 97.3 y 91.3% respectivamente.

Asimismo el fármaco fue oralmente administrado a otro grupo de bovinos en forma de suspensión a dosis de 30 mg/kg de peso corporal, obteniéndose un porcentaje de eficacia contra formas adultas de 96.8% y -

Los resultados de estas pruebas indican que el Cambendazol como dosis oral única a 22 mg/kg de peso corporal, fue capaz de eliminar a Strongyloides y Oesophagostomum, así como a los estados inmaduros de Trichostrongylus a nivel del tracto digestivo. Asimismo, una eficacia significativamente mayor fue demostrada hacia los estados maduros de Ostertagia y Oesophagostomum a dosis de 27.5 mg/kg de peso corporal.

Baker y Walters (1971) (71) en un trabajo evaluaron la efectividad del Cambendazol en bovinos, infectados naturalmente. El fármaco fue evaluado como una suspensión administrada por vía oral a las dosis de 15, 20, 35 y 40 mg/kg de peso corporal. A tales dosificaciones el Cambendazol eliminó de un 97 a un 100% de T. axei, C. oncophora y O. radiatum. A todos los niveles de dosis, fue inefectivo contra el 4o. estadio larvario de O. ostertagia, siendo además inefectivo a una dosis de 15 mg/kg de peso corporal - contra el 5o. estadio larvario. Solamente a niveles mayores de dosis hubo reducción de un 70% de los mencionados estadios larvarios. Contra O. ostertagi, 15 mg/kg de peso corporal fue inefectivo, 20 mg/kg del fármaco eliminó el 82%; 25 mg/kg de pesos corporal redujo hasta un 84% y 40 mg/kg de peso corporal eliminó el 98% de los parásitos presentes.

Benz (1971) (72) realiza pruebas sobre la efectividad del Cambendazol contra nematodos gastrointestinales en bovinos. En la primera prueba el fármaco fue administrado a diferentes grupos en forma de suspensión por vía oral a dosis de 10, 15, 20 y 25 mg/kg de peso corporal. El porcentaje de eficacia del fármaco contra nematodos adultos a estas dosis fue de: 84.2; 92.2; 99.2 y 97.5% respectivamente. En la segunda prueba se administró el Cambendazol oralmente a varios grupos en forma de polvo mezclado con el alimento, "Pellets" mezclados con el alimento, suspensión y solo a dosis de 25 mg/kg. El porcentaje de eficacia obtenida contra nematodos adultos en las diversas formas farmacéuticas fue: 96.2, 94.7, 98.0 y 96.2 respectivamente. Las reducciones de los estadios larvarios fueron de: - 91.7; 97.3 y 91.3% respectivamente.

Asimismo el fármaco fue oralmente administrado a otro grupo de - bovinos en forma de suspensión a dosis de 30 mg/kg de peso corporal, obteniéndose un porcentaje de eficacia contra formas adultas de 96.8% y -

en estado larvario de 92,2%.

Horak y Cois (1972) (73) publicaron un trabajo que realizaron para probar la efectividad gastrointestinal en ovejas y bovinos infestados en forma natural. Dicho trabajo consistió en tres experimentos. En el primer experimento el Cambendazol fue dado por vía oral, a ovejas, administrando una dosis de 25 mg/kg de peso corporal; en el segundo experimento el fármaco fue administrado a ovejas vía intraruminal, la dosis fue de 20 mg/kg de peso corporal. Para el tercer experimento se administró el Cambendazol a bovinos por vía intraruminal, la dosis fue de 20 mg/kg de peso corporal. El porcentaje de eficacia obtenida en estos experimentos fue el siguiente: En el experimento número 1 contra H. contortus, tuvo una eficacia de 99.76%; para el experimento 2 contra H. contortus hubo un 99.84% y 99.69% para el cuarto estado larvario y adulto respectivamente. En este mismo experimento, O. circumcincta tuvo un 98.63 y 99.58%; para T. colubriformis 100 y 99.35%. En el experimento número 3 contra H. placei hubo una eficacia de 98.4% para Cooperia spp., 99.71%, Trichostrongylus 99.94%, O. radiatum - 84.30%.

Benz (1973) (31) Ciordia y Campbell (1971) (74) condujeron un experimento para evaluar dos antielmínticos contra nematodos gastrointestinales, uno de ellos fue el Cambendazol, en ganado parasitado naturalmente. - Para la evaluación de dicho antielmíntico se formaron dos grupos de vacas, al primer grupo le fue administrado el Cambendazol en forma de pasta a 23 mg/kg de peso corporal; para el segundo grupo, se emplearon dosis de 25 mg/kg de peso corporal, la vía de administración (igual que para el grupo anterior) fue la vía oral. Los resultados obtenidos, comparando con un grupo control en cuanto a la reducción de nematodos, fueron los siguientes: - En forma de pasta, 100% contra nematodos adultos de H. placei; 37.2% contra O. ostertagia; 100% contra T. axei; 97.6 y 91.6 contra C. pectinata y punctata. En forma de suspensión contra nematodos adultos de H. placei, 97.1% contra O. ostertagia, 70.7%; T. axei, 98.5%; C. pectinata y punctata, 98.2% y 95.2% respectivamente.

Campbell y Butler (1973) (75) realizaron un trabajo para determinar la efectividad del Cambendazol contra nematodos gastrointestinales en-

corderos naturalmente infestados. El fármaco fue administrado oralmente a dos grupos de animales, en forma de pasta a dosis única de 25 mg/kg de peso corporal a una proporción de 28.35%. Un tercer grupo fue tratado con Cambendazol en forma de suspensión administrada oralmente a dosis única de 25 mg/kg de peso corporal a una proporción de 6.06%. Los resultados obtenidos fueron comparados con dos grupos considerados como controles.

El porcentaje de reducción de tal estudio contra Ostertagia spp., I. axei, nematodos abomasales inmaduros de I. intestinal spp., Cooperia spp y nematodius fue mayor de 99%.

Nájera, F. y H. Quiroz en 1974 (77) (78) llevaron a cabo un experimento para valorar la efectividad del cambendazol contra nematodos abomasales en ovinos infectados naturalmente. En dicho experimento se emplearon 55 ovinos criollos del municipio de Jalatlaco, Edo. de México, los cuales fueron divididos al azar en tres grupos; el Cambendazol fue administrado por vía oral a dosis de 15, 20 y 25 mg/kg de peso corporal. Los resultados fueron comparados contra un grupo control no tratado. El porcentaje de efectividad obtenida para las diferentes dosificaciones fue: A una dosis de 15 mg/kg, se obtuvo una eficacia de 98.46, 100 y 98.08% contra géneros de Haemonchus, Ostertagia y Trichostrongylus respectivamente.

A la dosis de 20 mg/kg de peso corporal, 98.46, 100 y 98.08% contra géneros de Haemonchus, Ostertagia y Trichostongylus respectivamente.

Con la dosis de 25 mg/kg, la eficacia obtenida fue de 100% contra los mismos géneros mencionados anteriormente.

Cairns y Cols (1974) (79), realizaron un trabajo para determinar la efectividad del Cambendazol sobre nematodos gastrointestinales y nematodos pulmonares en bovinos. El trabajo constó de cuatro experimentos en donde se usó la vía oral. En el primero, el Cambendazol fue administrado en forma de suspensión a dosis de 15, 20, 25, 30 y 40 mg/kg de peso corporal a una proporción de 8%. En el segundo experimento los bovinos fueron tratados con el fármaco en forma de suspensión a dosis de 25, 30 y 40 mg/kg de peso corporal a una proporción de 8%. En el tercer experimento, los bovinos

fueron tratados con una formulación de Cambendazol en pasta a dosis de 20, 25 y 34 mg/kg de peso corporal a una proporción de 28.35%. Por otro lado un grupo fue tratado con una suspensión de Cambendazol a dosis de 25 mg/kg de peso corporal a una proporción de 11.34%. En el cuarto experimento se administra el fármaco en forma de pasta a dosis de 25 mg/kg de peso corporal a una proporción de 28.35%.

La eficacia obtenida en estos experimentos fueron los siguientes:

Especies de:	Cambendazol en suspensión				
	15	20	25	30	40
Especies de <u>Ostertagia</u> adulta	78%	82%	97%	98%	99%
Especies de <u>Ostertagia</u> inmadura	80	95	98	98	99
Especies de <u>Cooperia</u> adulta	96	97	99	99	99
Especies de <u>Cooperia</u> inmadura	87	79	72	99	99
<u>Dictyocaulus viviparus</u> adulto	74	95	96	95	99
<u>Dictyocaulus viviparus</u> inmaduro	9	68	95	75	86

Continuación de los resultados de eficacia:

Especies de:	Cambendazol en suspensión (mg/ml)		
	25	30	40
<u>Haemonchus</u> inmaduros	87%	97%	91%
<u>Ostertagia</u> adulta	98	98	99
<u>Ostertagia</u> inmadura	84	94	92
<u>Trichostrongylus axei</u> adulto	99	99	99
<u>Cooperia</u> adulta	99	99	99
<u>Cooperia</u> inmadura	98	91	98

Especies de:	Cambendazol (mg/kg),			
	20	Pasta 25	24	suspensión 25
<u>Haemonchus contortus</u> adulto	99%	99%	99%	99%
<u>Haemonchus contortus</u> L ₅	99	99	99	99
<u>Haemonchus contortus</u> L ₄	99	99	99	99
<u>Ostertagia</u> adulta	78	92	97	92
<u>Ostertagia</u> L ₅	61	85	97	97
<u>Ostertagia</u> L ₄	73	88	97	97
<u>Trichostrongylus axei</u> adulta	99	99	99	99
<u>Trichostrongylus axei</u> L ₄	95	95	99	99
<u>Cooperia</u> adulta	99	99	99	99
<u>Cooperia</u> L ₅	93	93	99	99
<u>Cooperia</u> L ₄	93	91	99	91
<u>Trichostrongylus</u> adulto	99	99	99	99

Continuación de los resultados de eficacia

Especies de:	Cambendazol (25 mg/kg) %
<u>Ostertagia</u> adulta	95
<u>Ostertagia</u> L ₅	85
<u>Ostertagia</u> L ₄	97
<u>Trichostrongylus axei</u> adulto	99
<u>Cooperia</u> adulta	99
<u>Dictyocaulus viviparus</u> adulto	98

Los mismos autores (79) mencionan que se reportarán otros trabajos en los cuales se administra el Cambendazol a dosis de 25 mg/kg de peso corporal, obteniendo una alta eficacia contra H. placei tal es el caso de porcentaje Ceordia y Campbell (1971) (72) de 99.8 a 100%, Benz (1971) (80) 100% y Gibbs y Gupta (1972) (76) de 93%. Asimismo Restani (1971) (81) reporta 98% de eficacia contra H. contortus.

En cuanto al porciento de eficacia obtenida contra diversas especies de Cooperia en este trabajo a la dosis de 25 mg/kg concuerda con los obtenidos por Baker y Walters (1971) (71); Ciordia y Campbell (1971) (74); Benz (1971a,b) (72) (80) usando suspensión o bola; Restani (1971) (81); Gibbs y Gupta (1972) (76); y Egerton y Cols (1970) (69) a dosis de 27.5 mg/kg de peso corporal.

Hoss y Cols (1982) (62) realizaron un estudio para determinar la eficacia de varios antihelmínticos entre los cuales se evaluó al Cambendazol, contra nematodos gastrointestinales en corderos infestados naturalmente. El fármaco fue administrado oralmente premezclado con el alimento, a una dosis diaria de 1 mg/kg de peso corporal por un período de 30 días. Las pequeñas dosis diarias no establecieron control efectivo contra las infecciones parasitarias ya que el porcentaje de reducción fue: para Haemonchus spp fue inefectivo, Ostertagia spp. 60%, Trichostrongylus 45%, Nematodirus spp. 75%, Bunostomum spp. 66% y Cooperia spp. 37%.

6.5. TOXICIDAD

En 1973 el Boletín de Veterinaria de Francia (83) publicó los resultados de un estudio efectuado sobre la acción y toxicidad del Cambendazol - sobre ovejas, a las cuales les fue administrada una dosis única oral desde 6 a 300 mg/kg de peso corporal. Los resultados obtenidos fueron los siguientes; con dosis de 25 mg/kg se tuvo una insuficiente actividad. Dosis de 30-40 mg/kg fueron necesarias para lograr un efecto casi completo de eliminación de Trichostrongylus. Dosis de 100-200 mg/kg de peso corporal las ovejas mostraron signos de intoxicación y dosis superiores a esta cantidad entre 250 y 300 mg/kg resulto peligroso y fatal.

Por otra parte Main y Vass (1980) (84), realizaron un trabajo para conocer la Toxicidad del Cambendazol. Con base a los resultados ha sido - contraindicado al principio de la gestación debida a sus propiedades teratogénicas y además el fabricante advierte que el fármaco no debe ser administrado dentro de las 24 horas en los que los animales son alimentados con raciones de alimento concentrado, aunque los razones de este, no son enunciadas. Se utilizaron vacas, las cuales fueron alimentadas con "pellets" conteniendo una fuerte ración de alimento a base de avena, trigo, salvado y - leche en polvo descremada. Posteriormente fueron medicados dentro de las 24 horas de haber sido alimentados con Cambendazol en forma de pasto a dosis de 98.5 mg/kg de peso corporal (casi 2.5 veces la dosis recomendada por el fabricante). Pocas horas después de la administración del Cambendazol, tres de ocho fueron halladas muertas, las cuales presentaron lesiones significantes como una marcada efusión pleural severo edema pulmonar y linfadenopatía necrótica.

6.6. PRESENTACIONES

De acuerdo al Prontuario de Especialidades Farmacéuticas Veterinarias (5), no existe en el mercado presentaciones para ganado vacuno y ovinos.

MEBENDAZOL

6.1. ORIGEN Y QUIMICA.

En el año de 1971 Brugmans y colaboradores (9) descubrieron otro benzimidazol, el Mebendazol, el cual desde ese año (85) (86) y hasta la actualidad aún no ha sido publicada su síntesis.

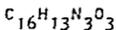
6.1.1. DESCRIPCION.

Es un polvo amorfo, blanco y ligeramente amarillo. Posee un sabor desagradable, tiene un punto de fusión de 290°C. Su peso molecular es de 295.3. La LD₅₀ oral es mayor de 80 mg/kg de peso corporal en ovinos (50).

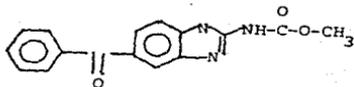
6.1.2. NOMBRE QUIMICO.

Metil 5-benzoil-1H-benzimidazol-2-il carbamato.

6.1.3. FORMULA CONDENSADA.



6.1.4. FORMULA DESARROLLADA.



6.1,5 SOLUBILIDAD.

Prácticamente insoluble en agua, alcohol, cloroformo, éter y en ácido minerales diluidos, libremente soluble en ácido fórmico (50) (86).

6.2. ACCION FARMACOLOGICA, DOSIS Y VIAS DE ADMINISTRACION.

La eficacia del mebendazol contra nematodos gastrointestinales en ovinos, fue primeramente reportada por Guilhon y Cols en 1972 (88). Tratando grupos de 3 a 5 animales cada uno con dosis únicas de 8 a 35 mg/kg de peso corporal, al Mebendazol se le consideró altamente efectivo ya que causó una alta reducción de huevos en las heces fecales.

En un posterior experimento, Guilhon y Barnabe en 1973 (89), en un total de 12 ovinos obtuvieron resultados similares al experimento anterior, pero usaron una dosis mínima de 10 mg/kg de peso corporal.

En otro experimento, Tabbaa (90), corroboró remarcablemente la actividad de Mebendazol en experimentos de campo con cuatro grupos de ovinos.

Kutzer y Cols en 1974 (91) reportaron resultados favorables con mebendazol, el cual fue administrado a diversas razas de ovinos con dosis de 15 mg/kg de peso corporal durante 3 días consecutivos.

Varga y Janisch (1975) (92) estudiaron la actividad del Mebendazol contra nematodos gastrointestinales naturalmente adquiridos en ovinos. En el experimento utilizaron ovejas gestantes de dos a cinco años de edad, con un peso de 45 a 60 kg, las ovejas fueron distribuidas en grupos y tratadas con dosis única oral de Mebendazol en forma de suspensión al 10%, y como polvo mezclado en el alimento (siendo la dosis de 10 mg/kg de peso corporal - para esta última forma de administración). La efectividad de los tratamientos fue evaluada comparando el conteo de los huevos y gusanos antes y de cuatro a siete días posteriores al tratamiento. Las dosis utilizadas de Mebendazol como suspensión al 10% fueron 5, 10 y 20 mg/kg de peso corporal, éstas dosis fueron altamente efectivas contra Haemonchus contortus, Ostertagia ostertagi, Trichostrongylus axei, Trichostrongylus colubriformis, Coope-ria, Strongyloides. Este benzimidazol administrado como polvo en el alimento, también fue altamente efectivo contra estos mismos parásitos.

Hass y Cols. en 1982 (62) realizaron un estudio para determinar la efectividad de varios antihelmínticos entre los cuales se evalúa el Mebendazol contra nematodos gastrointestinales en ovejas, éste benzimidazol fue administrado durante 30 días por dosis múltiples y pequeñas (vía de administración: oral, mezcladas en el alimento). Dichas dosis fueron de 1 mg/kg de peso corporal administradas diariamente. El Mebendazol a esta dosis presentó la siguiente eficacia: 99% para Hemonchus, 51% para Ostertagia, 81% para Trichostrongylus, 45% para Nematodirus, 100% para Bunostomum, 100% para Chabertia, y 76% para Trichuris.

Bocovenue y Cols en 1983 (93), probaron la actividad de 25 nuevos antihelmínticos los cuales fueron evaluados in vitro con el tercer estadio larvario de H. contortus. La actividad estuvo basada en la pérdida de movilidad de la larva infectante a las 24 horas. Después de la exposición química se encontró que nueve compuestos fueron inefectivos. Entre estos estuvo el Mebendazol.

6.5 TOXICIDAD.

El Mebendazol es un antihelmíntico que es extremadamente bien to-

lerado con muchas especies de animales. Esto fue encontrado por Marsboom en 1973 (188). En una dosis única de Mebendazol de 320 mg/kg de peso corporal, no produce ningún signo de toxicidad aparente en los ovinos. Esto concuerda con el estudio realizado por Varga y Janisch (92), no obstante que hay cambios en el peso corporal, si es posible que se presente una toxicidad aguda. Además Varga y Janisch administraron Mebendazol a una dosis de 20 mg/kg de peso corporal a ovejas gestantes las cuales no manifestaron ningún signo de toxicidad.

6.6 PRESENTACIONES.

De acuerdo al Prontuario de Especialidades Farmacéuticas Veterinarias (48), no existe en el mercado presentaciones para ganado vacuno y ovino.

OXIBENDAZOL

6.1. ORIGEN Y QUIMICA.

Theodorides y Cols (1973) (10) descubrieron un nuevo antihelmín-
tico con actividad de amplio espectro contra nematodos gastrointestinales
de rumiantes.

El Metil 5-n-propoxi-2 benzimidazol- carbamato es uno de los ben-
zimidazoles de la serie de C₅ a C₁₁ 5-alcóxibenzimidazoles más sobresalien-
tes.

El oxibendazol es preparado por la adición de solución acuosa de
clorhidrato de 4-n-propoxi-orto-fenilendiamina a una solución acuosa de -
carbo-metoxicianamida la cual es preparada de cloroformato metílico, cian-
namida, o hidróxido de sodio. La mezcla es puesta a reflujo y el producto
es aislado por filtración (10).

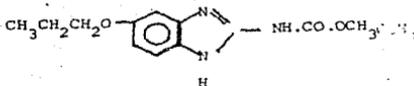
6.1.1. DESCRIPCION.

Es un polvo blanco, inoloro y estable. Se descompone aproxima-
damente de 230 a 235°C (10).

6.1.2 NOMBRE QUIMICO.

Metil 5- n-propoxi-2-benzimidazol carbamato.

6.1.3. FORMULA DESARROLLADA.



6.1.5. SOLUBILIDAD,

Es insoluble en agua y ligeramente soluble en la mayoría de los solventes orgánicos.

6.2. ACCION FARMACOLOGICA, DOSIS Y VIAS DE ADMINISTRACION.

Theodorides y Cols (1973) (10), realizaron un estudio para evaluar la efectividad de oxibendazol contra nematodos adultos e inmaduros de Haemonchus, Ostertagia, Trichostrongylus, Oesophagostomum y Chabertia, en ovinos infectados natural y artificialmente. El fármaco fue administrado oralmente a dosis de 5, 7, 5 y 10 mg/kg de peso corporal y se obtuvo una eficacia de - 90 a 100%.

Por otro lado estos mismos autores (10), realizaron otro experimento en bovinos infestados en forma artificial con larvas de H. contortus, O. ostertagia, T. axei, Cooperia spp. y T. colubriformis.

Los animales fueron distribuidos en cuatro grupos de siete bovinos cada uno, quedando otro grupo de diez animales sin tratamiento como control.

El oxibendazol fue administrado oralmente a dosis de 5, 10, 15 y 20 mg/kg de peso corporal a cada grupo respectivamente. La eficacia a los diferentes niveles de dosis fue de 80 a 100% .

Theodorides y Cols (1976) (94), realizaron tres estudios por separado para probar la efectividad de oxibendazol, contra larvas y nematodos adultos de los géneros Haemonchus, Ostertagia, Trichostrongylus, Strongyloides, Nematodirus, Cooperia, Bunostomum capilaria, Oesophagostomum y Trichuris en ganado vacuno, infectado artificialmente.

En el primer estudio, el ganado vacuno fue tratado con oxibendazol en suspensión a dosis de 10 mg/kg de peso corporal. A dicha dosis la eliminación de los estados inmaduros y adultos fue total. A dosis más pequeñas (de 7.5 y 5.0 mg/kg) la eficacia fue de 84 a 100%.

En el segundo estudio, los animales fueron infestados en forma natural, el fármaco fue administrado mezclado con el alimento a dosis de 15 mg/kg de peso corporal tratándolos al 3º, 7º, y 42avo. día de postinfección. Las larvas del tercer y cuarto estado de Cooperia oncophora fueron susceptibles al antihelmíntico, éstos en un 92 y 98% respectivamente hacia el tercer día el 7o. día posterior a la infestación, ningún estado larvario de O. ostertagia y O. radiatum fueron susceptibles. En lo que corresponde al 42avo día de postinfestación, se encontró que se eliminó del 83 al 100% de adultos de O. ostertagi, Nematodirus spp, C. oncophora, O. radiatum y -- Trichuris spp.

En el tercer estudio, los animales fueron infectados experimental y naturalmente administrado el fármaco mezclado con el alimento, a dosis de 15 mg/kg de peso corporal. Las cargas de larvas para el abomaso y para el intestino delgado fueron reducidas de 93 a 95% respectivamente; las cargas de especies de nematodos adultos fueron reducidas de 87 a 100%.

Crowley y Cols (1976) (95) llevaron a cabo un experimento con el fin de probar la efectividad del oxibendazol contra Haemonchus, Ostertagia, Trichostrongylus, Cooperia y Oesophagostomum en ganado vacuno, infectados en forma artificial. Además, dicho ganado previo a la infestación, había adquirido, de manera natural un infestación con Nematodirus y Trichuris. Los animales fueron tratados con oxibendazol a dosis de 15 mg/kg de peso corporal, hacia los días 3, 7; 242 posinfección. La eficacia contra poblaciones adultas de éstos géneros, en el tratamiento del día 42 fue mayor del 98%, excepto para Trichostrongylus. El oxibendazol fue altamente eficaz contra nematodos inmaduros de estos géneros excepto para Oesophagostomum que fue infectivo.

Williams y Cols. (1978) (99), probaron la efectividad del oxibendazol contra parásitos gastrointestinales en ganado vacuno infectados en forma natural. El fármaco fue oralmente administrado mezclado con alimento a dosis de 15 mg/kg de peso corporal. El porcentaje de eficacia para Bunostomum phlebotomum, Oesophagostomum radiatum, Haemonchus placei, Trichostrongylus axei, Cooperia spp y Trichostrongylus colubriformis fue mayor del 99%. Para Ostertagia ostertagi más del 96%, para Trichuris mayor del 80%, para

Moniezia mayor del 71%. La eficacia contra nematodos maduros en el abomaso y en el intestino delgado fue más del 95% y más del 91% respectivamente. La eficacia contra nematodos inmaduros en el intestino grueso fue mayor de 58%.

Theodorides y Chang (1974) (96), demostraron un alto nivel de eficacia contra estadíos adultos de nematodos gastrointestinales en ganado vacuno y ovino. Asimismo, de acuerdo a lo reportado por Herlich en 1975 -- (97); empleando dosis de 5 y 10 mg/kg de oxibendazol, en ganado vacuno, se encontró una eficacia de 85 al 100% contra nematodos adultos. La eficacia contra H. contortus y C. oncophora fue menor a la dosis más baja. En una prueba controlada donde la dosis empleada fue de 10 mg/kg de peso corporal, se utilizaron animales infestados de tres a siete días, encontrándose una eficacia contra H. contortus superior a 90%, contra I. colubriformis 76%, para T. axei 87%, contra O. ostertagia 34% y para O. radiatum no fue efectivo.

Crowley y Cols (1976) (98), presentaron resultados de pruebas controladas hechas con oxibendazol contra nematodos gastrointestinales de ganado vacuno, infestados naturalmente y artificialmente. El fármaco fue administrado oralmente mezclado con el alimento. Los animales fueron tratados a los 3, 7 y 42 días después de la infestación, a la dosis de 15 mg/kg de peso corporal. La eficacia contra nematodos adultos excedió del 98%, contra los estados inmaduros fue alta, excepto para O. radiatum que fue infectiva.

Hass y Cols (1982) (62). Trabajaron con fármacos antihelmínticos entre los cuales se encontró al oxibendazol, dicho trabajo fue con el fin de probar su efectividad contra nematodos gastrointestinales en corderos infestados en forma natural. El fármaco fue administrado en forma oral en dosis pequeñas y múltiples, menores o diariamente iguales a 1 mg/kg de peso corporal por un período de 30 días. Los resultados obtenidos, muestran que a tales dosis el oxibendazol es infectivo.

Bocovenna y Cols (1983) (97), reportó al oxibendazol como un anti-

helmíntico inefectivo contra el tercer estado larvario de H. contortus.

6.5. TOXICIDAD.

Estudios efectuados por Theodorides y Cois (1977) (100), con el fin de determinar los diferentes grados de toxicidad del oxibendazol, demostraron que en ovinos a dosis de 230 a 600 mg/kg y en ganado vacuno a dosis de 600 mg/kg no presentan efectos nocivos. Para la determinación de la toxicidad subaguda el fármaco fue administrado a ganado vacuno a dosis múltiples de 30 a 75 mg/kg/día durante cinco días y en ovinos a dosis de 10 a 50 mg/kg/día encontrando que no existe la presencia de algún efecto. En lo que respecto a la Teratogenicidad del antihelmíntico hacia ovinos tratados a dosis de 30 mg/kg y para ganado vacuno tratado con 75 mg/kg, a los cuales se les administró el antihelmíntico en días establecidos de la gestación, no se encontró malformación alguna, así como posibles variaciones en la osificación en exámenes físicos tomados.

6.6. PRESENTACIONES.

De acuerdo al Prontuario de Especialidades Farmacéuticas Veterinarias (48), no existe en el mercado presentaciones para ganado vacuno y ovino.

FENBENDAZOL

6.3. ORIGEN Y QUIMICA.

Durante años anteriores, diversos reportes se han publicado sobre investigaciones con varios antihelmínticos los cuales tienen una buena - eficacia contra nematodos gastrointestinales en bovinos y ovinos. Por tan - to, varios investigadores han encontrado en sus estudios con benzimidazo - les carbamatos, sustancias que exhiben extremadamente alta tolerancia y - muy buena eficacia contra nematodos gastrointestinales (11).

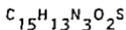
6.1.1 DESCRIPCION.

Es un polvo cristalino, ligeramente colorido, cuyo punto de fusión es de 233°C con descomposición. Muestra una absorción ultravioleta que so - luciones con metanol a una longitud de onda de 295 nm como máximo (11, 21).

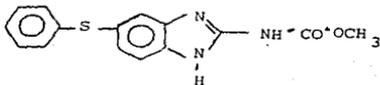
6.2.1. NOMBRE QUIMICO.

Metil-(5-feniltio)-2-benzimidazol carbamato.

6.1.3 FORMULA CONDENSADA.



6.1.4 FORMULA DESARROLLADA.



6.1.5 SOLUBILIDAD.

El fenbendazol es insoluble en agua, insoluble o ligeramente soluble en el solvente orgánicos y libremente soluble en dimetilsulfoxido.

6.2. ACCION FARMACOLOGICA, DOSIS Y VIAS DE ADMINISTRACION.

Kennedy y Todd en 1975 (101), determinaron la efectividad de Fenbendazol contra nematodos gastrointestinales en 40 ovejas infectadas naturalmente, cuyo peso promedio fue de 22.0 kg. El fármaco fue dado en forma granular, en cápsulas de gelatina administrado por vía oral, a la dosis de 3.5, 5.0 y 7.5 mg/kg de peso corporal. Los corderos se encontraban severamente parasitados con géneros como: Haemonchus, Ostertagia, Trichostrongylus, Cooperia, Oesophagostomum y Nematodirus.

La eficacia obtenida fue la siguiente: 100% contra todos los géneros antes mencionados excepto para Haemonchus y Nematodirus a los tres niveles de dosis. La eficacia contra Haemonchus a las tres dosis fue: 93.4, 95.3 y 99% respectivamente y contra Nematodirus 99.5, 99.6 y 100%. La eficacia obtenida contra Trichuris a la dosis de 3.5 mg/kg de peso corporal fue: 69.1%, a la dosis de 5.0 mg/kg 83.6% y a la dosis de 7.5 mg/kg de peso corporal fue 98.2%. También mostró un 100% de eficacia contra helmintos inmaduros a la dosis de 5.0 mg/kg y 7.5 mg/kg de peso corporal para Trichostrongylus, Cooperia, Nematodirus y Bunostomum.

Los mismos autores mencionan que Kirsch (102) al utilizar un nivel de dosis de 5.0 mg/kg de peso corporal obtuvo de 97.8 a 100% de eficacia contra formas adultas de Haemonchus, Ostertagia, Trichostrongylus, Cooperia y Oesophagostomum. Específicamente reporta eficacia contra infecciones de 3 a 10 días con Haemonchus contortus y Trichostrongylus colubriformis de 99.0% en ovejas dando el fármaco a una dosis de 3.5 mg/kg de peso corporal.

Todd y Cols en 1976 (103), evaluaron la actividad antihelmíntica del Fenbendazol en bovinos. Para ello se utilizaron 40 becerros pesando entre 76.4 a 175.5 kg infectadas experimentalmente con aproximadamente 40% de Haemonchus, 30% de Cooperia, 15% de Trichostrongylus y con menos de 1% de Oesophagostomum, Nematodirus y Bunostomum.

El fenbendazol fue dado a niveles de dosificación de 3.5, 5.0 y

7.5 mg/kg de peso corporal en forma granular y administrado en cápsulas de gelatina por vía oral. Los animales de experimentación fueron sacrificados para proceder al conteo de helmintos y huevos y determinar la reducción de éstos, observándose los siguientes resultados: contra géneros en su forma adulta e inmadura de Haemonchus a las dosificaciones de 3.5, 5.0 y 7.5 mg/kg de peso corporal fue de 96.7, 99.2 y 99.8% respectivamente. Para Ostertagia 97.2, 97.2 y 99.5% Cooperia 99.9, 99.9 y 99.9% respectivamente. El fenbendazol produjo reducciones muy grandes de Trichostrongylus, Nematodirus, Oesophagostomum y Trichuris, pero éstas poblaciones fueron numéricamente pequeñas.

Todd y Cols (103); mencionan que Chroust 1974 (104); Duwel y 1974 (105); Hovorka y Cols (1974 (106); Kirsch (1974 (107) y Ross (1974) (108); reportaron pruebas hechas con corderos en donde el fenbendazol fue altamente eficaz contra ambas formas maduras e inmaduras de Haemonchus, Trichostrongylus, Cooperia, Ostertagia, Nematodirus, Bunostomum, Chabertia, Oesophagostomum, Strongyloides y Dictyocaulus, con menos efecto sobre -- Trichuris.

Duwel y Cols 1974 - (109), por su parte reportaron que en pruebas realizadas con grano a dosificaciones de 5.0 a 7.5 mg/kg de peso corporal, el fenbendazol fue eficaz a una proporción mayor del 95.0% contra nematodos gastrointestinales. Así mismo Tiefenbach 1974 (110), reporta que la dosificaciones de 6 a 10 mg/kg de peso corporal fue 100% efectivo contra - huevos de helmintos.

Eslami y Anwar 1976 (111), estudiaron la efectividad del fenbendazol sobre nematodos gastrointestinales en ovejas naturalmente infectadas. Al grupo tratado se, le dio 5 mg/kg de peso corporal de fenbendazol en suspensión al 2.5% por vía oral, y se obtuvieron los siguientes resultados: El efecto del fenbendazol sobre nematodos gastrointestinales fue satisfactoria bajo condiciones de campo y la cantidad de huevos de nematodos se redujo a cero, una semana después del tratamiento, siendo eficaz contra: Haemonchus contortus, especies de Ostertagia Trichostrongylus y Trichuris.

Hogarth y Cols 1976 (112) probaron la efectividad antihelmíntica del fenbendazol contra cepas de Haemonchus contortus y Trichostrongylus colubriformis resistentes a tiabendazol en ovejas. En el experimento se utilizaron corderos de 20 semanas de edad y 25 kg de peso corporal y fueron infectados artificialmente con las cepas resistentes. A unos grupos se les infectó con Haemonchus contortus por vía intraruminal y otros grupos se les infectó con Trichostrongylus colubriformis por vía oral.

El fenbendazol fue dado como una sola dosis oral, variando la dosis en cada grupo y los resultados observados fueron: Contra H. contortus a las dosis de 2.5, 5.0, y 10.0 y 20.0 mg/kg de peso corporal en reducción de huevos por gramo de heces: 0, 56, 98 y 100% respectivamente; para reducción de gusanos 0, 66, 90 y 100% respectivamente. Para Trichostrongylus colubriformis a las dosis de 2.5, 5.0, 10.0 y 20.0 mg/kg de peso corporal fue de: 0, 56, 71 y 84.0% respectivamente para huevos de nematodos por gramo de heces y 0, 4, 40 y 75% contra gusanos.

Se llevó a cabo un nuevo experimento para la cepa de Trichostrongylus colubriformis resistente a tiabendazol como una extensión de la relación dosis-respuesta y los resultados fueron los siguientes:

El fenbendazol dado a las dosis de 10, 20, 40 y 80 mg/kg de peso corporal produjo una reducción en la cantidad de huevos por gramo de heces de 85, 95, 99 y 100% respectivamente y para la reducción de la cantidad de gusanos 48, 83, 96 y 100% a las mismas dosis.

Crowley y Cols en 1977 (113), realizaron tres pruebas controladas para evaluar el fenbendazol como un antihelmíntico para bovinos.

En la prueba I se diseñó para evaluar la efectividad de fenbendazol en 35 bovinos, dado a un nivel de dosis de 5 mg/kg de peso corporal, administrado en el alimento y en una suspensión al 10% contra Dictyocaulus viviparus, formando un grupo control de dos de tratamiento de 10 bovinos cada uno.

En la prueba II se utilizaron 35 bovinos entre los cuales se for-

maron 5 grupos de 5 animales cada uno, tomando a un grupo como control; al grupo dos se le administró 5 mg/kg de peso corporal en el alimento; al grupo tres 5 mg/kg de peso corporal como suspensión; al grupo cuatro 1 mg/kg de peso corporal en el alimento por 5 días y al grupo cinco 0,5 mg/kg de peso corporal en el alimento por 5 días.

En la prueba III se trataron a 5 grupos de animales cada uno. El grupo uno fue el control no tratado; al grupo dos se le administró en el alimento 5 mg/kg de peso corporal de fenbendazol, al grupo tres 5 mg/kg de peso corporal como suspensión; al grupo cuatro 0.35 mg/kg de peso corporal dado en el alimento; al grupo cinco 0.25 mg/kg de peso corporal en el alimento.

Todos los animales de experimentación fueron sacrificados y los resultados observados fueron los siguientes:

La prueba I en el grupo dos y tres se obtuvo 99.9% de eficacia contra Dictyocaulus viviparus.

En la prueba II grupos dos contra Haemonchus 100%, Ostertagia 99.9% Trichostrongylus 100%, Cooperia 99.9% y Oesophagostomum 100%. Para el grupo tres en el mismo orden: 99.2, 100, 100, 100 y 100% respectivamente; grupo cuatro 99.5, 100, 99.1, 100 y 100% respectivamente; grupo cinco 91, 100, 100, 100 y 100% respectivamente.

En la prueba III para el grupo dos contra Haemonchus 99.9% Ostertagia 100%; Trichostrongylus 100%, Cooperia 100%, Oesophagostomum 100%; grupo tres para éstos géneros en el mismo orden 99.8, 100, 100, 100 y 100% respectivamente; en el grupo cuatro 93.7, 100, 99.9, 99.9 y 100% respectivamente; grupo cinco 95.6, 100, 99.9, 99.9 y 100 respectivamente.

Thomas en 1979 (114) llevó a cabo un experimento para determinar la efectividad del fenbendazol contra nematodos gastrointestinales en ovejas. Para ello utilizó 45 corderos de aproximadamente 5 meses de edad.

- a) 1.40 mg por Kg de peso corporal por día durante 4 días,
- b) 0.80 " " " " " " " " " " "
- c) 0.40 " " " " " " " " " " "

Además considerando la posible pérdida de la actividad del fármaco por la inestabilidad después de la incorporación de éste y variación en la toma del mismo, 3 niveles de tratamiento fueron incluidos:

- d) 0.90 mg por kg de peso corporal por día durante 4 días
- e) 0.05 " " " " " " " " " " "
- f) 0.25 " " " " " " " " " " "

El porcentaje de reducción de cargas de gusanos comparados con los controles fue el siguiente:

Para géneros en abomaso: Ostertagia y Haemonchus en su fase adulta y 4o. estado larvario:

Dosis de 0.9 y 1.4 mg/kg/4 días: 98.7% para ambos.

Dosis de 0.5 y 0.8 mg/kg/7 días: 100% para ambos.

Dosis de 0.25 y 0.4 mg/kg/14 días: 64.5 y 99.9% respectivamente.

Para géneros de intestino delgado: de Nematodirus adulto y 4o. estado larvario; de Trichostrongylus adulto y 4o. estado larvario; Cooperia curticei adulto:

Dosis de 0.9 y 1.4 mg/kg 4 días 100% para su fase adulta y 4o. estado larval.

Dosis de 0.3 y 1.4 mg/kg/4 días 100% para su fase adulta y 4o. estado larval.

Dosis de 0.5 y 0.8 mg/kg/7 días 100% para ambos.

Dosis de 0.25 y 0.4 mg/kg/14 días 99.5 en su fase adulta y 100% para el 4o. estado larvario.

Kalita y Cols en 1978 (115) realizaron un trabajo para evaluar el fenbendazol contra la Haemonchosis en 48 corderos, infectados naturalmente, de las 48 ovejas examinadas se encontro que 16 fueron afectadas por Haemonchosis. El fármaco fue dado a una dosis de 5 mg/kg de peso corporal por vía oral.

El fármaco mostró ser 100% efectivo contra especies de Haemonchus.

Williams, Cols en 1979 (116) estudiaron de la actividad del fenbendazol contra el 4o. estadio inhibido de larvas de Ostertagia ostertagi en ganado naturalmente infectado. Para ello se formaron tres grupos de vacas pesando 215 kg. Al grupo 1 se le dió fenbendazol a una proporción de dosis de 10 mg/kg de peso corporal; al grupo 2 con 10 animales se trataron con fenbendazol a una dosis de 15 mg/kg de peso corporal, en ambos grupos el fármaco fue dado en forma de suspensión por vía oral, y el grupo 3 se utilizó como grupo control.

Los resultados obtenidos a éstas dosis fueron las siguientes:

Para el grupo 1 Ostertagia ostertagi adulto 100%, estados en desarrollo 80%, 4o. estadio larvario 97% y otros géneros de gusanos del abomaso e intestino delgado 100%.

Para el grupo 2 Ostertagia ostertagi adulto 100%, estados en desarrollo 98%, 4o. estado larvario primitivo 99%, otros géneros de gusano 100%.

Los mismos autores mencionan que el fenbendazol ha sido extensivamente evaluado por su eficacia contra nematos gastrointestinales de rumiantes. De especial importancia ha sido la demostración de su eficacia contra 4o. estadio larvario inhibido de Ostertagia ostertagi en bovinos, reportado por Duncan y Cols 1976 (117), poco después por Elliot 1977 (118) por Lancaster y Hong 1977 (119). Por otra parte estudios realizados por Craig y Bell 1978 (120), en ganado naturalmente infectado y dando el fármaco a un nivel de dosis de 5 mg/kg de peso corporal tuvo una marcada menor eficacia de 24% contra Ostertagia inhibida, pero fue excelente contra estados en desa-

rollo y adultos teniendo un 99% de eficacia contra ambos estados,

Dando el fenbendazol a un nivel de dosis de 7,5 mg/kg de peso corporal, su actividad contra la larva (inhibida fue de 72% considerada como buena y excelente contra estados en desarrollo y adultos los cuales tuvieron una eficacia de 100 y 99% respectivamente,

Malan, 1981 (121), realizó un trabajo para determinar la efectividad de fenbendazol contra nematodos en becerros. En este estudio se utilizaron 60 becerros de 3 meses de edad parasitados artificialmente con larvas infectivas de Haemonchus placei, Ostertagia ostertagi, Cooperia, Oesophagostomum radiatum y Bunostomum phlebotomum. El fármaco fue dado a las dosis de 10, 7.5 y 5.0 mg/kg de peso corporal administrado por vía oral en forma de suspensión, obteniéndose los siguientes resultados:

Para Haemonchus placei contra larvas en desarrollo: L₃ a las dosis de 10, 7.5 y 5.0 mg/kg de peso corporal obtuvo 98.6, 99.9 y 99% respectivamente. Para L₄ (4o. edo. larvario): 98.4, 99.9 y 99.9%, L₅ y adultos: 99.8, 100 y 99.9% respectivamente.

Para Ostertagia ostertagi: L₃: 97.8, 95.1 y 95.2% a las dosis de 10, 7.5 y 5.0 mg/kg de peso corporal respectivamente. L₄: 98.3, 95.7 y 90.1% L₅ y adultos 99.9, 99.7 y 99.9%.

Para especies de Cooperia punctata y Cooperia pectinata estados en desarrollo como L₃ a las dosis de 10, 7.5 y 5.0 mg/kg de peso corporal: 95.8, 99.5 y 99.1% respectivamente L₄: 99.6, 99.7 y 100%; L₅ y estados adultos: 99.7, 99.9 y 99.9% respectivamente.

Oesophagostomum radiatum para estados en desarrollo L₃: 98, 99.3 y 99.1% a las dosis de 10, 7.5 y 5.0 mg/kg respectivamente. L₄: 99.2, 99.7 y 99.9%. L₅ y estados adultos 99.2, 99.9 y 100% respectivamente.

Bunostomum phlebotomum L₃: 98.5, 99.0 y 88.9%. L₄: 99.7, 100 y 100% respectivamente. L₅ y estados adultos: 99.7, 100 y 99.9%.

El mismo autor menciona que el fenbendazol empleado en otros trabajos reportados por Benz 1977 (122), Corba y Cols (123) obtuvieron una eficacia del 100% contra especies de Trichostrongylus administrado el fármaco a una dosis de 5 mg/kg de peso corporal. Contra especies de Haemonchus Todd y Cols 1976 (124), Wikerhauser y Cols 1974 (125), Wikerhauser y Cols, 1974 (126), reportaron una eficacia mayor de 96% contra estados inmaduros y mayor del 99% contra estados maduros.

Hass y Cols 1982 (127), evaluando un grupo de antihelmínticos en corderos, se utilizó el fenbendazol a las dosis orales diarias de 1.0, 0.25, 0.60, 0.25, 0.25, 0.13 y 0.04 mg/kg de peso corporal. Administrándose a diferentes grupos para cada una de las dosis mencionadas, obteniéndose los siguientes resultados.

Contra Haemonchus a la dosis de 1 mg/kg de peso corporal 100% - 0.25 mg/kg de peso corporal 100%, 0.60 mg/kg; 100%, 0.25 mg/kg; 99%, 0.25 mg/kg 98%, 0.13 mg/kg; 95% y para 0.04 mg/kg de peso corporal; 0%.

Para Ostertagia 99, 99, 100, 95, 96, 88 y 52% respectivamente a las dosis arriba mencionadas en el mismo orden. Contra Trichostrongylus 99, 91, 99, 99, 97, 93 y 0% respectivamente. Nematodirus 99, 99, 100, 94, 93,, 78 y 0% respectivamente, Cooperia 100, 62, 100, 99, 96, 62 y 26% - respectivamente. Trichuris 99, 82, 100, 14, 74, 85 y 81% respectivamente. Bunostomum a la dosis de 1, 0.25, 0.60 y 0.25 mg/kg obtuvo eficacia el fármaco de 100% para todas éstas dosis. La duración de éstos tratamientos - fue por un período de 30 días.

6.4. FARMACOCINETICA.

Marriner y Bogan 1981 (128), efectuaron un trabajo en relación a la farmacocinética del fenbendazol en plasma y fluido gastrointestinal de ovejas. Para tal estudio se utilizaron 6 ovejas de 1 a 2 años de edad, las cuales fueron marcadas como M, S, B, E, R y G.

El fenbendazol fue administrado oralmente a todas las ovejas a una dosis de 10 mg/kg de peso corporal como una suspensión al 2.5% P/V. Asimismo el fenbendazol fue administrado a las ovejas M, S y B, a una dosis de 10 mg/kg de peso corporal por vía intra-abomasal por medio de una cánula. Las concentraciones medias del farmaco en plasma después de la administración intra-abomasal en las ovejas M, S y B, fueron comparadas con aquellas encontradas en las mismas ovejas después de la administración oral.

Los resultados en éste experimento fueron los siguientes:

Se encontró que el fenbendazol en ovejas se metaboliza a sulfóxido que en este caso es el oxfendazol y a sulfona. Las concentraciones máximas en plasma de fenbendazol y sus metabolitos oxfendazol y sulfona fueron de 0.15, 0.29 y 0.17 kg/kg ocurridas a las 24, 30 y 36 horas, después de la administración respectivamente. Las concentraciones máximas medias en fluido abomasal fueron 1.82, 0.66 y 0.07 mg/kg ocurriendo a las 30, 48 y 72 horas respectivamente. El fenbendazol y oxfendazol fueron detectables en plasma y fluido abomasal durante 5 días después de la administración.

Las concentraciones de fenbendazol en fluido ruminal fueron medidas al mismo tiempo que aquellas correspondientes a las de fluido abomasal, y las concentraciones máximas en fluido ruminal variaron entre 0.96 y 4.30 g/kg en diferentes ovejas y persistieron por periodos similares como las concentraciones detectadas en fluido abomasal. Por otra parte no se detectó oxfendazol o sulfona en muestra de fluido ruminal a ningún tiempo.

En el presente estudio efectuado en ovejas, se encontró que el fenbendazol es metabolizado extensivamente a sus metabolitos sulfóxido (oxfendazol) y sulfona, por tanto las concentraciones de oxfendazol fueron gene-

ralmente más altas que las de fenbendazol. Así pues tanto en plasma como en fluido abomasal de dichas ovejas, mucha de la actividad antihelmíntica puede ser debida a el oxfendazol formado a partir del fenbendazol.

Respecto a las concentraciones de fenbendazol en plasma después de la administración intra abomasal fueron significativamente menores y persistieron por un período corto a diferencia de las concentraciones obtenidas después de la administración oral.

6.5. TOXICIDAD.

El fenbendazol ha sido reportado de tener un amplio espectro de actividad antihelmíntica con completa seguridad a niveles de dosificación normales como es reportado por Baeder y Cols 1974 (11); Loewe y Urbaniet 1974 (129); y Wilkins 1974 (130), mencionando que la dosis letal media (LD₅₀) fue mayor de 10,000 mg/kg en ratas y la dosis que causó aguda toxicosis en ovejas fue excediendo de 500 mg/kg de peso corporal. Por otra parte no fueron observados efectos teratogénicos en ovejas preñadas expuestas a niveles de dosificación antihelmínticamente activos.

6.6 PRESENTACIONES (48)

Nombre comercial: Panacur. Suspensión al 2%

Fórmula: 1 ml de panacur suspensión al 2.5% contienen:

Fenbendazol	25 mg
Vehículo c.b.p.	1 ml

Presentaciones:

1. Suspensión al 2.5%: Envases de 250 ml y 1 lt.

6.7. INDICACIONES TERAPEUTICAS (48).

Por su actividad antihelmíntica altamente eficaz, está indicada - contra la gastroenteritis y neumonía parasitaria causada por larvas, adultos y huevos de nematodos gastrointestinales y pulmonares de ovinos, caprinos y bovinos.

6.8 PLAN DE ADMINISTRACION (48).

Se administra por vía oral, como toma directa o por medio de un dosificador.

Dosis:

Ovinos y caprinos: 5 ml (125 mg) por 25 kg de peso corporal o 5 mg/kg de peso corporal.

Vacas lecheras: 30 ml (750 mg) por cada 100 kg de peso corporal.

Nombre comercial: Panacur suspensión al 10%.

Fórmula: 1 ml de panacur suspensión al 10% contiene:

Fenbendazol 100 mg.

Vehículo c.b.p. 1 ml.

Presentaciones:

1.- Suspensión al 10%: Envases de 250 ml y 1 L

INDICACIONES TERAPEUTICAS.

Indicado por ser eficaz contra formas adultas, larvarias y poder ovicida en conjunto con óptima tolerancia para los animales en todas sus etapas de vida incluyendo edad muy temprana, gestación y casos de animales gravemente enfermos, por infección por nematodos gastrointestinales en rumiantes.

PLAN DE ADMINISTRACION.

Se administra por vía oral.

Dosis:

1. 10 ml. (1 g.) por cada 200 kg de peso corporal o 5 mg. por cada kg de peso corporal.

Nombre comercial: Panacur granulado al 22%.

Fórmula: 1 g de panacur granulado al 22% contiene:

Fenbendazol 22 mg

Vehículo c.b.p. 1 g

Presentaciones:

1. Granulado al 22%: Envases de 10.23 g y cajas de 50 sobres de 225 g.

INDICACIONES TERAPEUTICAS.

Parasiticida interno de amplio espectro y de alta eficacia contra gusanos gastrointestinales y pulmonares, tanto en adultos como en larvas y huevecillos. Está indicado para el control de las infecciones por nematodos.

PLAN DE AMINISTRACION.

Se administra por vía oral: En el concentrado o grano molido.

Dosis:

1. Un sobre de 10.26 g por cada 300 kg de peso corporal o 34.1 mg por kg de peso corporal.

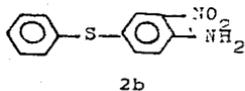
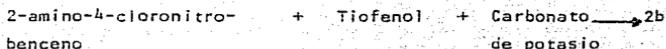
OXFENDAZOL

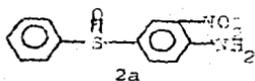
6.1. ORIGEN Y QUIMICA

El oxfendazol es un derivado benzimidazol que tiene amplio espectro de actividad y un amplio margen de seguridad con características larvicidas y ovicidas (26).

El proceso general de la obtención de los benzimidazoles ha sido descrito, dentro de este trabajo, en la parte correspondiente al tiabendazon; es decir, involucra la condensación de O-fenilendiamina u o-nitroanilina con un derivado de ácido carboxílico (26).

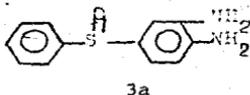
En el caso específico para el oxfendazol, éste fue sintetizado por Averkin y Cols (1975) (12), a partir de lo siguiente:





Hidrogenación con
carbón paladizado

3a



1, 3-bis-(metoxicarbo-
nil-5-metil) isotiurea

Oxfendazol

6.1.1. DESCRIPCIÓN.

Polvo blanco grisáceo, amarillento o ligeramente rosa con ligero olor característico.

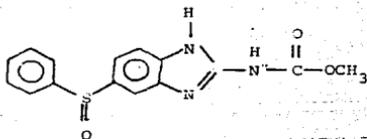
6.1.2. NOMBRE QUIMICO.

Metil 5- (fenil-sulfonil) 1H benzimidazol 2-il carbamato.

6.1.3. FORMULA CONDENSADA.

C H O N S
15 13 3 3

6.1.4. FORMULA DESARROLLA.



6.1.5 SOLUBILIDAD.

El oxfendazol tiene una baja solubilidad en agua y otros solventes. La solubilidad con otros solventes es la siguiente (159):

<u>Solvente</u>	<u>Solubilidad (mg/kg).</u>
Agua	0.0056
Benceno	0.0084
Cloroformo	0.19
Acetona	0.32
Metano	0.36
Etanol	0.48

La solubilidad a un pH de 7.6 es de menos de 4 mg/ml (149).

6.2 ACCION FARMACOLOGICA, DOSIS Y VIAS DE ADMINISTRACION.

Existen varios experimentos que estudian la acción farmacológica - del oxfendazol, así como sus dosis y vías de administración empleados considerando sus diferentes formas farmacéuticas.

Uno de estos experimentos fue el realizado por Downey (1976) (147). La actividad antihelmíntica de oxfendazol fue probado en vacas administrando el fármaco oralmente a dosis de 2.5 y 5.0 mg/kg de peso corporal.

El oxfendazol a ambos niveles de dosis causó un 100% de eficacia contra nematodos adultos y del quinto estado larvario de Ostertagia spp, 100% de eficacia contra Haemonchus spp.

Además el oxfendazol causó 99.8% y un 100% de eficacia contra - Cooperia oncophora, esto a dosis de 2.5 y 5.0 mg/kg respectivamente. Un 100% de eficacia fue logrado contra el cuarto y quinto estado larvario de Cooperia.

De acuerdo a los anteriores resultados se concluyó que el oxfendazol, a niveles de dosificación de 2.5 y 5.0 mg/kg de peso corporal, han mostrado en vacas un elevado nivel de eficacia contra infestaciones gastrointestinales de nematodos maduros. Hubo poca diferencia de eficacia entre los dos niveles de dosis.

En los estudios realizados por Norman y Cols (1978) (148), se muestra la eficacia antihelmíntica de oxfendazol contra infecciones naturales de helmintiasis gastrointestinales, a dosis de 2.5 mg/kg de peso corporal - en cuatro formulaciones farmacéuticas como son: pasta, bolo suspensión y como elemento granulado mezclado con el alimento, administrar por vía oral.

Se observó una respuesta clínica favorable en la consistencia fecal, después de cuatro días de tratamiento en todos los grupos, excepto al

que se dió en forma granulada. Se mostró de 99 a 100% de reducción de Trichostrongylus y huevos de Strongyloides. En cuanto a la eficacia anti-helmíntica en el abomaso, fue de 98 a 100%, con excepción del grupo al cual se le dió en forma granulada. Dicha eficacia fue contra adultos de O. ostertagia y contra todos los estados de T. axei, lo que demuestra que el oxfendazol es mas efectivo contra el T. axei.

En cuanto a la eficacia obtenida en el intestino delgado, fue del 97 al 100% contra todos los estadios de Cooperia spp. T. longispicularis, excepto para la formulación mezclada con el alimento, esto se atribuyó principalmente a las diferencias individuales de ingestión.

La eficacia observada en el ciego e intestino grueso, fue de 99 a 100% en todas las formulaciones, excepto en la formulación granulada mezclada con el alimento.

Por otro lado, Norman (1978) (148) menciona, en el mismo estudio anterior, un experimento realizado por Averikin y Cols (1975) (12), en donde reportaron que el oxfendazol es altamente eficaz contra parásitos internos de ovejas, ganado vacuno y cerdos. Lo anterior fue confirmado al realizar una prueba en corderos contra infecciones naturalmente contraídas de nematodos gastrointestinales; en dicha prueba se les administró el fármaco a los animales a dosis de 5 mg/kg de peso corporal, obteniendo un 99% de eficacia contra parásitos de los géneros: Ostertagia, Trichostrongylus, Haemonchus y Cooperia.

En otro estudio realizado por Kistner y Wyse (1978) (149), emplearon ovinos parasitados con una cepa de Haemonchus contortus resistente a benzimidazoles (Cambendazol y Tiabendazol) para ser tratados con oxfendazol como anti-helmíntico de prueba el cual fue administrado a dosis de 5 y 10 mg/kg de peso corporal. El fármaco fue 100% eficaz contra el 3o., 4o. y 5o. estadio larvario de H. contortus a ambas dosis.

Kistner y colaboradores en 1979 (150) determinaron el nivel de dosificación óptima contra diversos parásitos gastrointestinales que al-

bergan los animales de campo. Las dosis empleadas fueron 0.3125, 0.6225, 1.25, 5.0, 7.5 10.0, 12.5 y 15.0 mg/kg de las cuales, las dosis de 5.0 mg/kg de peso corporal proporcionó una elevada eficacia mayor a 90% contra los diferentes parásitos. La selección de la dosificación óptima terapéutica fue para el nivel de dosificación a la cual se obtuviera el grado de eficacia mayor a 90% contra la mayoría de los parásitos gastrointestinales mas importantes.

La dosis de 5.0 mg/kg resultó eficaz en un porcentaje mayor al 90% contra Cooperia spp., H. contortus, Nematodirus spp., Ostertagia spp. y Trichostrongylus spp.

Todd y Mansfield (1977) (151) mostraron la eficacia del oxfendazol contra nematodos hallados en ganado vacuno. El fármaco se probó en cuatro formas farmacéuticas como son: Suspensión, pasta, bolo y mezclado con alimento administrado por vía oral. Todas las formulaciones mostraron eficacia a un rango de dosificación de 2.5 a 5.0 mg/kg. El oxfendazol fue 100% eficaz contra O. ostertagia, Haemonchus spp., 4o. y 5o. estadios larvarios de Cooperia y el 5o estadio larvario de Ostertagia spp. En cuanto a la cantidad de huevos y cultivo larvario de las heces de vaca naturalmente infectadas, Todd (151) señaló que Borgsteede (1977) (152), de acuerdo a una trabajo concluyó que el oxfendazol es altamente eficaz contra nematodos de O. onchophora, Trichostrongylus spp., H. contortus a una dosis única de 2.5 mg/kg de peso corporal.

Por su parte, Webb y Mc Cully (1979) (153), realizaron un trabajo contra poblaciones de campo de H. contortus resistente a benzimidazoles, asimismo cada una de estas poblaciones fueron distribuidas en tres grupos; uno de los grupos fue utilizado como control, a otro se le administró el oxfendazol, y al tercero se le dió otro benzimidazol. Los resultados obtenidos demostraron que el oxfendazol fue altamente eficaz contra las cuatro poblaciones de H. contortus resistentes, los cuales mostraron menos susceptibilidad a los otros benzimidazoles.

Niec y Cols (1980) (154), probaron la acción ovicida del oxfenda-

zol sobre nematodos en ovejas, el fármaco fue dado a diferentes dosis como son: 2.5, 3.5, y 4.5 mg/kg de peso corporal para distintos grupos: la eficacia fue demostrada sobre la producción total de parásitos y la incubación de los huevos evacuados. Al grupo al cual se le administró 2.5 mg/kg de oxfendazol después de ocho horas, produjo un 99.7% de esterilización de los huevos expulsados, y once horas después, solo un huevo de 5000 fue capaz de incubarse. A los grupos a los que se les administró 3.5 y 4.5 mg/kg de oxfendazol la incubación fue también menor. A las treinta horas después de la dosificación, el número de larvas obtenidas de las heces de las ovejas dosificadas fue solo de 0.1% o menos que el número de las larvas recolectadas en los controles. Cuatro días después del tratamiento la producción de huevos cesó completamente. Por lo tanto el oxfendazol fue eficaz contra nematodos gastrointestinales como Haemonchus spp., Ostertagia spp., Cooperia spp; Trichostrongylus spp. y Nematodirus spp.

Yazwinski y Brown (1981) (155) reportaron la eficacia de Oxfendazol contra parásitos tales como Haemonchus placei, Ostertagia spp., Cooperia spp. y Trichostrongylus axei. El fármaco fue administrado en cuatro formas farmacéuticas por vía oral a dosis de 2.5 mg/kg de peso corporal forma de bolo a una proporción de 3.76%, en pasta 3.51%, en suspensión al 2.26%, y en forma de abono al 0.5% de oxfendazol.

La reducción de huevos de nematodos fue de 98.3% en forma de bolo; en forma de pasta un 99.8%, en forma de abono 48.7% y en forma de suspensión 64.1%.

Como se puede ver la eficacia de oxfendazol fue mayor en la forma de bolo y pasta y menor en las otras dos formas farmacéuticas.

Kingsburg y Rowlands (1981) (156), llevaron a cabo un estudio para conocer la efectividad antihelmíntica del oxfendazol en corderos. Para lo cual se utilizó el oxfendazol a una dosis de 4.5 a 5.0 mg/kg de peso corporal. Tomando en consideración el estudio efectuado por Prichard y Cols -- (1978) (157), en el cual se demostró que el oxfendazol da origen a una elevación de los niveles prolongados de plasma, por lo que Kingsburg y Cols.

(1981) (156), consideraron que una sola dosis sería suficiente para destruir infecciones de Strongyloides; en dicho estudio fue demostrado que el oxfendazol es eficaz, ya que los grupos de ovejas tratadas y comparadas con el grupo control, después de pastar por 24 horas en pasto contaminado mostraron una cantidad de huevos por gramo menor de 5, en comparación de 10, 200 y 300 hpg que mostraron antes de ser dosificados.

Hass y Cols (1982) (62), efectuaron una comparación antihelmíntica de once compuestos para ruminantes, utilizando dosis múltiples pequeñas; - entre los antihelmínticos empleados se encontró al oxfendazol, el cual fue dado por un período de 30 días en dosis pequeñas orales y diarias de 0.25 y 0.15 mg/kg de peso corporal; lo cual equivale a 3 y 5 mg/kg de alimento respectivamente ya que el fármaco fue administrado mezclado con el alimento. El oxfendazol resultó ser efectivo en más de un 90% en el control de la parasitosis utilizando niveles de dosificación de 5 mg/kg de alimento.

Vazquez y Cols (158) experimentaron la efectividad de ocho antihelmínticos empleados, se encuentra el oxfendazol dado a una dosis de 1 ml - por kilogramo de peso corporal (dosis indicada por el fabricante). La - evaluación fue hecha mediante el conteo de huevos eliminados por heces. El porcentaje de eficacia entre los ocho antihelmínticos varía de entre 93 y 100%; en donde, el oxfendazol muestra una eficacia de un 100%, dicho resultado concuerda con lo obtenido por Todd y Mansfield (151) empleando las mismas dosis.

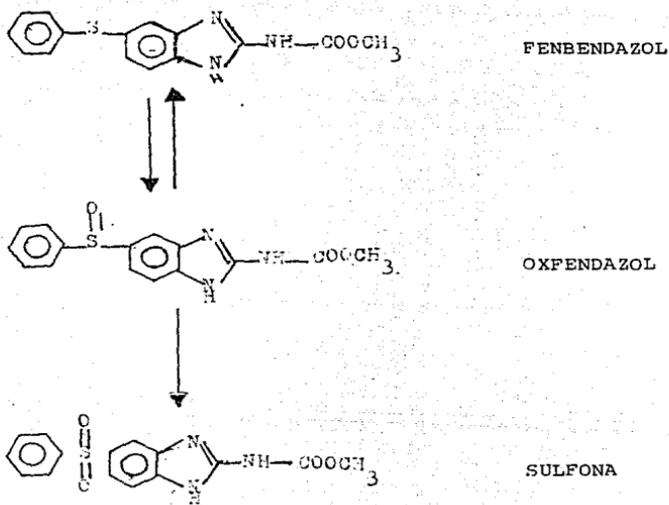
6.4. FARMACOCINETICA

La farmacocinética del oxfendazol, fue estudiada por Marriner y Bogan (1981) (44). Se administró el oxfendazol oralmente a ovejas a dosis de 10 mg/kg de peso corporal como suspensión al 2.3%. En base a este trabajo se encontró que dicho fármaco se absorbe en rumen y abomaso, alcanzando un promedio máximo de concentración de 0.76 mg/kg en plasma, esto luego de 30 horas de ser administrado. Las concentraciones fueron detectables por completo a los siete días posteriores a la administración del fármaco.

El oxfendazol se metaboliza a sulfona y fenbendazol, aunque las concentraciones de éstos metabolitos en el fluido abomasal son más bajas que las de oxfendazol. Por otro lado, se ha encontrado que la actividad antihelmíntica se debe a que el oxfendazol es el principio activo, ya que el fenbendazol ha mostrado ser inferior en actividad en comparación con el oxfendazol.

De acuerdo a los estudios Farmacocinéticos el promedio máximo de concentración de los metabolitos es de 3.55 g/kg en el abomaso, presentán dose 20 horas después de ser administrado, y fueron detectables por completo luego de nueve días de postadministración.

Algunos estudios muestran que la reducción del oxfendazol a fenbendazol ocurre en el fluido ruminal y que la oxidación del fenbendazol a oxfendazol se lleva a cabo por enzimas microsomales hepáticos (44) (Véase la siguiente figura).



Estructura química del oxfendazol y sus principales metabolitos - (44).

La excreción del oxfendazol en heces es de 65%, en orina es de 8%. Para el caso de los metabolitos, aquellos que son los principales constituyen el 70% de lo excretado, el 22% lo forman los metabolitos secundarios.

6.5. TOXICIDAD (19)

De acuerdo a los estudios realizados acerca de la toxicidad de este fármaco, se ha encontrado lo siguiente:

Administrado el oxfendazol a bovinos, por diez veces la proporción de dosis recomendada, no presentó efectos tóxicos observables.

En una prueba de toxicidad crónica en que se administró al fármaco durante ocho días, a una dosis de tres veces la recomendada, durante cuatro veces al día; no se presentaron efectos tóxicos detectables.

Administrado a ovejas por veinte veces la dosis terapéutica, el fármaco fue bien tolerado. Pero a 50 veces la dosis terapéutica, se presentaron evidencias de toxicidad incluyendo inapetencia, fiebre y diarrea y además causando la muerte de seis ovejas.

Estudios detallados en los cuales los animales de laboratorio y domésticos recibieron el oxfendazol a la dosis terapéutica recomendada, no demostraron evidencias de fetotoxicidad o efectos teratogénicos.

Cuando se administró el oxfendazol a una dosis de 22.5 mg/kg/día a ovejas durante los días 12, 17 y 23 de gestación, los efectos embriotóxicos y teratogénicos fueron vistos en aquellos corderos tratados el día 17.

En otros estudios, el oxfendazol, administrado a ovejas hembras jóvenes, por cinco veces la dosis recomendada a intervalos semanales durante doce semanas, y luego de dejarlas apareadas con machos; se observó que la fertilidad fue afectada, existiendo una mortalidad de corderos neonatos, pensándose que el oxfendazol pudo haber contribuido a ello.

Con dosis similarmente repetidas por dos veces la dosis recomendada; éstos efectos anteriormente mencionados, no fueron observados, no obstante ambos grupos de animales (tratados y no tratados) tuvieron un cordero por grupo con anomalías congénitas.

En prueba llevada a cabo en el Reino Unido, 15 mg/kg de oxfendazol, dado al 17avo. día de preñez, no causó anomalías fetales. En una prueba de campo efectuada en Irlanda con un grupo de ovejas, las cuales fueron tratadas en el último mes de su preñez, y que se les administró tres veces la dosis recomendada de oxfendazol, no se observó ningún efecto nocivo. Se concluyó que el oxfendazol no causó efectos teratogénicos bajo condiciones recomendadas para su uso (19).

6.6. PRESENTACIONES (48).

Nombre comercial: Synanthic.

Presentaciones:

Suspensión al 2.265%: Envase con 250 ml, 500 ml, 1.0 l y 3.5 l

6.7. INDICACIONES TERAPEUTICAS (48).

Por su acción altamente parasiticida, larvicida y ovicida; Synanthic ha sido elaborado especialmente para la parasitosis gastrointestinal y pulmonar de bovinos, ovinos y caprinos.

Synanthic por su sabor agradable es bien aceptado por los animales, tienen un amplio índice terapéutico, no tiene efecto sobre la fertilidad, ni produce abortos o malformaciones de los embriones o fetos a la dosis terapéutica recomendada.

Su actividad antihelmíntica es contra los siguientes parásitos: - Ostertagia spp., Haemonchus spp., Desophagostomum spp., Capilaria spp., Chavertia spp., Cooperia spp., Trichostrongylus spp., Dyctiocaulus spp., incluyendo los estadios larvarios y huevos; así como su acción comprobada contra el cuarto estadio larvario resistente de Ostertagia en bovinos, contra la cepa resistente de H. contortus de ovinos y contra Moniezia spp.

6.8. PLAN DE ADMINISTRACION (48).

Se administra por vía oral.

Dosis:

Bovinos	2.5 mg de oxfendazol por kg. peso.
Ovinos y caprinos	5.0 mg de oxfendazol por kg. peso de acuerdo a las tablas siguientes.

Bovinos

Pesos	Dosis
Hasta 45 kg	5 ml
de 46-90 kg	10 ml
de 90-135 kg	15 ml
de 136-180 kg	20 ml
de 181-225 kg	25 ml

Por cada 45 kg de peso más, aumentar 5 ml.

Ovinos y caprinos.

Peso	Dosis
Hasta 14 kg	3 ml
de 15-19 kg	4 ml
de 20-22 kg	6 ml
de 30-39 kg	8 ml
más de 40 kg	10 ml

6.9. CONTRAINDICACIONES (48).

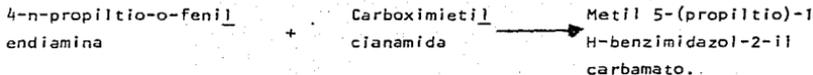
1. No debe ser administrado con fasciolicidas que contengan derivados del bromo.
2. No debe ser administrado con derivados del cobre.
3. Los animales preñados y lactantes no deben ser tratados seis días antes del parto.
4. La carne de animales tratados no debe ser utilizado antes - de ocho días posteriores al tratamiento.
5. La leche de animales tratados no debe ser utilizada hasta después de cinco días posteriores al tratamiento.

ALBENDAZOL.

6.1. ORIGEN Y QUIMICA

El albendazol es un potente antihelmíntico del grupo de los benzimidazoles más recientemente descubiertos (1976) (13), el cual tiene características de amplio espectro por lo que es activo contra nematodos, cestodos y trematodos. Dicho antihelmíntico ha sido probado en ovejas, vacas, cerdos, caballos, perros y aves (19) (131).

El albendazol se obtiene a partir de los compuestos 4-n-propiltio-o-fenilendiamina y carboximetilcianamida (131), bajo condiciones adecuadas.



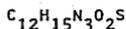
6.1. DESCRIPCION.

Es un polvo blanco estable e inodoro, cuyo punto de fusión es de -214 a 215°C (Con descomposición) (19) (131).

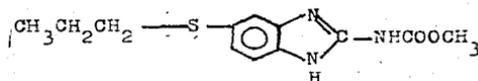
6.1.2. NOMBRE QUIMICO.

Metil 5-(Propiltio)- 1H-benzimidazol- 2-il carbamato.

6.1.3. FORMULA CONDENSADA.



6.1.4. FORMULA DESARROLLADA



6.1.5. SOLUBILIDAD

Es insoluble en agua, y es ligeramente soluble en la mayoría de los solventes orgánicos (19) (131).

6.2. ACCION FARMACOLOGICA, DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACION.

Con base a la revisión bibliográfica de los diferentes experimentos, se tiene lo siguiente:

Theodorides y Cols (1976) (132), probaron la efectividad del albendazol, contra nematodos gastroentéricos en vacas; dichos animales de experimentación fueron distribuidos en tres grupos a los cuales se les administró el fármaco oralmente a una proporción del 10% en forma de suspensión a las siguientes dosis: 2.5, 5.0 y 10 mg/kg de peso corporal respectivamente.

Subsecuentemente los animales fueron sacrificados para observación.

Para una dosis de 2.5 mg/kg, la eficacia fue de 99% contra nematodos adultos de T. axei, T. colubriformis, C. oncophora. En cuanto a cisticercos de H. contortus, S. papillosus y O. ostertagi, se redujeron en un 79, 88 y 97% respectivamente. A la dosis de 5 mg/kg se obtuvo un 95% de reducción de todos los nematodos. Para H. contortus se incrementó a 96% y pa-

ra S. papillosus a 99% y para todos los nematodos adultos se encontró a dosis de 10 mg/kg de peso corporal, una eficacia de 97%. Por otra parte, a la dosis de 2.5 mg/kg se obtuvo una eficacia de 99% contra el cuarto estado larvario de las siguientes especies: O. ostertagi, T. axei, C. oncophora y T. colubriformis y un 96% contra H. contortus. A la dosis de 5 y 10 mg/kg se obtuvo una eficacia de 99 a 100%, contra todos los estados larvarios de las especies arriba mencionadas.

Otro trabajo realizado para determinar la actividad antihelmíntica del albendazol, fue el de Herlich y Cols. (1977) (133). Donde se utilizaron tres grupos de seis vacas cada uno. El primero se destinó para observar la eficacia mediante la expulsión de nematodos en las heces, el segundo para determinar la efectividad mediante la necropsia, y el tercer grupo como control. Los animales fueron infestados artificialmente con nematodos gastroentéricos entre los que se encuentra el H. contortus resistente al cambendazol.

Al primero y segundo grupo se les administró oralmente una dosis de 10 mg/kg. Después de 11 semanas los resultados obtenidos fueron los siguientes: Para el grupo número 1 a los cuales se les contó el número de nematodos expulsados luego del tratamiento fue infectivo para H. contortus resistente al cambendazol, (lo que contrasta con un 99% de efectividad obtenida para ovejas utilizando la misma cepa resistente) (134), para O. ostertagi la eficacia fue de 99%, para T. axei 100% y para C. oncophora de un 100%. La eficacia para el grupo número 2, el cual está formado por las vacas que fueron sacrificadas, fue de 74% contra H. contortus resistente al cambendazol, 99% contra O. ostertagi, 99% contra T. axei y 100% contra T. colubriformis al igual que para C. oncophora.

Benz y Cols (1977) (135) experimentaron con un grupo de 40 vacas para probar la efectividad del albendazol, contra nematodos gastrointestinales. Las vacas fueron distribuidas en cuatro grupos, el grupo número uno fue utilizado como control, y a los tres restantes se les administró por vía oral el albendazol en forma de suspensión al 10%. Las dosis administradas fueron de 2.5, 5.0 y 7.5 mg/kg, los resultados obtenidos son los siguientes: A las dosis de 5.0 y 7.5 mg/kg fueron altamente efectivas, y a la dosis de 2.5 mg/kg se consideró menos efectiva que a las dosis anteriores.

El promedio de eficacia del fármaco fue de 77.1, 93.6 y 99.1% a las tres dosificaciones respectivas.

La reducción de los nematodos a las dosis de 5.0 y 7.5 mg/kg fueron para las especies siguientes: O. ostertagia, I. axei, C. oncophora, C. punctata y C. radiatum. En cuanto a la efectividad contra H. contortus no fue determinada ya que resultó ser resistente a la dosis de 7.5 mg/kg.

Williams y Cols (1977) (136), por su parte probaron la efectividad de albendazol en larvas del cuarto estadio de O. ostertagia, utilizando doce vacas como grupo control y doce vacas como grupo de experimentación, infestadas naturalmente y a las cuales se les administró el fármaco en forma de suspensión oral a dosis de 7.5 mg/kg de peso corporal. Los resultados obtenidos fueron: 83.8% de eficacia en la remoción de larvas, 92.8% y 99.7% contra estadios en desarrollo y adultos de O. ostertagia respectivamente. Por otro lado se encontró una eficacia de 99.4% contra otros géneros de nematodos contenidos en el abomaso como es H. contortus adulto y Cooperia que se localiza en el intestino delgado.

Downey y Cols (1978) (137) trabajaron con un grupo de vacas naturalmente infestadas, para probar la efectividad del albendazol contra nematodos gastrointestinales, dicho grupo fue comparado con un control, el fármaco se administró por vía oral a una dosis de 7.5 mg/kg. Las reducciones de los huevos fueron altamente significantes, así como las cargas de los nematodos abomasales, las cuales consistieron de O. ostertagia abarcando pequeñas cantidades de larvas del cuarto estadio. Por lo tanto el albendazol resulta ser eficaz un 100% contra O. ostertagi adulto y un 92% contra larvas del cuarto estadio, así también redujo I. axei en cantidades apreciables.

Ross y Cols. (1978) (138), llevaron a cabo un estudio para probar la eficacia del albendazol, contra nematodos gastrointestinales infestados experimentalmente, en el día cero de experimentación los corderos fueron infectados por vía oral con 1500 larvas de O. filaria, en el día 7 a los mismos corderos se les dió 25 000 larvas de O. circumcincta y 25 000 larvas de I. colubriformis. Posteriormente, grupos de cinco corderos fueron dosi-

ficados oralmente con albendazol a dosis de 3,8 mg/kg de peso corporal los días 10, 17, 27 de experimentación. El día 33 de estudio, los corderos fueron sacrificados para el conteo de parásitos, a los cuales previamente se les realizó el conteo de huevos en heces.

El porcentaje de reducción comparado con los animales control es el siguiente: Dosificados el día 10 para O. circumcincta mayor del 99%, T. colubriformis mayor del 99% y D. filaria 97%. Dosificados el día 17 para O. circumcincta, 100%, T. colubriformis en un 100% y D. filaria 100%. Dosificados el día 27 para O. circumcincta 99.9%, T. colubriformis 99.9% y D. filaria 97.5%.

Wescott y colaboradores (1979) (139), experimentaron para probar la efectividad del albendazol contra nematodos gastrointestinales en corderos infestados en forma artificial, el fármaco fue administrado por vía oral en forma de pasta y bolo a diferentes grupos respectivamente. En forma de pasta a dosis de 7.5 mg/kg y en forma de bolo a dosis de 7.68 y 8.12 mg/kg de peso corporal. Los resultados obtenidos fueron los siguientes: en forma de pasta hubo una eficacia de 100% en el número de huevos y nematodos de los géneros: Strongyloides, Nematodirus y Monezia, hay una eficacia ligeramente menor para Dictyocaulus y Trichuris.

La eficacia obtenida con la forma farmacéutica en bolo para ambas dosificaciones, fue de un 100% contra dultos y estadíos inmaduros de Ostertagia, Trichostrongylus, Cooperia, Nematodirus, Oesophagostomum y Dictyocaulus; además de un 86.6% contra el cuarto estadío larvario de Ostertagia.

Vázquez y colaboradores (1981) (140), probaron la efectividad de ocho antihelmínticos comerciales contra nematodos gastrointestinales en rumiantes infestados naturalmente. Entre los antihelmínticos evaluados se encuentra el albendazol, el cual fue dado por vía oral a la dosis recomendada por el fabricante. La eficacia que mostró el albendazol, en el grupo tratado fue de 100%, lo cual concuerda con lo mencionado por Wescott y colaboradores (139) utilizando las mismas dosis.

Trichuris.

6.4. FARMACOCINETICA.

El estudio farmacocinético del albendazol fue investigado por Marri-ner y Bogan (1981) (146), empleando un grupo de ovejas, a las cuales se les administró una dosis de 10 mg/kg de peso corporal como suspensión al 2.5% por vía oral. Después de la administración, tanto el albendazol, como sus metabolitos principales que son el sulfóxido y la sulfona fueron detectados en plasma, fluido ruminal y abomasal, para posteriormente ser cuantificados por métodos adecuados. Los resultados obtenidos demostraron que el albendazol es rápidamente absorbido y metabolizado, posiblemente por enzimas microsomiales hepáticas; además se encontró que estos metabolitos difunden posiblemente dentro del abomaso, y no solamente a nivel sistémico, sino también a nivel del tracto gastrointestinal; por lo que se podría pensar que estos metabolitos contribuyen a la acción antihelmíntica del albendazol a un nivel local (Figura No. 2).

Las cantidades detectadas de los metabolitos fueron las siguientes: para el albendazol inalterado se encontró un límite de detección máximo a 0.02 µg/ml; el sulfóxido de albendazol detectado en plasma y fluido abomasal, varió a las concentraciones máximas medidas de 3.2 y 26.2 µg/ml, respectivamente, luego de 20 horas posteriores a la administración. Respecto a la sulfona concentraciones de 0.7 y 1.8 µg/ml respectivamente a las mismas horas después de ser administrado el fármaco.

Otro metabolito del Albendazol detectada en este estudio fue el 2-amino-5-propilsulfonil-1H benzimidazol. Este metabolito no es antihelmínticamente activo y no fue medido en este experimento (146).

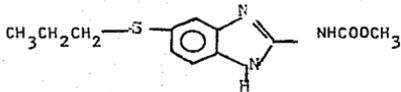
Respecto a la excreción del albendazol y sus metabolitos, esta es llevada a cabo en la orina.

Rodríguez y Cols. (1981) (140) realizaron un trabajo para determinar la efectividad de cuatro antihelmínticos, contra nematodos gastrointestinales en ovinos, entre los que se encuentra el albendazol; aquí se tomó en cuenta que en las regiones tropicales de México el género que con mayor frecuencia se presenta y dada la importancia de sus efectos patógenos, es el Haemonchus contortus (141), (142) y (143). Para este trabajo, realizado en el Centro Experimental Pecuario de Mucucha, Yucatán, fueron utilizados ovinos de 12 a 24 meses de edad, infestados en forma natural. Al grupo correspondiente a albendazol, se le administró una dosis de 5 mg/kg de peso corporal, la dosis así como la vía de administración fue la recomendada por el fabricante. Después de cinco días del tratamiento, luego del sacrificio de los animales, fueron obtenidos los siguientes resultados: Una eficacia del 99.71% a nivel del abomaso contra diferentes especies de Haemonchus -- 100% a nivel del intestino delgado contra algunas especies de Cooperia; -- 100% y 85.19% en el ciego y colon contra especies de Oesophagostomum y Trichuris, respectivamente. Estos resultados fueron similares a los obtenidos por Williams y Cols. (1977) (144), así como por Theodorides y Cols (1976) (145).

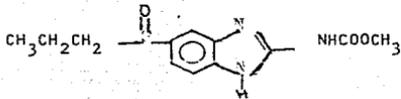
Hass y Cols (1982) (62), trabajaron con una serie de antihelmínticos para rumiantes, con el fin de determinar su efectividad utilizando pequeñas dosis múltiples por un período de treinta días. Los corderos en estudio fueron naturalmente infestados, combinados con corderos enfermos y distribuidos en grupos de tal manera que tuvieran un mínimo de huevos (con lo que la acción antihelmíntica sobre los animales fuera evaluada presentándose un grado de parasitismo similar). El albendazol fue administrado por vía oral al grupo correspondiente, a una dosis aproximada de 0.25 y 0.5 mg/kg de peso corporal, mediante el empleo de cápsulas de gelatina dura mezclada con el alimento, (lo cual equivale a 5 y 10 mg/kg de alimento respectivamente). Los resultados obtenidos a tales dosificaciones fueron los siguientes: Para la dosis de 0.25 mg/kg, se obtuvo una eficacia de 96% contra Haemonchus, 82% contra Ostertagia, 97% contra Trichostrongylus, 57% contra Nematodirus, 100% contra Bunostomum, 99% contra Cooperia y 77% contra Trichuris. A la dosis de 0.5 mg/kg se encontró un 98% de eficacia contra Haemonchus, 94% contra Ostertagia, 95% contra Trichostrongylus, 83% contra Nematodirus, 100% contra Bunostomum, 97% contra Cooperia, y 79% contra

Figura No. 2

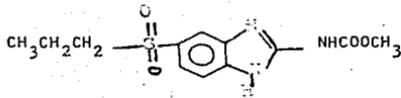
Estructura química del albendazol y sus principales productos metabólicos (146).



ALBENDAZOL



SULFOXIDO



SULFONA

6.5 TOXICIDAD.

Por una recopilación de experimentos en los que fueron utilizados tres grupos de ovejas, a las cuales se les administró una dosis oral única (19), fueron estudiados de la siguiente manera:

Dosis de Albendazol (mg/kg).	Número de Ovejas.
100	6
200	3
500	5

Para los estudios, todos los animales fueron observados diariamente, a partir del inicio de la administración del fármaco, para identificar posibles signos de toxicidad. Una oveja la cual recibió dosis de 200 mg/kg, fue hallada muerta luego de cinco días posteriores al inicio de la administración. Dos más, que recibieron 500 mg/kg, murieron cuatro días después del tratamiento. Las tres restantes murieron al día siguiente de éstos últimos. A la Necropsia, todas las ovejas tenían lesiones similares; por ejemplo, pulmones edematosos y hemorrágicos, hígados necróticos con hemorragia epicardial y llenos de sangre coagulada. En el caso de las ovejas sobrevivientes, fueron sacrificadas de seis a siete días después de la administración del fármaco, aquella oveja dosificada con 100 mg/kg del fármaco, fue sacrificada 43 horas después de haber recibido la dosis. Los exámenes histológicos de pulmones, corazón, riñones y tejidos hepáticos para animales con dosis de 100 mg/kg, así como el examen de las ovejas con dosis intermedia, no revelaron cambios que puedan ser atribuibles a la administración del albendazol.

Por otra parte también fue llevado a cabo un experimento, donde una dosis de 75 mg/kg de albendazol fue administrada a vacas una vez a la semana. Este estudio, con duración de ocho semanas consecutivas, sirvió para observar la presencia de signos de toxicidad, para ello; fueron obtenidas

muestras de sangre periódicamente a las que se les aplicó evaluaciones séricas de enzimas. Ningún signo clínico fue observado, así como no se detectó alguna alteración en lo que a los parámetros bioquímico clínicos se refiere. Una vaca murió una semana después de haber recibido la quinta dosis de albendazol, sin embargo, la lisis de los tejidos desarrollada fue atribuible a neumonía. Las otras dos vacas sacrificadas dos semanas después de la administración de la dosis final mostraron por exámenes histológicos, que sus órganos-hígados, riñones, corazón y pulmones no revelan cambios atribuibles a la administración del albendazol (19).

Wescott y Cols. (1979) (139), por su parte, llevaron a cabo un experimento administrando albendazol por vía oral a dosis de 7.68 y 8.18 mg/kg de peso corporal, a vacas infestadas en forma natural, el estudio mostró que no hay reacciones adversas atribuibles al fármaco, pero existe un incremento en la frecuencia y grado de tos de dos a tres días después de la administración. Aunque esto último parece ser debido a la eliminación de parásitos del pulmón más que a un efecto directo del albendazol.

Realizando pruebas para conocer el efecto del albendazol, Williams y Cols (1977) (144), utilizaron ganado vacuno infestado naturalmente, administrando el fármaco por vía oral, en forma de suspensión a dosis de 5 mg/kg de peso corporal. El antihelmíntico no provocó signos de toxicidad en los animales de experimentación.

6.6. PRESENTACIONES (48).

Nombre comercial: Valbazen.

Albendazol en suspensión al 7.5%
cada 100 ml contiene: Albendazol 7.5 g.

Presentaciones:

1. Cajas conteniendo 20 sobres de 15 ml
2. Envases con 200 ml; 1 l. y 2 l.
3. Cajas con dos envases de 5 l. incluye gancho dosificador y juegos

de correas portatanque tipo mochila.

6.7 INDICACIONES TERAPÉUTICAS (48).

Utilizada para el tratamiento y prevención de las parasitosis internas del ganado bovino causada por nematodos gastrointestinales, y pulmonares, taenias y para el control de infecciones crónicas por fasciolas del hígado.

6.8 PLAN DE ADMINISTRACION (48).

Se administra por vía oral de la siguiente manera:

1. 1 ml por cada 15 kg de peso, para el control de gusanos redondos gastrointestinales.
2. 1 ml por cada 10 kilos de peso, para el control de Ostertagia - tipo II.
3. 1 ml por cada 7.5 kilos de peso, para el control de huevos y adultos de Fasciola hepatica.

6.9. CONTRAINDICACIONES (19).

1. El albendazol está considerado como un nuevo fármaco para uso sólo en animales. Su uso no es para humanos.
2. Todo el ganado y ovejas tratadas con albendazol no deben ser sacrificadas dentro de los 60 días después de haber recibido el fármaco. Los animales observados por unos 30 días adicionales pueden ser retornados a la manada como normales, esto es con el fin de asegurarse que los residuos del fármaco son insignificantes.

VII. PROBLEMAS INHERENTES AL TRATAMIENTO ANTIHELMINTICO.

7.1. CIERRE DEL CANAL ESOFAGENAL.

La vía de alimentación de antihelmínticos es importante, para estimar su efectividad, ya que se ha visto de acuerdo a estudios realizados, - que una de las razones de aparentes fracasos de ellos al ejercer su óptimo - efecto, es el cierre del canal esofágico.

Borgsteede y Reid en 1982 (160) realizaron un estudio comparativo con un antihelmíntico en forma de suspensión, administrándolo por vía oral, intraabomasal e intrarruminal; con el fin de observar su efectividad, de - acuerdo a los resultados obtenidos se encontró lo siguiente:

Por las vías oral y abomasal se obtuvo una efectividad mínima en comparación a la encontrada por la vía intrarruminal. Los autores para interpretar estos resultados, se basaron en la cantidad de fármaco encontrado en plasma; observando que, para las vías intraabomasal y oral, hay un rápido incremento, seguido de un rápido descenso detectado mediante el método de la glucosa (161) (162). Mediante tal método fue posible el establecer que en la vía oral se presenta el reflejo del cierre del canal esofageal en algunos rumiantes (161) (162). Todo lo anterior se basa en que dicho cierre se presenta cuando el fármaco pasa únicamente a abomaso sin pasar primeramente - por el rumen, como sería su ruta normal, ocasionando como consecuencia una inadecuada efectividad dado al corto tiempo que tiene el fármaco en ejercer su acción.

Por otro lado los resultados obtenidos mediante la vía intrarruminal fueron los esperados, es decir los niveles del fármaco alcanzados en plasma tuvieron una mayor duración y un lento descenso, por lo que su efectividad fue mayor en comparación a las vías anteriores (161) (163).

7.2 RESISTENCIA.

La resistencia puede ser definida como un incremento significativo, de individuos de una población hábil o capaz para tolerar dosis tóxicas - con aplicaciones sucesivas. Este incremento de habilidad es adquirida por generaciones sucesivas de aquellos individuos, por lo cual sobreviven a la exposición del insuficiente fármaco para destruir la población completa - (43). Por tanto diversos autores consideran que la resistencia es un factor hereditario ya que se expresa genéticamente (164), (168), (170) y (171).

Existen tres tipos de resistencia (43), las cuales pueden ser ordenadas como sigue:

- a) Resistencia lateral. Esta se presenta en algunos compuestos similares en su estructura y acción, como resultado del desarrollo de resistencia hacia uno de ellos.
- b) Resistencia cruzada. Es similar a la resistencia lateral, pero involucra compuestos con diferente modo de acción.
- c) Resistencia múltiple. Ocurre cuando los individuos son resistentes a dos o más grupos de antihelmínticos diferentes, como resultado de la selección independiente a cada uno de ellos, o como resultado de resistencia cruzada.

La resistencia antihelmíntica ante parásitos nematodos estrogiloides del tracto alimentario de ganado doméstico, es un factor que ha sido reportado por diferentes autores como un problema que recae en la efectividad antihelmíntica y que ha sido encontrado en diversos países.

Con base a las investigaciones realizadas se sabe que los únicos - géneros de nematodos gastroentéricos de ovinos y que desarrollan resistencia son: Haemonchus contortus, Trichostrongylus colubriformis y Ostertagia circumcincta (165) (166) (167).

Cuando se estudió por vez primera el tiabendazol, aparentemente, - exterminó mas del 95% de nematodos de Haemonchus contortus. Sin embargo, tan pronto como en 1964, se reportó la primera cepa resistente al tiabendazol (166), ésta fue rápidamente seguida por muchos hallazgos subsecuentes de cepas resistentes de H. contortus (164) (167) (172) (173) (174) (175) - (176) (177) (178) (179) (180) (181).

Por otro lado algunos autores mencionan diferentes métodos para detectar la resistencia a un antihelmíntico, entre los cuales está el mencionado por Arundel en 1976 (43) (182); cuya diagnosis primaria consiste en el conteo de huevos, antes, cinco y diez días después del tratamiento. Con lo anterior el autor indica que si se presenta una reducción en la cantidad de huevos, ésta puede ser una indicación de resistencia; aunque se pueden presentar infestaciones mezcladas y sólo unas especies pueden ser resistentes con lo que se procedería a una diferenciación de larvas infestantes. Un inconveniente del método, que puede afectar la validez de la cantidad de huevos para la detección de resistencia, es que el número de nematodos presentes de algunas especies, no es siempre lineal a la cantidad de huevos; asimismo, la reducción de huevos tampoco será detectada en nematodos inmaduros que pueden sobrevivir al tratamiento antihelmíntico.

Otras de las técnicas aplicables para detectar resistencia, en nematodos en benzimidazoles, es mediante la incubación de huevos en una serie de concentraciones del fármaco en una solución de cloruro de sodio al 0.1% - (164). Asimismo, Coles y Simpkin en 1977 (183) implantaron una técnica para la detección de resistencia que consiste en la incubación de una proporción de huevos de nematodos embrionados en una mezcla de concentraciones de benzimidazol en solución amortiguadora McIlvainis y dimetil sulfóxido.

Una vez diagnosticada la resistencia, se debe de proceder al control de nematodos resistentes, mediante sistemas en los cuales se depende únicamente de los antihelmínticos y otros en los que se integren a los mismos - con el manejo del pastoreo, de tal manera que se tome en cuenta el tipo de espectro de acción de los antihelmínticos así como el habitat de los nemato-

dos. En caso de que se desparasite constantemente con benzimidazoles será necesario, en algunas ocasiones, remover con otro tipo de antihelmínticos a todos los nematodos resistentes, antes de continuar desparasitando con los benzimidazoles; el empleo de éstos últimos será hasta que se eleve nuevamente el número de individuos resistentes. Esta metodología se repetirá con la frecuencia que se requiera (43) (184).

Sin embargo, se debe tomar en cuenta que existen otros factores que pueden influir a que el tratamiento antihelmíntico no sea efectivo, y pueda atribuirse erróneamente a resistencia. Tales factores pueden ser: enfermedad durante el crecimiento por causas no parasitarias como anemia, rápida infección, inapropiado antihelmíntico, un rango de dosis más bajo del recomendado, una mala alimentación y presencia de larvas inhibidas inafectadas por el tratamiento antihelmíntico (43).

VIII. DISCUSION

Las vías de administración de los antihelmínticos pueden ser importantes para estimar el grado de efectividad. Por consiguiente diversos autores establecieron, experimentalmente que de acuerdo a la farmacocinética que siguen, las mejores vías de administración para lograr un mayor efecto terapéutico son: la vía intrarruminal, la intraabomasal y la oral (160).

La vía intrarruminal podrá ser recomendada primeramente por que produce niveles más prolongados en plasma, lo que provoca un mayor contacto parásito-benzimidazol, la vía intrabomasal por producir altos índices de absorción para el antihelmíntico en cuestión.

Respecto a la vía oral, ha sido establecido que es la más empleada en función de su aspecto práctico, aún cuando su grado de absorción es muy lenta.

Es importante considerar que el empleo de tales vías se encuentra sujeto a varios factores, tales como fueron demostrados en diversos estudios. Por ejemplo, la vía oral es recomendable en casos donde se administren los benzimidazoles en dosis múltiples y sólo en forma de pasta o en bolo (160, 185); esto debido a que siguiéndose una administración en forma líquida, da por resultado el efecto de cierre del canal esofágico en algunos rumiantes. Esto último obstaculiza el rumen y de ahí que provoca una rápida liberación de dosis hacia el abomaso (161), lo que ocasiona que el antihelmíntico sea rápidamente absorbido, alcanzando una rápida concentración en plasma y por consiguiente una rápida eliminación. Algunos autores, con este tipo de trabajos, recomiendan la vía intrarruminal y rechazan la abomasal, lo que a diferencia de otros que la apoyan (160, 185).

En lo que se refiere al mecanismo de acción, aún cuando en la actualidad no han sido definidos los mecanismos de acción del fármaco, presentes contra los parásitos nematodos, cabe destacar que su importancia de conocer los radica en que cuando una cepa se ha vuelto resistente, es posible el emplear otro antihelmíntico con diferentes mecanismo de acción (20, 36, 37

38, 39, 40, 41, 42, 43, 45).

Por los benzimidazoles estudiados en el presente trabajo (tiabendazol, fenbendazol, oxfendazol y albendazol) es posible el destacar las principales vías de absorción de este grupo antihelmíntico que son: rumen y abomaso. Siendo en abomaso donde se efectúa la mayor velocidad de absorción.

Después de que los benzimidazoles, anteriormente mencionados, pasan a sangre; éstos son rápidamente metabolizados en hígado y algunos de sus metabolitos difunden posiblemente dentro del abomaso, no solamente dentro del compartimiento sistémico sino también en el tracto gastrointestinal.

Cabe aclarar que los benzimidazoles no requieren ser metabolizados para poder ejercer su acción, sino que esta función en algunos casos es solamente con fines de eliminación (44, 46, 146).

Las principales vías de excreción de los benzimidazoles, así como de sus metabolitos, son: orina, heces y leche (en orden decreciente) (44, 46, 146).

En lo que se refiere a los efectos indeseables de dicho grupo, es posible el establecer que tienen un margen de seguridad muy amplio, ya que algunas de ellos no presentan grados de toxicidad a dosis mayores de la indicada como dosis terapéutica, aún cuando los animales se encuentren en gestación.

Una de las ventajas, al emplear los benzimidazoles, es el empleo de pequeñas dosis que han de ser aplicadas a los animales. Considerando que en algunos casos es necesario utilizar dosis diferentes para estados inmaduros y maduros de los parásitos.

En casos de emplear dosis múltiples orales, es necesario esperar el efecto terapéutico en un número mayor de tres días, esto es debido a que el tiempo necesario para tener niveles constantes del fármaco en sangre, es alcanzado en dicho tiempo (a causa del lento vaciamiento del rumen) ocasio-

nando que la dosis se vaya incrementando y por consiguiente los niveles en sangre se prolongen. Esto último ocasiona que el tiempo de exposición del fármaco con el parásito sea mayor y por lo tanto se obtenga una mayor efectividad.

El grado de selectividad, en cuanto a la efectividad en rumiantes se refiere, ha sido establecido de la siguiente forma; febendazol, cambendazol y albendazol. Siendo no muy utilizados el tiabendazol, el mebendazol, el parabendazol y el oxibendazol.

De los antihelmínticos efectivos mencionados anteriormente, se ha encontrado que el oxfendazol y el febendazol son los de uso común, además de que a la fecha la información respecto a ellos es mayor que las de los otros benzimidazoles.

En el caso de aquellos benzimidazoles no muy empleados en la actualidad, tal como en el caso del tiabendazol, se les ha encontrado que los nematodos presentan respuestas de resistencia en grado elevado. Para el caso particular del mebendazol, su uso no es muy común en animales.

Una de las ventajas que presentan los benzimidazoles, lo representa la versatilidad de las formas farmacéuticas que pueden ser empleadas. Esto último implica que es posible seleccionar la forma de administración que más convenga. Así en el caso de utilizar la vía oral, las formas farmacéuticas adecuadas podrán ser en forma de bolo y pasta, no siendo muy recomendada la forma de premezclado con el alimento dada a la diferente cantidad de ingestión de éste por parte de los animales. En lo que se refiere a las vías parenterales su uso no es práctico, de ahí que sean elegidas las formas de administración por vía oral. En este último punto, como previamente ha sido establecido, es importante que al administrar un benzimidazol por vía oral no sea en forma líquida lo que podría ocasionar el efecto del cierre del canal del esófago.

Algunas de las alternativas que proponen diversos autores, con el fin de evitar la resistencia, son las siguientes:

- a) Que el antihelmíntico no sea administrado por un período de tiempo prolongado.
- b) Evitar la rotación de antihelmínticos de un mismo grupo.
- c) No inducir a la sobrevivencia del individuo con dosis subletales del compuesto.
- d) Efectuar un control de las condiciones ambientales y alimentarias en las que se desarrolla el hospedador.

Por otro lado, en caso de que se presenten funcionamientos anormales en el organismo de los animales, diferentes a lo provocado a una parasitosis, es necesario el incrementar la dosis (debido a que en animales enfermos o hambrientos el período de vaciamiento del rumen es mucho mas lento que de lo normal, ocasionando una degradación del fármaco lo que provoca - niveles subterapéuticos del fármaco) (185).

Muchos benzimidazoles han tenido una eficacia limitada, particularmente contra larvas inhibidas, a causa de la rápida absorción y excreción; sin embargo, su efectividad podría ser mejorada si son dados en dosis divididas o por infusión (160, 163).

Para evitar problemas de resistencia es posible el aplicar la rotación de antihelmínticos que no sean del mismo grupo, pero con un diferente rango de actividad.

IX CONCLUSION.

En cuanto a lo anteriormente discutido, y en función de obtener el máximo de eficacia, en lo que a los benzimidazoles como antielmínticos se refiere, es necesario conocer:

- a) Características afines al parásito (ciclo de vida, habitat, patogenicidad, etc.).
- b) Características fisiológicas del hospedador.
- c) Farmacología respecto al benzimidazol específico por usar.

Por consiguiente, es necesario el seguir buscando el o los verdaderos mecanismos de acción implicados en la acción farmacológica de los antielmínticos contra los parásitos.

De acuerdo a los problemas y alternativas expuestos anteriormente, consideramos que los antielmínticos del grupo de los benzimidazoles al ser manejados, es recomendable que las personas que las emplean tengan presente todo lo relacionado al conocimiento de como y cuando deberán ser utilizados. Todos estos factores ayudarán a que se tengan los mayores resultados satisfactorios del fármaco en uso, y con ello el evitar consecuencias indeseables.

A pesar de lo tratado en la presente tesis, en la cual se ha hecho la máxima recopilación bibliográfica y considerando que aún faltan por conocer aspectos importantes de cada benzimidazol, es posible el establecer el criterio que nos permite determinar que el grupo de los benzimidazoles es eficaz contra los parasitos gastrointestinal en rumiantes.

Con lo anteriormente mencionado, consideramos que este trabajo -- orienta hacia nuevas investigaciones en el campo de la terapia antielmíntica de los benzimidazoles como antiparasitarios.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Banegas, M.V.: Importancia Económica de Nematodos Gastroentéricos. Seminario de Parasitología en Rumiantes. Asociación Mexicana de Parasitología Veterinaria, A.C., Dirección General de Sanidad Animal, S.A.G., 5-9, 1973.
- 2.- Hidalgo, M.H.: Epizootias de ovinos del país. Primera Convención Nacional de Ovinos - Cultura y lanas. México D.F., 1960.
- 3.- Quiroz, R. Juárez, R.: Frecuencia y Abundancia de Haemonchus contortus en ovinos sacrificados en el Rastro de Ferrería de la Ciudad de México, 1965.
- 4.- Jara, G.W.: Los Benzimidazoles como posibles modificadores de la fermentación ruminal en ovinos. Tesis presentada por la Obtención de el grado de Maestría en Producción Animal: 19-21, 1982.
- 5.- Brown, H.D.; Marzuk, A.R.; Ilves, I.R.; Peterson, L.R.; Harris, S.A.; Sarrett, L.H.; Egerton, J. R; Yakstis, J.J; Campebell, W.C; Cuckler, A.C.: Antiparasitic Drug-. IV. 2- (4'-Thiazolyl) - Benzimidazoles, A New Anthelmintic. Ann. Chemical. Soc., 83 (7): 1764-1765. 1961.
- 6.- Forsyth, B.A.: The Epidemiology and control of gastrointestinal parasites of Sheep in Australia. Aust. Vet. J., 44: 185, 1968.
- 7.- Actor, P.; Anderson, E.L.; Dicuello, C.J.; Ferlauto, R.J.; Hoowe, J. R.E.; Pafano, J.F.; Ravin, L.R.; Scheidy, S.F. Stedman, R. J.; Theodorides, V.J.: New Broad Spectrum Anthelmintic, Methyl 5(6)-Butyl-2-benzimidazolecarbamate. Nature., 215: 321-322, 1967.

- 8.- Hoff, D.R.; Fisher, M. M.; Bochis, R.J.; Lusi, A.; Waksmunski, F.; Egerton, J.R.; Yakstis, J.J.; Cuckler, A.C.; Campbell, W. C.: A New Broad-Spectrum Anthelmintic.: 2-(4-Thiazolyl)-5-isopropoxycarbonylamino-benzimidazole.: *Experientia.*; 26: 550-551, 1970.
- 9.- Brugmans, J. P., Thiempon, D.C., Wijngaarden, V., Vanparys, O.F., Selvermans, V.L., Lauwers, H.L.: Mebendazole in Enterobiasis, Radiochemical and Pilot Clinical Study in 1,278 Subjects. *J. Am. Med. Assoc.*, 217 (3): 312, 1971.
- 10.- Theodorides, V.J.; Chang, C.J.; Dicuollo, G.M.; Grass, R.C., Parish; Scott, G.C. Oxibendazole, A New Broad Spectrum Anthelmintic Effective Against Gastrointestinal Nematodes of Domestic Animals. *Br. Vet. J.*, 129 (6): 96-97, 1973.
- 11.- Baeder, C., Bahr, H., Christ, O., Duwel, D., Kellner, M. M., Kirsch, R., Loewe, H., Schultes, E., Schütz, E., Western, H.: Fenbendazole: A New, Highly Effective Anthelmintic. *Experientia.* 130 (7): 753-754, 1974.
- 12.- Averkin, E.A.; Beard, C.C.; Dvorak, C.A.; Edwards, J. A.; Fried, J. H.; Kilian, J.G.; Schiltz, R.A. Methyl 5(6)-Phenylsulfinyl-2-benzimidazolecarbamate, a New, Patent Anthelmintic. *J. Med. Chem.* 18: 1164-1166, 1975.
- 13.- Theodorides, V.J.; Gyurik, R.J.; Kingsbury W.D.; Parish, R.C.: -- Anthelmintic Activity of Albendazole Against Liver Flukes, Tapeworms, Lung and Gastrointestinal Roundworms. *Experientia.*, 32 (6): 702-703, 1976.
- 14.- Blood, D.Ch.: *Veterinary Medicine Segunda Edición.* Ed. LEA & Febiger. 1979

- 15.- Fritz, P. N.: Valor Nutritivo de la Carne. Editorial. Acribia Zaragoza, España. Pág. 40.
- 16.- Salazar, M. A.: Mensaje importante a todos los Ganaderos, Folletos de la Unión Ganadera Regional de Tamaulipas., 1971.
- 17.- Nájera, F. R.: Epizootiología de Verminosis Gastroentéricas en Rumiantes. Seminario de Parasitología en Rumiantes Asociación Mexicana de Parasitología Veterinaria, A.C., Dirección General de Sanidad Animal, S.A.G., 10-17, 1973.
- 18.- Lapage, G.: Parasitología Veterinaria. Editorial Continental C.E.S.A., 2a. Edición. Págs. 144-150.
- 19.- Apuntes de Información de los Benzimidazoles. I.N.I.F.A.P. (Instituto Nacional de Investigaciones Pecuarías).
- 20.- Litter, M.: Farmacología Experimental y Clínica. 6a. Edición. Ed. El Ateneo. Buenos Aires. Argentina. 1980.
- 21.- The Merck Index. An Encyclopedia of chemicals and Drugs. 9th Edition, Published by Merck y Co., Inc. U.S.A. 1976.
- 22.- Poupard, L.: Les Anthelminthiques en Medicine Veterinaire. Ann. Med. Vet., 120: 515-529, 1961.
- 23.- Robinson, J.H., Silber H. R., Graessle, E. Otta.: Studies on the Toxicologic and Pharmacologic Properties of Thiabendazole. Rep. Biol. Med. 27: 537-542, 1969.
- 24.- Brown, H.D.: Matzuk, A.R., Ilves, I.R. Peterson, L. H., Harris, S.A., Sarett, L.M., Egerton, J.R., Yakstis, J.J., Campbell. W.C., Cukler, A.C.: Antiparasitic Drugs. IV. 2 - (4'-Thiazoyl)-bwezimidazole, a New Anthelmintic. J. Amer. Chem. Soc., 83: 1764-1765, 1961.

- 25.- Cuckler, A.C.; Thiabendazole, A. New Broad Spectrum Anthelmintic. *J. Parasitol.*, 47: 36-37, 1961.
- 26.- Grenda, V.J., Jones, R.E., Gal, G., Sletzing, M.: Novel Preparation of Benzimidazoles from N-Arylamidines. New Synthesis of -- Thiabendazole. Merck Sharp and Dohme Research Laboratories, 30: 259-261, 1965.
- 27.- Skerman, K. D; Hillard, J.J; A. Handbook for studies of Helminth Parasites in Ruminants Near East Animal Health Institutes, Iran Unit, United Nations Development, Special fund F.A.O., 1966.
- 28.- Robinson, H.J., Stoerk, H.C., Graessle, O.E.: Studies on the Toxicologic and Pharmacologic Properties of Thiabendazole. *Toxicol. Appl. Pharma.*, 7: 53-63, 1965.
- 29.- Conway, D.P.; Variance in the effectiveness of Thiabendazole against *Haemonchus contortus* in sheep *Am. J. Vet. Res.* 25: 106, - 1964.
- 30.- Colglazier, N .L.; Kates, K.C., Enzie, F.D.; Anthelmintic Activity of Tetramisole, Thiabendazole, and Purified fine particle Phenothiazine against experimental infections of *Haemonchus contortus* and *Trichostrongylus* species in sheep. *Proceedings of the Helminthological Society of Washington.*, 36 (1): 68-74, 1969.
- 31.- Benz, W.G.; Evaluation of Paste from of Cambendazole and Thiabendazole for administration to calves. *Am J. Vet. Res.*, 34 (1): 35-37, 1973.
- 32.- Ferron, L., Christofferson P.V.: Efficacy of Haloxon and Thiabendazole Against Gastrointestinal Nematodes in Sheep and Goats in the Edwards Plateau Area of Texan. *Am. J. Vet. Res.*, 34 (11): -- 1395-1397, 1973.

- 33.- Pérez, E., Montero, A.; Effect of three Anthelmintic on Gastrointestinal Parasites in calves. *Agion Castarric*, 3 (2): 97-100, 1979.
- 34.- Urhan, V.S.; Sahn, K.L.: Efficacy of four Anthelmintics Growing Lambs under Semiarid conditions. *Indian J. Anim. Res.* 13 (1): 15-18, 1979.
- 35.- Sangster, N.C., Kelly, J.D., Witlock, H.V.; Gunawan, M.P. *Trichostrongylus colubriformis* and *Ostertagia* spp. Resistant to Levamisole, morantel tartrate and TBZ, insectivity, pathogenicity and drug efficacy in two breeds of sheep. *Res. Vet. Scr.*, 9 (1): 26-30, 1980.
- 36.- Prichard, R.K.: Mode of Action of the Anthelmintic Thiabendazole in *Haemonchus contortus*. *Nature.*, 228: 684-885, 1970.
- 37.- Prichard, R.K., Hennessy, D.R., Griffiths, D.A.: Endocrine responses of sheep to infection with *Trichostrongylus colubriformis*. *Res. Vet. Sci.* 17 (2): 182-187, 1974.
- 38.- Martin, F.; Malkin and Remedios, M. Camacho. The Effect of Thiabendazole on Fumarate Reductase from Thiabendazole-sensitive and Resistant *Haemonchus contortus*. *The Journal of Parasitology.* 58 (4): 845-846, 1972.
- 39.- Romanowski, R.D., Rhoads, M.L. Colglazier; Kates K.C.: Effect of Cambendazole, Thiabendazole, and Levamisole on Fumarate reductase in Cambendazole resistant and sensitive strain of *Haemonchus contortus*. *J. Parasitol.*, 61: 777, 1975.
- 40.- Prichard, R.K., Hennessy, D.R., Steel, J. W.: Prolonged Administration: A New Concept for Increasing The Spectrum and Effectiveness of Anthelmintics. *Vet. Parasitol.*, 4: 309-315, - 1978.

- 41.- Brugmans, J.P., Thienpont, D.C., Van Wijngaarden, J., Vanparya, O.F., Shuermans, V.L. and Hauwers, H. L.: Mebendazole in Enterobiasis. J.A. M.A., 217: 313, 1971.
- 42.- Rew, R.S. Smith, C., and Colglazier, M.L.: Glucosa Metabolismo of - Haemonchus contortus adultos, effects of Thiabendazole on Susceptible. versus Resistant Strain J. Parasitol. 68 (5): 845-849, 1982.
- 43.- Prichard, R.K.; Hall, C.A.; Kelly, J.D.; Martin, S.I.C.A.; Donald A. D.: The Problem of anthelmintic Resitance in Nematodes. Australian Veterinary Journal 56: 239-252, 1980.
- 44.- Marriner, S.E., Bogan, J.A.: Pharmacokinetics of Oxfendazole in sheep. Am. J. Vet. Res., 42 (7): 1143-1145, 1981.
- 45.- Goodwin, L.G., Nimmosmith, R.H.: Drugs, Parasites and Host. A Symposium on Relation Between Chemotherapeutic Drugs, Infecting Organims and Hosts. London: Jand. A. Churchill, p. 367.
- 46.- Dominick, J. Tocco, J.R., Egerton, W.B; Christensen, V.W. Rosenblum, C.: Absorption, Metabolism and Elimination of thiabendazole in form Animals and a Method for its Estimation in Biological Materials. The Journal of Pharmacology and Experimental therapeutics., 149 (2):263_271, 1965.
- 47.- Tocco, D.J.; Buhts, P.R.; Brown, D.H.; Matzuk, R.A.; mertle E. H.; Harman, E.R., Trenner R.N.: The Metabolic fate of thiabendazole in sheep. Journal of Medicinal Chemistry., 7: 399-405, 1964.
- 48.- Rosenstein, E.: Prontuario de Especialidades Veterinarias. 8a. edición El Centro Profesional de Publicaciones S.A. México-Centroaméricana.

- 49.- Theodorides, V.J.; Andersol, El., Dicuollo, J.C.: New Broad Spectrum Anthelmintic, Methyl 5 (6) - Butyl-2-benzimidazole carbamate. *Nature.*, 215: 312-322, 1969.
- 50.- Martindale: The Extra Pharmacopoeia. 28 th. Edition. Edited by James E.F. Reynolds. 1738.
- 51.- Luque, G.; Boring, G.D., Ehler, J.L.: The Efficacy of Parbendazole in Treatment of lambs Naturally infected with Gastrointestinal nematodes. *Veterinary Medicine Small animal clinician.*, 64: 962-966, 1968.
- 52.- Rubin, R.: Efficacy of Parbendazole Against *Ostertagia*, *Trichostrongylus*, and *Cooperia* spp. in cattle. *Am.J. Vet. Res.*, 29 (7): 1385-1389, 1968.
- 53.- Bradley, R.E.: Evaluation of Parbendazole as an anthelmintic in cattle. *Am J. Vet. Res.*, 29 (10): 1979-1982, 1968.
- 54.- Benz, W.G.: Efficacy of Parbendazole in the treatment of natural Gastrointestinal Parasitisms in cattle. *J.A.V. M.A.*, 153 (9): 1185-1188, 1968.
- 55.- Rubin,, R.: Treatment of Gastrointestinal Parasitism of Cattle - with Parbendazole. *J.A.V.M.A.*, 154 (2): 177-180, 1969.
- 56.- Kates, K.C., Calglazier, M.L.: Comparative Activity of thiabendazole Levamisole and Parbendazole Against Natural infections of helminth in sheep. *The Journal of Parasitology.*, 57 (2): 356-362, 1971.
- 57.- Quiroz, R.H.; Barrios, Z., Mota, Rosario.: Valoración de tres Antihelmínticos contra Nematodos Gastroentéricos en ovinos Téc. Péc. en México., 22: 16-18, 1972.

- 58.- Varshney, T.R.; and Singh, P.: A comparative study of Anthelmintic effect of Napthalophos and Parabendazole Against Natural Infection of Gastrointestinal worms of sheep. *Indian Vet. J.*, 56: 207-210, 1979.
- 59.- Callinan, A.P.L., Cummins, L.J. Efficacy of anthelmintics against Cattle Nematodes *Australian Veterinary Journal.*, 55: 370-373, 1979.
- 60.- Pérez, E.M., Agion, A.C.: Effect of three anthelmintics on gastrointestinal Parasites in calves. *J. Parasitol.*, 3 (2): 97-100, 1979.
- 61.- Vihan, V.S.; Sahn, K.L.: Efficacy of four Anthelmintics growing - lambs under semiarid conditions. *Indian J. Anim. Res.*, 42 (3): 534-537, 1982.
- 62.- Hass, D.K., Halloway, E.L., Brown, L.J.: Comparison of Rumiants - Anthelmintics, Using Multiple Dose Administration. *Am J. Vet. Res.*, 43 (3): 534-537, 1982.
- 63.- Letter To the Editor: Parabendazole and congenital abnormalities. *Cornell Veterinarian* 64 (3): 457-458, 1974.
- 64.- Saunders, L.Z., Shone, D.K.: The effects of Methyl-5(6)-butyl-2-benzimidazole Carbamate (Parabendazole) on Reproduction - in sheep and Other Animals. Malformations. in *New Born Lambs. Corn. Vet. Suppl.* 64 (4): 7-40.
- 65.- Szabo, K.T., Miller, C.R.: The Effects of Methyl 5(6)-butyl-2-benzimidazole carbamate on reproduction in sheep another animal. Teratological study in ewes in the united states. *corn. vet., Suppl.* 64(4): 41-55, 1974.

- 66.- Middleton, D.H., Plant, W.J., Walker, E.C., Dixon T.R., Johns, R. Douglas. The effects of Methyl 5 (6)-Butyl-2-Benzimidazole Carbamate on Reproduction in sheep and other animals. -- Carnell Veterinarian: 64 suppl. 4: 68-84, 1974.
- 67.- Prozesky, L.: Joubert, J.P.L. Parabendazole As A Cause of Paralysed lambs. Journal of the South African Veterinary Associations. 1981.
- 68.- Hoff, D.R.; Fisher, M.H.; Bochs, R.J.; Lusi, A.; Waksmunski, F.; Egerton, J.R.; Yakstis, J.J.; Cukler, A.C.; Campbell, W. C.: A New Broad-Spectrum Anthelmintic 2-(4-Thiazolyl)-5-isopropoxycarbonylamino benzimidazole: Experimentia: 26: 550-551, 1970.
- 69.- Egerton, J.R., Eary, C.H., Lanza, G.R., Wombolt, T.H., Campbell, W.C.: The Efficacy of Cambendazole Against Gastrointestinal Nematodes of Cattle., Res. Vet. Sci., 11: 495, 1970.
- 70.- Egerton, J.R.; Campbell, W.C.: Efficacy of 5-isopropoxy-carbonylamino - 2-(4-Thiazolyl) benzimidazole Against Helminths of sheep. Res. Vet. Scr., 11: 193-195, 1970.
- 71.- Baker, N.F., Walters, G.T.: Anthelmintic. Efficacy of Cambendazole in Cattle. Am. J. Vet. Res., 32 (1): 29-33, 1971.
- 72.- Benz, G.W.: Anthelmintic Activities of Cambendazole in Calves. - Am. J. Vet. Res., 32 (3): 399-403, 1971.
- 73.- Horak, I.G., Snijders, A.J., Pienaar, I.: The Efficacy of Cambendazole Against Cestode and nematode Infestations in Sheep and Cattle. J1: S. Afr. Vet. Ass., 43 (1): 101-106, 1972.

- 74.- Ciordia, L.T., Mc. Campbell H. C.: Anthelmintic Efficacy of four dose Levels of Cambendazole in Cattle. Proc. Helm. Soc. Wash., 38: 40-42, 1971.
- 75.- Campell, W.C., Butler, R.W.: Efficacy of Cambendazole Against Tape-worm and Roundworm Infestions in Lambs. Aus. Vet. J., 49: 517-519, 1973.
- 76.- Gibbs, H.C., Gupta, R.P.: The Anthelmintic Activity of Cambendazole in Calves and Lambs. Can. J. Comp. Med., 36: 108-115, 1972.
- 77.- Nájera, F.R., Quiroz, R.H.: Valoración de la Efectividad del Cambendazol OHK-905, Sobre nematodos del Abomaso en Ovinos. Una Decada de Investigación en el Departamento de Parasitología: 47-49.
- 78.- Colglazier, M.L., Enzi, F.D. and Lehmann, R.P.: Activity of Cambendazole and Morantel Ttrate Against Two Species of *Trichostrongylus* and Two Thiabendazole Resistant Isolates of *Haemonchus contortus* in sheep. Proc. Helm. Soc. Wash., - 39, 28-32, 1972.
- 79.- Cairns, G.C., Holmden, J.H., Feringa, A., Murray, J. The Efficacy of Cambendazole Against Gastrointestinal Nematodes and Lung-worms in cattle.
- 80.- Beroz. W.: Activity of Cambendazole Against Gastrointestinal Nematodes of Calves; Single VS Two Therapeutic Treatments. J. Parasitol., 57: 286-288, (1971).
- 81.- Restani, R.: Research on the Anthelmintic Activity of Cambendazole Against Some Nematodes of Cattle. Vet. Italiana. 22: 137-139, 1971.

- 82.- Quiroz, R.H., Herrera, D., Nájera, F.R., Calderón, F.: Valoración de la Efectividad del Cambendazole y del Rafoxanide - Sobre nematodos gastroentéricos y *F. hepatica* en ovinos. *Téc. Péc. Méx.*, 27: 33-38, 1974.
- 83.- Anthelmintic Action of Cambendazole and Its Toxicity for Sheep. *Bulletin de L'Academic Veterinaire de France* 46 (8): 311-320, 1973. (*Veterinary Bulletin* 1974. Vo. 44).
- 84.- Main, D.C., Vass, D.: Cambendazole Toxicity in Calves. *Aus. Vet. J.*, 56: 237-238, 1980.
- 85.- Vanden, B., Marsboom; Thienpont.: Mebendazole in Enterobiasis, Radiochemical and Pilot clinical study in 1,278 Subjects., *J. Am. Med. A.*, 19, 1971.
- 86.- Brugmans, J.P., Thiempon, D.C., Wynagaarden V., Vanparys, O.F., Shuermans, V.L.; Lavwers, H.L.: Mebendazole in Enterobiasis, Radiochemical and Pilot clinical study in --- 1,278 Subjects., *J. Am., Med. Assoc.*, 217 (3): 313, 1971.
- 87.- Goodman, L., Gilman, A.: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 6th. Edition. Ed. The Macmillan Company USA.
- 88.- Guilhaon, J., Couradeau. G., Barnabe, R.: Action of Mebendazole on gastrointestinal Strongyles of horses. *Bull. Acad. Vet. de France* 45 (7): 331-336, 1972.
- 89.- Guilhaon J., Barnabe, R.: Action of Mebendazole on Trichuris Infections of Sheep and Dogs. *Bulletin de L'Academic Veterinaire*, 46 (7): 299-304, 1973. Abs. 2311.
- 90.- Tabbaa, M. Felduersuche mit dem: ntheimintikum mebendazole ber Schafen. Thesis. Hannover. 1972.

- 91.- Kutzer, E., Prosh, H., Frey, H.: Anthelmintic Effect of Mebendazole (R 176 35) in The Wild Ruminant. Deutsche Tierärztliche Wochenschrift. 81 (5): 117-119, 1974 Abst. 3874.
- 92.- Varga; Janisch, M.: Anthelmintic Activity of Mebendazole Against Naturally Acquired Gastrointestinal Nematodes in sheep. Acta Veterinariae Academiae Scientiarum Hungaricae., 25 (1): 105-111, 1975.
- 93.- Bocovenue. R.J., Brandt, M.C., Gallaway, R.B.: The in Vitro Activity of Various Anthelmintic. Compounds Against Haemonchus contortus Larvae. Vet. Parasitol., 13 (4): 341-347, 1983.
- 94.- Theodorides, J.V.; Nawalinski, T., Freeman, J.F., Murphy, J.R.: Efficacy of Oxibendazole Against Gastrointestinal nematodes of Cattle. Am. J. Vet. Res., 37 (10): 1207-1209, 1976.
- 95.- Crowley, J.W., Todd, A.C., Bliss, D.H., Kennedy, T.J.; Efficacy of Oxibendazoles Against Adult and Larval nematodes of Cattle. Am. J. Vet. Res., 37 (11): 1285-1286, 1976.
- 96.- Theodorides, V.J., Chong, J.: Oxibendazole - A New Effective Nematocide Against the Gastrointestinal Nematodes of Cattle. Proc. 3rd. Int Congr. Parasitol. 3: 1406-1407.
- 97.- Herlich H.: Efficacy of oxibendazole as an Anthelmintic in Cattle. - Proc. Helminthol. Soc. Wash., 42: 135-137, 1975.
- 98.- Crowley, J.W., Todd, A.C., Bliss, D.H., Kennedy, T.J.: Efficacy of Oxibendazole Against Adult and larval nematodes of Cattle. Am. J. Vet. Res., 37: 1285-1286, 1976.
- 99.- Williams, J.C., Sheattan, D., Fusilier, R.: Anthelmintic Activity of Oxibendazole Against Gastrointestinal Parasites of Cattle. of. Wash., 45 (1): 1978.

- 100.- Theodorides, V.J., Dicuollo, C.J.; Nawalinski, T., Miller, C.R., -
Murphy, J.R., Freeman, J.F., Killen, J.C., Rapp, W.R.:
Toxicologic and Teratologic studies of Oxibendazole in Ru-
minants and Laboratory Animals, Am. J. Vet. Res., 38 (6):
809-814, 1977.
- 101.- Kennedy, J., Todd, A.C.: Efficacy of Fenbendazole Against Gastroin-
testinal Parasites of Sheep. Am.J. Vet. Res. 36 (10): 1465-
1467. 1975.
- 102.- Kirsch, R.: The Efficacy of Fenbendazole on Experimental Nematodiasis
of Sheep and Swine. In Proceedings. 3rd. Internat. Cong.
Parasitol., 3: 1417, 1974.
- 103.- Todd, A.C., Bliss, D., Scholl, P., Crowley, J.W.: An Controlled Eva-
luation of Fenbendazole as a Bovine Anthelmintic. Am. J.
Vet. Res., 37: 439-441, 1976.
- 104.- Giroust, K.: The efficacy of Fenbendazole and Other Anthelmintics in
Ruminants. In Proceedings. 3rd. Internat. Cong. Parasitol.,
3: 1400, 1974.
- 105.- Duwel, D., Tiefenbach, B., Kirsch, R., Doenhofer, H.: Fenbendazole
for Treatment of Gastro-Intestinal Worms in Sheep. Der-
Praktische Tierarzt., 8: 425-427, 1974.
- 106.- Hovorka, J., Mitterpok, J., Spaldonova, R., Corba, J., Paunovsk, J.:
Experiments With Fenbendazole (HOE 88 IV) and Its Efficacy
on Various Nematodiasis. In Proceedings. 3rd. Internat. Cong.
Parasitol., 3: 1397, 1974.
- 107.- Kirsch, R.: The Efficacy of Fenbendazole on Experimental Nematodiasis
of Sheep and Swine. In Proceedings. 3rd. Internat. Cong.
Parasitol., 3: 1417, 1974.

- 108.- Ross, B.C.: The Effect of Fenbendazole on Experimental Nematode Infections in lambs. In Proceedings. 3rd. Int Congr. -- Parasitol., 3: 1416, 1974.
- 109.- Duwel, D.: The Efficacy of Fenbendazole in Experimental Nematodiasis of Cattle. In Proceedings. 3rd. Internat. Cong. Parasitol., 3: 1405-1406., 1974.
- 110.- Tiefenbach, B.: Fenbendazole. A new Anthelmintic for treatment of Gastrointestinal Nematodes of domestic Animals. Experiences in field trials. In Proceedings 3rd. Internat. Cong. Parasitol., 3: 1398-1399, 1974.
- 111.- Eslami, A.H., Anwār, M.: Anthelmintic Efficiency of Fenbendazole - on Ovine Gastrointestinal Nematodes. Vet. Rec., 99: 214-215, 1976.
- 112.- Hogarth, R.S., Kelly, J.D., Whitlock, H.V., Thompson, H.G., James, R.E., Mears, F.A.: The Anthelmintic Efficacy of Fenbendazole Against Thiabendazole-Resistant Strains of -- Haemonchus contortus and Trichostrongylus colubriformis in sheep. Res. Vet. Sci., 21: 232-237, 1976.
- 113.- Crowley, J.W., Foreyt, W.J., Bliss, D.H., Todd, A.C.: Further Controlled Evaluations of Fenbendazole as a Bovine Anthelmintic. Am. J. Vet. Res., 38 (5): 689-692, 1977.
- 114.- Thomas, R.J.: The Efficacy of in-feed Medication with Fenbendazole Against Gastrointestinal Nematodes of Sheep, with -- Particular Reference to Inhibited Larvae. Vet. Rec., 102: 394-397, 1978.
- 115.- Kalita, C.C., Gautam, O.P., Banerjee, D.P.: Fenbendazole Against Haemonchosis in sheep. Indian Vet. J., 55: 660-662., - 1978.

- 116.- Williams, J.C., Knox, J.W., Shechar, D.S., Fuselien, R.H.: Activity of Fenbendazole Against Inhibited Early Fourth Stage Larvae of Ostertagia ostertagi. Am. J. Vet. Res., 40 (8): 1087-1090, 1979.
- 117.- Duncan, J.L., Armour, J., Bairden, K., Jennings, F.W., Urquhart, G.M.: The Successful Removal of Inhibited Fourth-Stage Ostertagia ostertagi Larvae by Fenbendazole. Vet. Rec., 98: 342, 1976.
- 118.- Elliot, D.C.: The Effect of Fenbendazole in Removing inhibited - early fourth-stage Ostertagia ostertagi from yearling cattle. N.Z. Vet. J., 25: 145-147, 1977.
- 119.- Lancaster, M.B., Hong, C.: Action of Fenbendazole on Anested fourth-stage larvae of Ostertagia ostertagi Cattle. Vet. Rec., 101: 81-82, 1977.
- 120.- Cragg, T.M. Bell, R.R.: Evaluation of fenbendazole as an Anthelmintic for gastrointestinal nematodes of cattle. Am. J. Vet. Res., 39: 1037-1038.
- 121.- Malan, F.S.: The Efficacy of Fenbendazole at A Dosage Rate of 5 mg/kg Against Nematode Infestations in Cattle. H. S. Afr. Vet. Ass., 52 (1): 39-44, 1981.
- 122.- Benz, G.W.; Ernest, J.V.: Anthelmintic Activity of fenbendazole -- Against Gastrointestinal Nematodes in Calves. Am. J. Vet. Res., 39 (7): 1103-1105, 1978.
- 123.- Corba, J., Reicz, T., Krupicer, I., Pacenovsky, J., Breza, H.V.: Fenbendazole (Panacur) u Dobytku Invadovaného Gastrointestinalnymi a Plúcnymi nematodami (The Effectiveness of Fenbendazole (Panacur) in Cattle Invaded by Gastrointestinal and Pulmonary nematodes). Veterinarni Medicina (Praha) 22: 201-206.

- 124.- Todd, A.C., Bliss, D., Scholl, R., Crowley, J.A.W.Jr.: Controlled Evaluation of Fenbendazole as a Bovine Anthelmintic. *Am. J. Vet. Res.*, 37: 439-441. 1976.
- 125.- Wikerhauser, T., Zúekovic, M., Kurticic, V., Meici, A., Tabkonic, R.: Studies of the Efficacy of Fenbendazole Against Gastro-Intestinal Nematodes of Cattle. I. A. Preliminary Study and a Comparison with Thiabendazole. *Acta Parasitologica Yugoslavica*, 5: 79-81, 1974.
- 126.- Wikerhauser, T., Brglez, J., Kúteicic: Studies of the Efficacy of Fenbendazole against gastrointestinal nematodes of cattle II. Further Trials and A comparison with Tetramisoles. *Acta Parasitologica Yugoslavica*, 5: 83-85, 1974.
- 127.- Hass, D.K., Haloway, E.L., Brown, L.J.: Comparison of Ruminant Anthelmintics, Using Multiple Dose Administration. *Am. J. Vet. Res.*, 43 (3): 534-537, 1982.
- 128.- Marriner, S.E., Bogan, J.A.: Pharmacokinetics of Fenbendazole in Sheep. *Am J. Vet. Res.*, 42 (7): 1146-1148 1981.
- 129.- Loewe, H., Urbaniet, J.: Fenbendazole. A novel Benzimidazolcarbamate. In *Proceedings. 3er. Internat. Parasitol.*, 3: 1396. -- 1974.
- 130.- Wilkins, C.A.: The Toxicity and Teratogenicity of Panacur (Fenbendazole), In *Proceedings 3rd Internal. Cong. Parasitol.*, 3: 1399, 1974.
- 131.- Theodorides, V.J., Gyurik, R.J. Kingsbury, W.D., Parish, R.C.: Anthelmintic Activity of Albendazole Against Liver Flukes, Tapeworms, Lung and Gastrointestinal Roundworms. *Experientia.*, 32 (6): 702-703. 1976.

- 132.- Theodorides, V.J., Nawalinski, T., Murphy, J., Freeman, J.: Efficacy of Albendazole Against Gastrointestinal Nematodes of Cattle. *Am. J. Vet. Res.*, 37 (12): 1517-1518, -- 1976.
- 133.- Herlich, H.: Anthelmintic Efficacy of Albendazole in Cattle Comparison of Critical and Controlled Tests. *Am. J. Vet. Res.*, 38: 1247-1248, 1977.
- 134.- Kates, K.C., Colglazier, M.L., Enzie, F.D.: Experimental Development of a Cambendazole-Resistant Strain of Haemonchus contortus in Sheep. *J. Parasitol.*, 59 (1): 169-174, 1973.
- 135.- Benz, W., Ernst, J.V.: Anthelmintic Activity of Albendazole Against Gastrointestinal Nematodes in Calves. *Am. J. Vet. Res.*, 38: 1425-1426, 1977.
- 136.- Williams, J.C., Knox, J.W., Sheeman, D., Fuselier, R.H.: Efficacy of Albendazol Against Inhibited Early Fourth Stage - Larvae of Ostertagia ostertagi. *Vet. Rec.*, 101: 484-486, 1977.
- 137.- Downey, N.E.: Action of Albendazole on Gastrointestinal Nematodes in Naturally Infected Calves. *Vet. Rec.*, 103: 427-428, 1978.
- 138.- Ross, D.B., Eichler, D.A., Cameron, D.: The Effect of Albendazole on Nematode Parasites in Experimentally Infected Lambs. *Vet. Rec.*, 102: 556-557, 1978.
- 139.- Wescott, R.B., Farrell, C.J., Gallina, A.M., Foreyt, W.J.: Efficacy of Albendazole For treatment of Naturally Acquired Nematode Infections in Washington cattle. *Am. J. Vet. Res.*, 40 (3): 369-371, 1979.

- 140.- Rodríguez, A; Vázquez, V.; Méndez, J.J.; Escutia; J.S.: Efectividad de cuatro antihelmínticos contra formas adultas de nematodos Gastroentéricos en Ovinos Tabasco o Pelibuey Medicina Veterinaria. Memorias de la XV Reunión Anual de Investigaciones Pecuarias Ed. Inca Rural. SARH. pág. 523-526. 1981.
- 141.- Barrios, Z., Quiroz, H., Lagunes, J., Robles, C.: Identificación de Géneros de larvas Infectantes de Nematodos Gastrointestinales de Ovinos Tabasco o Pelibuey en clima A (F) C. Resúmenes de la X Reunión Anual de I.N.I.P. Méx., D.F., 1973.
- 142.- Vázquez, P.V., Valencia, Z., Herrera, R.D.: Incidencia y Abundancia de los Géneros de Nematodos Gastroentéricos y de las especies del Género *Eimeria* de ovinos de Yucatán. Resúmenes de la Reunión Anual de Investigaciones en Medicina Veterinaria Instituto Nacional de Investigaciones Pecuarias SARH y ENEPC. UNAM. Méx. D.F. 1978.
- 143.- Escutia, S.I.; Herrera, R.D.; Ríos, R.R.: Determinación del incremento de huevos de nematodos gastroentéricos en ovejas post-parto en trópico Mexicano. Resúmenes VIII Congreso Latinoamericano. de Zoología. Universidad de los Andes Merida Venezuela., 104., 1980.
- 144.- Williams, J.C., Sheehan, D., Fuselier, R.H.: Effect of Albendazole on Gastrointestinal Parasites of Cattle. Am.J. Vet. Res., 38 (12): 2037-2038, 1977.
- 145.- Theodorides, V.J.; Nawalinsky; Chang J.: Efficacy of Albendazole Against *Haemonchus*, *Nematodirus* *Dictyocaulus* and *Mo-niezia* of sheep. Am. J. Vet. Res., 37: 1515., 1980.

- 146.- Marriner, S.E., Bogan, J. A.: Pharmacokinetics of Albendazole in -
Sheep. Am. J. Vet. Res., 41 (7): 1126-1129, 1980.
- 147.- Downey, N.E.: Evaluation of Oxfendazole against natural infections
of gastrointestinal nematodes and Lung-worms in calves
Vet. Rec., 99: 267-270, 1976.
- 148.- Baker, N.F., Fisk, R.A., Miller, J.E.: Anthelmintic Efficacy of -
Oxfendazole in Calves. Am. J. Vet. Res. 39 (8): 1258-
1261, 1978.
- 149.- Kistner, T.P., Wyse, D.: Efficacy of Oxfendazole against an ovine
isolate of benzimidazole resistant Haemonchus contortus
Australian Veterinary Journal., 54: 469-470, 1978.
- 150.- Kistner, T.P., Wyse, D., Schiltz, R.A., Averikin, E., Cary, A.: A
Dose Titration Study With Oxfendazole Against Naturally
Acquired Helminths in sheep. Vet. Parasitol., 5: 195-
204, 1979.
- 151.- Todd, C.S., Mansfield, M.E.: Evaluation of Four Forms of Oxfendazole
Against Nematodes of Cattle. Am. J. Vet. Res., 40 (3):
423-424, 1979.
- 152.- Borgsteede, F.H.M.: A field Trial with a new anthelmintic, Oxfenda-
zole in Naturally infected calves, Tijdschrift Voor -
Diergeneeskunde., 102: 801-804, 1977.
- 153.- Weebb, R.F., McCully, C.H. The Efficiency of Oxfendazole Against -
four field Populations of Benzimidazole Resistant ---
Haemonchus contortus. Australian Veterinary Journal,
55: 249-250, 1979.
- 154.- Níec, R., Lukovich, R., Bonazzi, Eddi., C., Nuñez J.L., Muñoz, M.E.,
Molledo, H. L.: Ovicidal Action of Oxfendazole on Sheep
Nematodes. Vet. Rec. 107: 248-249. 1980.

- 155.- Yazwinski, T.A., Brown, A.H., Grunway, T., Tilley, W., Featherstone, H.: Efficacy of Oxfendazole in Reducing Bovine Helminthiasis in Field Trials. *Vet. Med. / Small Anim. Clin.*, 235-240, 1981.
- 156.- Kingsbury, P.A., Rowlandst.: Persistence of Anthelmintic Activity -- After Administration of Oxfendazole and Levamisole Hydrochloride to Lambs. *Vet. Rec.* 109: 104, 1981.
- 157.- Pritchard, R.K., Hennessy, D.R., Steel, J.W.: Prolonged Administration: A New Concept for Increasing The Spectrum and Effectiveness of Anthelmintics. *Vet. Parasitol.*, 4: 304-315., 1978.
- 158.- Vázquez, P.V; Romero P.R; Campos R.: Valoración de 8 anthelminticos comerciales contra nematodos gastroentéricos de bovinos. Resúmenes de la Reunión Anual del Instituto Nacional de Investigaciones Pecuarias.
- 159.- Laboratorios SINTEX,
División Agropecuarias.
- 160.- Borgsteede, F.H.M.; Reid, J.F.S.: Oxfendazole Efficacy in calves: A comparison of oral and intraruminal routes of administration. *The Veterinary Quarterly*; 4 (3): 139-141, 1982.
- 161.- Pritchard, R.K., Hennessy, D.R.: Effect of Oesophageal Groove Closure on the Pharmacokinetic Behaviour and Efficacy of Oxfendazole in Sheep. *Res. Vet. Sci.*, 30: 22, 1981.
- 162.- Mc. Ewan , A.D., Oakley, G.A.: Anthelmintics and Closure of The Oesophageal Groove in Cattle. *Vet. Rec.*, 102: 314, - 1978.

- 163.- Kelly, J.D., Hall, C.A., Whitlock, H.V., Thompson, H.G., Campbell, N.J., Martin, I.C.A.: The Effect of Route of Administration on the Anthelmintics in Sheep Infected with Strains of Haemonchus contortus and Trichostrongylus colubriformis Resistant or susceptible to Thiabendazole. Res. Vet. Sci. 22: 161, 1977.
- 164.- Le Jambre, L.F.: Egg Hatch as in vitro Assay of Thiabendazole Resistance in nematodes. Vet. Parasitol 2: 385-391, 1976.
- 165.- Drudge, J.H., Leland, S.E., Wyant, Z.N.: Strain variation in the response of sheep nematodes to the action of Phenothiazine I. Studies of Mixed infection in Experimental -- Animals. Am. J. Vet. Res., 18: 133, 1957.
- 166.- Drudge, J.H., Szanta, J., Wyant, Z.N., Elam, G.: Field Studies on Parasite Control in Sheep: Comparison of Thiabendazole, Ruelene and Phenothiazine. Am.J. Vet. Res., 25 (108): 1512-1518, 1964.
- 167.- Smeal, M.G., Gough, P.H., Jockson, A.R., Hotson, I.K.: The Occurrence of Strains of Haemonchus contortus Resistant to - Thiabendazole. Aust. Vet. J., 44: 108, 1968.
- 168.- Le Jambre, L.F., Martin, P.J., Webb, R.F.: Thiabendazole Resistance in Field Populations of Haemonchus contortus Aus. Vet. J. 55: 163-166, 1979.
- 169.- Van Wyk, J.A., Gerber H.M.: Benzimidazole-Resistant Haemonchus contortus. The effect of Cryopreservation on the Resistance of Successive Generations. J. Vet. Res., 47: 143-146, 1980.

- 170.- Martin, P.J., Le Jambre, L.F., Claxton, J.H.: The Impact of Refugia on the Development of thiabendazole Resistance in - Haemonchus contortus. Int. J. Parasitol., 11: 35-41, 1981.
- 171.- Le Jambre, L.F., Martin, P.J., Jarrett, R.G.: Comparison of Changes in Resistance of Haemonchus contortus Eggs Following Withdrawal of thiabendazole Selection. Res. Vet. Sci., 32: 39-43, 1982.
- 172.- Knight, R.A., Morrison, E.G. and McGuire, J.A. Anthelmintic Activity of thiabendazole en fud Compared with Phenothiazine Orally in Mississippi Lambs. J. Am. Vet. Med. Ass. 151: 1438-1442, 1967.
- 173.- Santos, V.T., Franco, E.B.O.: A Parecimientto de Haemonchus resistente A O Radical Benzimidazole EM Uruguaiiana. Proc. Primer Congreso Latino - Americano de Parasitol. -- (Santiago, Chile): 105, 1967.
- 174.- Partosoedjono, S., Druge, J.H., Lyons, E.T., Knapp, F.W.: Evaluation of Naphthalophos Against Oestrus ovis and a thiabendazole-Tolerant Strain of Haemonchus contortus in Lambs. Am. J. Vet. Res., 30: 81-83, 1969.
- 175.- Hotson, I.K., Campbell, N.J. and Smeal, M.G.: Anthelmintic Resistance in Trichostrongylus colubriformis. Aust. Vet. 46: 356-360, 1970.
- 176.- Theodorides, V.J., Scott, G.C., Laderman, M.: Strains of Haemonchus contortus Resistant Against Benzimidazole Anthelmintics. Am. J. Vet. Res., 31 (5): 859-863, 1970.

- 177.- Colglazier, M.L., Enzie, F.D., Lehmann, R.P.: Activity of Cambendazole and Morantel Tartrate Against Two species of *Trichostrongylus* and two Thiabendazole-Resistant -- Isolates of *Haemonchus contortus*. Proc. Helm. Soc. Wash., 39: 28-32, 1972.
- 178.- Le Jambre, L.F., Royal, N. M: Genetics of Vulvar Morph Types in *Haemonchus contortus*: *Haemonchus contortus* from the Northern Tablelands of New South Wales. Int. J. Parasitol., 7: 481-487, 1977.
- 179.- Hall, C.A., Campbell, N.J., Richardson, N.J.: Levels of Benzimidazole Resistance in *Haemonchus contortus* and *Trichostrongylus colubriformis* Recorded From and Egg Hatch - Test Procedure. Res. Vet. Sci., 25: 360-363. 1978.
- 180.- Le Jambre, L.F., Southcott, W.H., Dash, K.M.: Development of -- Simultaneous Resistance in *Ostertagia circumcincta* to Thiabendazole, Morantel Tartrate and Levamisole. Int. J. Parasitol., 8: 443-447, 1978.
- 181.- Kelly, J.D., Whitlock, H.V.; Thompson, H.G., Hall, C.A., Martin, I.C.A., Le Jambre, L.T.: Physiological Characteristics of Free-living and Parasitic Stages of Strains of -- *Haemonchus contortus*, Susceptible or resistant to Benzimidazole Anthelmintics. Res. Vet. Sci., 25: 376-385, 1978.
- 182.- Arandel, J.H.: Recent Advances in Anthelmintics. Aust. Vet. J. 43: 592, 1967.
- 183.- Coles, G.C., Simpkin, K.G.: Resistance of nematode Eggs to the -- Ovicidal Activity of Benzimidazoles. Res. Vet. Sci. 22: 386, 1977.

- 184.- Kelly, J.A., Hall, C.A.: Resistance of Animal Helminths To --- Anthelmintics. Adv. Pharmacol Chemother, 16: 89-128, 1979.
- 185.- Monkhouse, D.C.: Animal Health Products Design and Evaluation. - American Pharmaceutical Association. Academy of Pharmaceutical Sciences. Pág. 32-63.
- 186.- Mc. Manus, D., Tocco, W.: Gastrointestinal Absorption and Secretion of Thiabendazole in Ruminants. Am. J. Vet. Res., 27 - (119): 849-854, 1966.
- 187.- Olsen, W.O.: Parasitología Animal Vol. II Edít. Biblioteca Veterinaria A.E.D.O.S. Barcelona, España, 1977.