



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

228
69

FACULTAD DE CIENCIAS

DETERMINACION DEL POSIBLE SINERGISMO
Y/O POTENCIACION DE LA EFICACIA
ANTIHELMINTICA DE 2 FASCIOLICIDAS
CONTRA DIVERSOS ESTADOS EVOLU-
TIVOS DE Fasciola hepatica en borregos.

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
B I O L O G O
P R E S E N T A :
LEONOR FRANCO HERRERA

Asesor: MVZ: DMV, phD. Froylan Ibarra Velarde

México, D. F.,

1986



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.

I N D I C E

PAGS.

RESUMEN

| | |
|---|----|
| INTRODUCCION | 1 |
| a).- Importancia Económica | 1 |
| b).- Taxonomía y Morfología | 2 |
| c).- Ciclo evolutivo | 3 |
| d).- Antecedentes Quimioterapéuticos..... | 4 |
| | |
| OBJETIVO | 14 |
| MATERIAL Y METODOS..... | 16 |
| RESULTADOS..... | 18 |
| DISCUSION..... | 23 |
| CONCLUSIONES..... | 27 |
| SUGERENCIAS..... | 27 |
| LITERATURA CITADA..... | 28 |

R E S U M E N

El presente estudio pretendió determinar la eficacia de la administración simultánea de 2 fasciolicidas, los cuales - tienen diferente modo de acción contra los diferentes estados evolutivos de Fasciola Hepática en ovinos.

Se infectaron 20 borregos cada uno con 300 metacercarias divididas estas en 5 infecciones realizadas a intervalos de - 3 semanas cada dosis. Cuando los animales tenían fasciolas en tre 1 y 13 semanas de edad, se dividieron en 4 grupos de 5 -- animales cada uno.

Los fasciolicidas empleados fueron: Bilevon (1), Cori--- ban (2), y Bilevon más coriban (3); todos ellos administrados oralmente a la mitad de la dosis recomendada por el fabricante. El cuarto grupo (4) se utilizó como control sin tratamien- to.

La evaluación se hizo en base al porcentaje de reducción de fasciolas colectados en los hígados de los grupos experi-- mentales confrontado con el número de fasciolas encontrados - en los hígados del grupo control.

Los resultados indicaron que la eficacia de Bilevón fue del 38%; de Coriban el 20%; y de la administración combinada de Bilevón más coriban fué de 62%.

Análisis de varios pesajes de los borregos, realizados - antes y después del tratamiento con fasciolicida, indicaron que no hubo diferencia significativa entre el peso de los --- grupos experimentales y el peso de los animales del grupo con- trol.

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

La fasciolosis es una enfermedad parasitaria debida a la presencia y acción del trématodo Fasciola hepática en el parénquima y conductos biliares de los ovinos, bovinos, caprinos, cerdos, equinos, conejos, venados y también el hombre. Generalmente es un proceso crónico que causa trastornos digestivos y de la nutrición.

El parásito prevalece en áreas donde las condiciones son favorables para el desarrollo de los caracoles acuáticos --- (agua dulce) que son los hospederos intermediarios de este -- tremátodo (Quiróz, 1972).

La fasciolosis también conocida como distomatosis hepato biliar, es de amplia distribución geográfica ya que se encuentra en casi la totalidad del mundo. En México la encontramos en el Litoral del Golfo y del Pacífico, en los Valles del Altiplano, así como en las Llanuras del Norte, con mayor o menor incidencia, que dependen de los factores ecológicos que van a intervenir en su ciclo evolutivo (Quiróz, 1973).

A).- IMPORTANCIA ECONOMICA.

Las pérdidas económicas que provoca Fasciola hepática -- en muchas partes del mundo generalmente se clasifican en dos grandes grupos: Las pérdidas directas y las indirectas. Las primeras se relacionan con la muerte de los animales a consecuencia de la migración de las fases juveniles del parásito a través del parénquima hepático lo que ocasiona infecciones en gran escala, este tipo de pérdidas son comunes en ovinos. Las pérdidas indirectas se derivan de la acción menos severa del parásito adulto alojado en los conductos biliares presentando la forma crónica de la enfermedad, este tipo de pérdida oca--

siona daños significativos a la industria pecuaria, ya que -- aunque son más frecuentes, son menos notorias y no se les da realmente la importancia que tienen. Entre este tipo de pérdi das se mencionan algunas como las de: Decomiso parcial o total de hígados, Escamilla (1973), González(1969). Baja producción y mala calidad de la leche, Black (1972), Quiroz (1974). Ba-- jas tasas de crecimiento y deficiente conversión alimenticia entre otros, Hawkins (1978), Sinclair (1962).

Estudios realizados en México en relación a la importan- cia económica de esta parasitosis nos muestran que sólo existe un limitado número de datos. Sin embargo, se sabe de ante- mano que las pérdidas reales causadas por esta parasitosis -- son cuantiosas y muy difíciles de poder estimar. De la Rosa - (1975), García (1975), Hernández (1976), Ponce (1981), Váz--- ques (1980).

B).- TAXONOMIA Y MORFOLOGIA.

| | |
|----------|---------------------------|
| Phylum: | Platelmintes. |
| Clase: | Tremátoda. |
| Orden: | Digenea. |
| Familia: | Fasciolidae . |
| Género: | Fasciola. |
| Especie: | <u>Fasciola hepatica.</u> |

Fasciola hepatica es un helmineto hermafrodita cuyo cuerpo es aplanado dorsoventralmente, es de color rojo oscuro a café pardusco y su forma asemeja a la de una hoja. En el extremo anterior presenta un cuello cónico que después se ensancha abruptamente y forma lo que en ocasiones se denomina "Hombros", adelgazándose de nuevo hacia la parte posterior para terminar casi en punta. Posee 2 ventosas, una oral en el inicio de la prominencia cónica y la otra ventral que se encuentra un poco por detrás, en la parte media del parásito; la epidermis esta provista de pequeñas y agudas espinas córneas en toda su superficie. Cuando este parásito está totalmente desarrollado puede medir 30mm de largo por 13mm en su parte más ancha (Lapage, 1971; Taylor, 1965).

C).- CICLO EVOLUTIVO.

Los huevecillos del parásito salen del huésped con las heces y en presencia de un medio acuático, en condiciones favorables de temperatura (26°C) eclosionan en aproximadamente 9 días dando origen a una larva denominada "Miracidio", la cual sólo puede vivir 24 horas nadando libremente en el agua.

Posteriormente para que el ciclo evolutivo continúe, es necesaria la participación del huésped intermediario que es un caracol de los géneros: Lymnaea, Fossaria, Galva y Pseudosuccinea (Quiróz, 1970). Penetra el miracidio en el caracol, a través de la pared corporal con ayuda del cono cefálico, formándose el "Esporocisto"; las células germinales del esporocisto dan lugar a cierto número de masas embrionarias cada una de las cuales se convierte en otra etapa larvaria llamada "Redia" y en las glándulas intestinales de dicho molusco, tiene lugar la formación de masas germinativas llamadas "Cercarias", las cuales al cabo de 6 a 8 semanas abandonan el caracol por el aparato respiratorio (Nemeseri y Holló, 1965).

Los cercarias liberadas muestran ya la estructura del -- tremátodo adulto (la cantidad de cercarias originadas de un -- solo miracidio puede llegar a ser de 600). En un momento de-- terminado estas cercarias abandonan el huésped, y nada libre-- mente, la cuál al tener contacto con el huésped (vertebrado) penetra por vía oral y se enquistada. A esta etapa enquistada se le conoce como Metacercaria.

La infección del huésped definitivo se lleva a cabo por la ingestión de metacercarias junto con los alimentos, se disuelve la membrana quística externa y queda libre el joven -- tremátodo, que atraviesa la pared del intestino entre 2 y 28 hrs., alcanzando la cavidad peritoneal. Penetrá luego en el -- hígado, perforando la cápsula de Glisson y a los 4 ó 6 días -- llega al tejido hepático por el que vaga de 6 a 8 semanas, pa -- ra finalmente asentarse en un ducto biliar, se transforma en adulto e inicia su producción de huevos.

La vida del parásito en los conductos biliares es de más o menos un año en bovinos y hasta de 11 años en ovinos (Qui--roz 1970). (Fig. I).

C).- ANTECEDENTES QUIMIOTERAPEUTICOS.

Estudios previos realizados en el tratamiento de la fasciolosis hepática datan desde Perroncito (1913), quien indica que en el año de 1881 se descubre el extracto de Helecho macho Aspidium-filis-mas, para tratar esta parasitosis. Sin embargo, esos extractos mostraron una alta toxicidad iniciándose la -- búsqueda de nuevos productos fasciolicidas efectivos pero -- menos tóxicos. Considerando que la forma más fácil y directa de atacar al parásito era cuando éste se encontraba dentro -- del huésped, se desarrolló un considerable número de compues-- tos que mostraron tener efecto fasciolicida entre los cuales se citan:

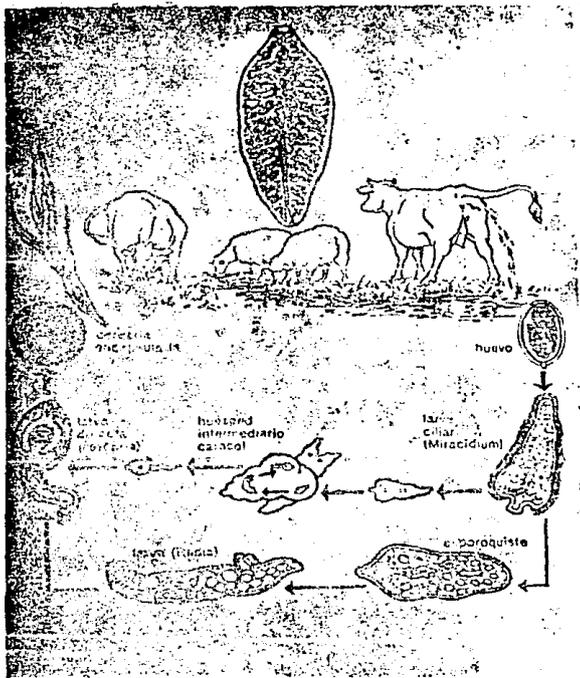


FIG. 1 CICLO BIOLÓGICO DE LA PALOMILLA
 DEL HIGADO
Fasciola hepatica

Tetracloruro de Carbono.- Fue introducido por Hall (1921) como fasciolicida. Este compuesto se ha trabajado tanto por vía oral como por vía subcutánea, intraruminal, intramuscular e intraperitoneal, siendo más efectivo por vías parenteral (Butozan, 1962; Boray, 1968; y Burrows, 1973).

El tetracloruro de carbono se puede administrar tanto a ovinos como a bovinos, pero como en estos últimos produce lesiones hepáticas importantes, no se recomienda su uso (Alves, 1962).

Este producto se utilizó entre los años 1920 y 1960, en varios lugares del mundo, especialmente en el este de Europa (Alves, 1962; Butozan, 1962; Erchow, 1962; Polak, 1962; Elzat et al, 1963; Setchell, 1963 y 1964).

Hexacloroetano.- Según informes de Noller et al (1928), fué probado por primera vez contra Fasciola hepatica en Alemania por Sprehn. Después de numerosas investigaciones que se hicieron con esta droga tanto en ovinos como en bovinos se encontró que en algunos casos era más tóxico que el tetracloruro de carbono (Hilz, et al, 1928; Erchow, 1962 y Lammler, 1968).

Freon 112.- Es un hidrocarburo halogenado que, administrado a borregos por vía oral en concentraciones de 0.3 a 0.5 mg/kg de peso, produce buenos resultados (Demidov, 1955). Posteriormente el mismo autor lo administró por vía intraruminal a dosis de 0.3 y 0.4 mg/kg encontrando una reducción de gusanos de 7.6 y 86.0%, respectivamente (Demidov, 1959). Gnedina et al, (1958), lo trabajaron, también por vía intraruminal, pero en dosis de 200mg/kg obteniendo 66.7% de reducción en el número de fasciolas.

Boray y Pearson (1960), lo administraron a grupos de 6 borregos en dosis de 100, 150, 200, 300 y 500 ml/lb. y en to-

dos los casos encontraron necrosadas las fasciolas total o --
parcialmente a las 24, 48 y 72 horas. Su baja efectividad ha-
cia las formas inmaduras, su alto costo y algunos problemas -
fisicoquímicos, hacen que este producto sea poco utilizado --
(Boray y Pearson 1960, Lammler, 1968).

Hexaclorofeno.- Hirschler (1957) encontró que el hexaclo-
rofeno por vía subcutánea es efectivo contra Fasciola hepatica
en borregos. Dorsman (1958) lo probó en bovinos, tanto por --
vía subcutánea como por vía oral, confirmando los hallazgos -
de Hirschler.

Hexol.- Es el producto más activo contra Fasciolas entre
los derivados clorados del xilol. Trabajos de Lammler en ----
(1958 y 1960), llevados a cabo en ratas, conejos, ovinos y --
bovinos prescriben las siguientes dosis mínimas efectivas --
cuando se administra por vía oral: 50, 125, 113, 150, y 450
mg/kg respectivamente.

Hilomid.- Es una mezcla en partes iguales de 3, 4, 5 ---
tribromosalicilanilida y 4',5-dibromosalicilanilida. Boray,
et al. (1965) lo probaron en borregos infectados artificial--
mente con dosis de 30 y 60 mg/kg y encontraron efecto contra
fasciolas de 12 y 6 semanas respectivamente. Es sumamente tó-
xico administrado a altas concentraciones (120-150 mg/kg. oca-
siona la muerte).

Nitroxinil.- Su efecto fasciolicida se dió a conocer por
primera vez con (Davis, et al., 1966) lo administraron por vía
subcutánea en dosis de 10 mg/kg., con la que tiene el 100% de
efectividad contra las formas de 12 semanas o más, pero es ne-
cesario aumentarla a 40 mg/kg., para encontrar la misma efec-
tividad contra las formas de 4 semanas (Berger, 1971; Burrows
1973). No presentado efectos colaterales.

Oxyclozanida.- Su eficacia contra Fasciola hepatica en rumiantes fué determinada por Broome y Jones (1966). Estos autores administraron dosis de 10 a 60 mg/kg., a bovinos encontrando que no se producen efectos tóxicos ni colaterales.

Disofenol.- Boray, et al., (1967) lo probaron contra Fasciola hepatica en borregos infectados artificialmente en dosis de 25 a 50 mg/kg., por vía subcutánea, encontrando con la dosis más alta casi el 100% de efectividad para todas las fasciolas desde las 4 semanas de edad. Sin embargo, otros autores detectaron problemas tóxicos graves por lo que su uso no es recomendable (Kobulej, 1976 y Udvarhelyi, 1976).

Sitronol.- Fue probado por primera vez por Ueno, et al., (1967) contra Fasciola hepatica en borregos y conejos. Encontraron que una dosis de 55 mg/kg., produce buen efecto en ovinos y que sólo se presentan efectos tóxicos con más de 100 mg/kg. (Ueno, et al., 1968)

Emetina.- Es un alcaloide que se extrae de la ipecacuana (Cephalis ipecacanuha). En concentración al 1.5%, tiene efecto sobre Fasciola hepatica. Desafortunadamente es un producto que produce contracciones intestinales muy fuertes, así como vómito y diarrea. En ovinos se ha usado parantersalmente a razón de 3 mg/kg., sola o combinada con tetracloruro de carbono encontrando una reducción total de fasciolas de 4 semanas de edad (Cawdery, 1967 y Sinclair, 1976).

Rafoxanide.- Tiene alto efecto contra Fasciola hepatica a dosis de 5 - 7.5 mg/kg., su efectividad es de 100% contra fasciolas adultas y a dosis de 12.5 mg/kg., contra las de 6 semanas (Mrozik, et al., 1969; 1977) para la práctica terapéutica se recomiendan 7.5 mg/kg.

Diferentes tipos de acción de Rafoxanide:

a).- Acción de Rafoxanide (3,5-diiodo-3'-cloro-4-(p-cloro-fenoxi) salicilanilida) en la distomatosis bovina causada -- por Fasciola hepatica (Arru, y Deiana, 1971).

b).- Actividad antihelmíntica de rafoxanide en infecciones experimentales con Fasciola hepatica en borregos. (Restani y Brancaccio 1972)

c).- Efecto antihelmíntico de Rafoxanide contra estadios inmaduros de Fasciola hepatica en borregos (presidente, et al. 1972).

Este producto se ha utilizado también en combinación con otros por ejemplo:

Rafoxanide y Ranizole. Como nuevas preparaciones contra Fasciolasis en borregos (Grzywinski, et al., 1974)

Glixanida.- Es un producto efectivo contra las formas - adultas de Fasciola hepática en ovinos a dosis de 20-25 mg/kg y contra las de 6 semanas con 40 mg/kg (Burrows, 1973). Boray y Happich (1968) lo probaron a diferentes dosis y también encontraron alta efectividad contra fasciolas de diferentes edades.

Closantel.- Es un compuesto antiparásitario salicilanilido descubierto en Bélgica y patentado por Janssen y Sipido (1977). Se ha encontrado que tiene sorprendente actividad como antihelmíntico y ectoparásiticida en distintas especies -- animales (Chaia, et al., 1981; Hall, et al., 1981; Guerrero, et al., 1982; Guerrero, et al., 1983)

Algunos otros compuestos que han sido probados como fasciolocidas, son compuestos de Antimonio (Mansour, 1951); Fenotiazina (Osborne, 1962); Atebrina (Butozan, 1962); Bromofe-

notos (Guilhon, 1962; Reinders, 1969; Graber, et al., 1971);
Diphin (Reuss y Brozeit, 1968).

Algunos de estos compuestos tienen menor efectividad o mayor toxicidad que los fasciolicidas actuales por lo que su uso ha sido muy limitado.

La investigación experimental quimioterapéutica en el campo de la fasciolosis ha progresado considerablemente en los últimos años con la eficacia de nuevos compuestos contra Fasciola hepatica ya que se han descubierto una gran variedad de compuestos con diferente estructura química.

El valor quimioterapéutico de una sustancia, no obstante, es determinada no sólo por sus efectos terapéuticos, sino también por su toxicidad.

El progreso considerable que se ha hecho en la quimioterapia de la distomatosis, es muy importante para la economía nacional; una valoración satisfactoria de la importancia de la terapia de un nuevo compuesto es posible sólo después de diversas pruebas muy largas así como exámenes toxicológicos en los propios animales (Lammler, 1968).

Además de la variada gama de fasciolicidas anteriormente mencionados, se han distinguido dos productos que por sus notables características se encuentran altamente cotizados a nivel internacional. Ellos son el Coriban, producido por los laboratorios Wellcome y el Bilevón producido por los laboratorios Bayer.

Coriban es un fasciolocida cuyo principio activo es el diamfenetide. Este compuesto pertenece a la familia de los éteres de acetamidafenol, y ha mostrado efecto fasciolicida en estadios juveniles de Fasciola gigantica y sobre estadios juveniles de Fasciola hepatica en conejos, encontrándose una

marcada actividad contra fasciolas en sus primeros estadios - de desarrollo en contraste con los fascioblicidas comunes cuya acción es mayor sobre las formas adultas del parásito. (Dickerson, et al., 1971)

Kingsbury y Rowlands (1972), así como Armour y Corba (1972) lo probaron en borregos encontrándose más del 90% de - efectividad con 100mg/kg. para fasciolas hasta de 6 semanas - sin encontrar efectos tóxicos, y aumentando la dosis a 120-160 mg/kg., se llega a un 94% de efectividad contra fasciolas adultas (Rowlands, 1974). Debido a que es un producto conocido, - que tiene más efecto sobre las formas inmaduras que sobre las adultas se recomienda a dosis de 80-120 mg/kg., para el tratamiento de la fasciolosis aguda y subaguda de los ovinos (Reid et al., 1973)

Coles (1975) trabajó con este producto en ratas, conejos y borregos, encontrando efecto tóxico solamente en los últimos debido probablemente al diferente metabolismo entre estas especies y a que la actividad antihelmíntica del producto no se debe al producto como tal sino a un metabolito deacilado - (Harfenist, 1973).

Kingsbury (1971) utilizó diamfenetido (Coriban) a una -- concentración oral de 100 mg/kg., de peso en borregos que --- contenían fasciolas desde 6 semanas de edad. Sus resultados mostraron un 100% de efectividad contra todos los estadios de vida del parásito sin manifestar efectos tóxicos en los animales.

Heno y Morales (1973) administraron diamfenetide oralmente en borregos que contenían fasciolas en diversos estadios - de crecimiento. La concentración de droga dosificada fue de - 84.9 a 115.6 mg/kg., de peso corporal, mostrando el compuesto una eficacia alrededor del 100% contra los estadios maduros - del tremátodo. El mismo autor menciona que el espectro de ---

eficacia de Coriban (diamfenetide) está opuesto al de Bilevon. Este último compuesto muestra una baja en la eficacia contra fasciolas inmaduras con menos de 4 a 5 semanas de edad, pero tiene gran actividad contra fasciolas adultas en dosis proporcionales orales de 3.2 a 4.3 mg/kg. Asimismo, no se han observado efectos tóxicos en animales medicados con uno u otro compuesto.

Burrows, (1973) menciona que diamfenetide es una droga miscelánea que remueve por encima del 95% de fasciolas desde los 3 días hasta las 6 semanas de edad con dosis de 80-100 mg/kg. y dosis de 80-120 mg/kg. eliminan del 85-95% las demás fasciolas (maduras). Es completamente efectivo contra los estados más jóvenes por lo que se le considera que tiene gran futuro para el control de la fasciolosis aguda.

Dickerson, et al., (1971) señala que el diamfenetide tiene una singular característica y es, de que este compuesto -- tiene una marcada actividad contra Fasciola Hepática en tempranos estados de desarrollo, en contraste a los fasciolicidas usados comunmente, que tienen poca acción en fasciolas de menos de 6 semanas de edad. Una dosis oral de 80-100 mg/kg. es 95-100% efectivo contra Fasciola hepatica de 3 días a 6 semanas de edad. Contra las fasciolas adultas maduras se recomiendan dosis de 80-120 mg/kg y es típicamente de 85-95% de efectivo.

Corroborando lo anterior con resultados similares se citan los siguientes autores: Vassilios, (1962); Kingsbury y Rowlands, (1971); Annen y Boray, (1973); Rowlands (1973) y (1974); Pavlov (1975); Over y Gaassenbeek (1978); Rew, et al., (1978); Oleinik (1977); Stefan, et al., (1979); Rew, et al., (1980); Chowaniec, et al., (1982); Rew, et al., (1983). (Fig.2)

Bilevon (Meniclofolan)

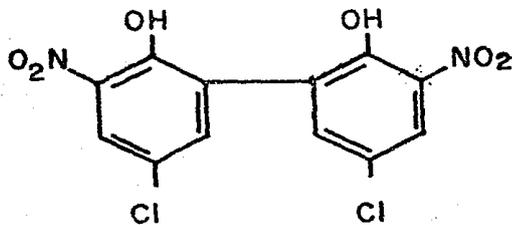


FIG. 3

El bivevón pertenece al grupo de los fenilos, este producto fué desarrollado por los laboratorios Bayer y también es conocido como Meniclofolan y presenta una considerable acción fasciolicida contra los estados adultos del parásito.

(Knapp, et al., (1965) administraron bivevón a dosis orales de 3-6 mg/kg. removiendolo con ello del 93 al 100% de los parásitos. Experimentalmente este compuesto denominado Bayer 9015-A fue probado por Lee, et al., (1966) para determinar su eficiencia contra los estados inmaduros de Fasciola hepática a dosis de 20 mg/kg. su efectividad demostrada fué entre 40-75%. Cuando este producto fué probado a una concentración de 5 mg/kg. de peso contra Fasciola hepática adulta los autores citan que la eficacia fue de un 100%.

Resultados similares evaluando la eficacia antihelmíntica de este producto han sido obtenidos por diversos autores: Ismailov (1975); Andrews y Dorn (1977); Aziz (1980). (Fig.3).

O B J E T I V O

Evaluar el efecto quimioterapéutico de 2 productos fasciolicidas que se administraron simultáneamente a borregos infectados artificialmente con metacercarias de Fasciola hepática, Para determinar si la administración combinada de 2 fasciolicidas químicamente diferentes contribuye a incrementar la eficacia de la terapia antihelmíntica contra esta importante parasitosis.

Diamfenetide (Coriban)

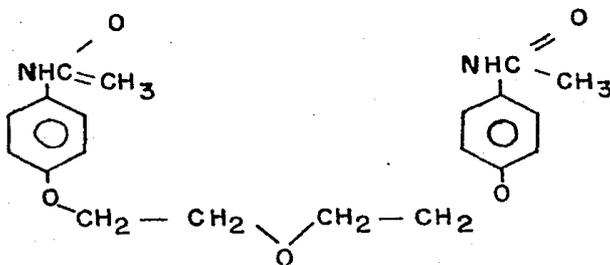


FIG. 2

M A T E R I A L Y M E T O D O S

Se utilizaron 20 borregos adultos machos de raza Peli---buey, los cuales fueron traídos de una área libre de fascio--lasis. Dichos animales fueron alojados en los corrales del --Instituto Nacional de Investigaciones Forestales y Agr. pecua--rias (INIFAP-SARH), siendo alimentados con una dieta de mante--nimiento elaborada en la fábrica de alimento del INIFAP. A su vez, los animales fueron doblemente aretados para su posterior control. Transcurridos 15 días de adaptación, cada borrego se infectó con 60 metacercarias de Fasciola hepatica totalizando 5 infecciones realizadas a intervalos de 3 semanas cada una - (Acumulando 300 metacercarias por animal).

Dichas metacercarias fueron obtenidas de infecciones ex--perimentales con miracidios de origen bovino a caracoles acúa--ticos del género Lymnaea bulimoides; todo esto llevado a cabo en el Subproyecto de Malacología del Proyecto Fasciolosis del INIFAP.

Tres días posteriores a la quinta infección con metacer--carias, los borregos se dividieron al azar en 4 grupos de 5 - animales cada uno, para realizar los correspondientes trata--miento con fasciolicida.

Desde la llegada de los animales, todos los borregos se fueron pesando a intervalos de 2 semanas con la finalidad de determinar si existía una varianza de peso entre los grupos experimentales y el grupo control.

Las dosis de fasciolicida administradas corresponden a las dosis media o dosis efectiva 50% de la dosis recomendada por los fabricantes de estos productos.

La dosificación de antihelmínticos se realizó en base al peso exacto de cada borrego. Las vías de administración y dosis correspondientes se realizarón como se muestra en el siguiente diseño experimental.

GRUPO I (Bilevón). Se administró a una dosis oral de 2 mg/kg. por animal.

GRUPO II (Coriban). Se administró a una dosis oral de 40mg/kg. por animal.

GRUPO III (Coriban y Bilevón). Se administraron combinados a una dosis oral de 40 mg/kg y 2 mg/kg por animal respectivamente.

GRUPO IV (Sin tratamiento).

A las tres semanas posteriores al tratamiento con los productos fasciolicidas, todos los borregos se sacrificaron mediante choque eléctrico para obtener su hígado y proceder a su disección.

La evaluación se realizó en base al número de fasciolas encontradas en parénquima y conductos biliares de cada uno de los grupos experimentales, comparadas con el número de fasciolas presentes obtenidas en el grupo control.

R E S U L T A D O S

Los resultados obtenidos en este estudio se pueden apreciar de manera general en las tablas I, II y III.

Con relación al grupo I, el cual fue dosificado con Bilevón oral a dosis de 2 mg/kg de peso, se recuperó un total de 223 fasciolas lo cual corresponde a una eficacia antihelmíntica de 35.0% con respecto al grupo control (Tabla I). El número mínimo y máximo de fasciolas recuperadas por borrego fue de 25 y 47 respectivamente (Tabla II), obteniendo una media de 40.6 fasciolas por grupo.

Al evaluar el grupo II dosificado con Diamfenetide (Coriban) a 40 mg/kg de peso, se logró coleccionar un total de 291 fasciolas que representan sólo un 20.5% de reducción de parásitos (Tabla I). Aquí el número mínimo y máximo de Fasciolas recuperadas por animal fue de 39 y 85 respectivamente (Tabla II) generando una media de 58.2 tremátodos por grupo (Tabla I).

El grupo III constituido por la administración combinada de Coriban oral a 40 mg/kg de peso y Bilevón oral a una dosis de 2 mg/kg de peso, mostró una mayor eficacia antifasciola encontrando a la necropsia un total de 137 fasciolas por grupo lo cual indica un 62.5% de reducción de parásitos por grupo en relación al grupo control (Tabla I). En este lote de animales los números mínimos y máximo de fasciolas localizadas por animal fueron de 10 y 42 respectivamente (Tabla II) obteniendo una media de 27.4 fasciolas por grupo (Tabla I).

Finalmente el grupo IV que fungió como grupo sin tratamiento (control), arrojó un total de 366 fasciolas por grupo (Tabla I).

Media de 73.0 parásitos por grupo, siendo a su vez el -- grupo más homogéneo en cuanto a número de fasciolas encontradas por animal (Tabla I).

En relación al peso de los animales durante el experimento, no se registro una variación altamente significativa ni - antes ni después del tratamiento en ninguno de los grupos, -- (Tabla III).

TABLA I

EFICACIA ANTIHELMINTICA POR GRUPO DE LA ADMINISTRACION COMBINADA DE DOS FASCIOLICIDAS CONTRA ESTADOS EVOLUTIVOS DE Fasciola hepatica EN BORREGOS

| GRUPOS DE 5 ANIMALES CADA UNO | NUMERO DE METACERCARIAS DOSIFICADAS | FASCIOLICIDA DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACION | NUMERO DE FASCIOLAS RECUPERADAS EN HIGADO POR GRUPO | MEDIA DE FASCIOLAS POR GRUPO | PORCENTAJE DE REDUCCION DE FASCIOLAS POR GRUPO |
|-------------------------------|--|--|---|------------------------------|--|
| I | 300 por cada animal divididas en 5 dosis a intervalos de 3 semanas c/u | Bilevon * 2 mg/kg de peso oral | 223 | 40.6 | 39.08 |
| II | " | Coriban * 40mg/kg de peso oral | 291 | 58.2 | 20.50 |
| III | " | Coriban+Bilevon* 40+2mg/kg de peso oral | 137 | 27.4 | 62.5 |
| IV | " | CONTROL | 366 | 73.0 | 0.0 |

* Las dosis de fasciolicida administradas corresponden a la mitad de la dosis recomendada por el fabricante. Esto se realizó en base al número de kilogramos de cada borrego al momento del tratamiento.

TABLA II

EFICACIA ANTIHELMINTICA INDIVIDUAL DE LA ADMINISTRACION COMBINADA DE DOS FASCIOLICIDAS CONTRA DIVERSOS ESTADOS EVOLUTIVOS DE Fasciola hepatica EN BORREGOS

| GRUPOS DE 5 ANIMALES CADA UNO | FASCIOLICIDA DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACION | NUMERO DE FASCIOLAS RECUPERADAS EN HIGA DO POR ANIMAL | PORCENTAJE DE REDUC CION DE FASCIOLAS POR ANIMAL |
|-------------------------------------|--|---|--|
| I | Bilevon 2 mg/kg de peso oral | 25 | 65.8 |
| | | 42 | 42.5 |
| | | 45 | 38.9 |
| | | 77 | 0.0 |
| | | 44 | 39.8 |
| II | Coriban 40 mg/kg de peso oral | 50 | 31.6 |
| | | 39 | 46.6 |
| | | 61 | 16.5 |
| | | 85 | 0.0 |
| | | 56 | 23.3 |
| III | Coriban + Bilevon 40+2mg/kg de peso oral | 37 | 49.4 |
| | | 23 | 68.5 |
| | | 10 | 86.4 |
| | | 25 | 65.8 |
| | | 42 | 42.5 |
| IV | CONTROL | 69 | 0.0 |
| | | 76 | 0.0 |
| | | 78 | 0.0 |
| | | 74 | 0.0 |
| | | 68 | 0.0 |

TABLA III
 PESAJE DE BORREGOS PELIBUEY EN EXPERIMENTACION ANTES Y DESPUES DEL TRATAMIENTO CON FASCIOLICIDA(S)

| TRATAMIENTO | PESAJES ANTES DEL TRATAMIENTO KG. | | | PESAJE POSTERIOR AL TRATAMIENTO KG. | MEDIA DE PESO POR ANIMAL EN KG. |
|----------------------|-----------------------------------|------|------|--|------------------------------------|
| | 1° | 2° | 3° | | |
| TESTIGO | 28 | 26 | 34.0 | 31 | 29.75 |
| | 34 | 34.5 | 39.5 | 41 | 37.25 |
| | 32.5 | 35.5 | 35.0 | 36 | 34.75 |
| | 32.5 | 30.5 | 34.0 | 36 | 33.25 |
| | 34.0 | 35.0 | 37.0 | 36.5 | 35.62 |
| BILEVON | 35.5 | 32.5 | 37.5 | 38.5 | 36 |
| | 27.5 | 25.0 | 28.5 | 32.5 | 28.4 |
| | 37.0 | 42.0 | 44.5 | 44.5 | 42 |
| | 34.0 | 34.5 | 37.0 | 40.5 | 36.5 |
| | 36.5 | 34.5 | 39.5 | 41.0 | 37.875 |
| CORIBAN | 30 | 29.5 | 37.0 | 37.0 | 33.375 |
| | 22.0 | 22.5 | 26.0 | 28.5 | 24.75 |
| | 36.5 | 37.5 | 37.0 | 41.5 | 38.125 |
| | 31.5 | 33.3 | 34.5 | 36.0 | 33.82 |
| | 31.0 | 26 | 30.0 | 32.5 | 29.875 |
| CORIBAN + BILEVON | 28.5 | 25.5 | 27.5 | 29.0 | 27.625 |
| | 29.5 | 27.5 | 34.0 | 29.0 | 30 |
| | 32.5 | 35.0 | 35.0 | 37.5 | 35 |
| | 30.5 | 30.0 | 35.0 | 37.5 | 33.375 |
| | 32.0 | 33.0 | 35.5 | 33.0 | 33 |

D I S C U S I O N

Es un hecho comprobado el que en los últimos años, la -- industria farmacéutica ha evolucionado considerablemente en -- la producción de mejores antihelmínticos. Sin embargo, hasta el momento el fasciolicida ideal no ha sido descubierto. Este ideal tendría que cumplir ampliamente con requisitos muy im-- portantes tales como: que el producto sea económicamente acep-- table como parte de un programa completo de control, que ten-- ga un amplio índice de seguridad, que no sea tóxico, que sea lo suficientemente aceptable al ganado para no producirle --- efectos colaterales, que sea de fácil administración y que -- tenga un amplio espectro de actividad contra todo tipo de pa-- rásitos. De ahí que frecuentemente se haya sugerido que en la práctica común se utilicen terapias antihelmínticas vinculadas con la mezcla de dos drogas por ejemplo un fasciolicida y un ne-- matodocida, así el ganadero puede dosificar al ganado contra 2 tipos de parásitos al mismo tiempo. Sin embargo, casi no -- existe información sobre la utilidad de comparar los méritos relativos de 2 agentes terapéuticos dirigidos contra un mismo tipo de parásito pero que químicamente su espectro de activi-- dad se ejerce sobre diferentes fases evolutivas del mismo.

Considerando la necesidad de obtener información a este respecto se condujo el presente estudio en el que por necesi-- dades del diseño experimental se utilizó la dosis media de i-- fasciolicida consultando para ello las dosis propuestas por -- el fabricante.

Al evaluar el hallazgo de parásitos en los hígados co--- rrespondientes a cada grupo experimental, se determinó que la mayoría de tremátodos eran fasciolas adultas (con aparato -- reproductor completamente desarrollado y en plena ovoposición) de ahí que no se realizarán las mediciones correspondientes

de los mismos. Posiblemente estas fasciolas correspondieron a las dos primeras infecciones con metacercarias, en virtud de que las duelas provenientes de la 3a. y 4a. infección todavía se encontraban migrantes y muy pequeñas dentro del parénquima hepático. En lo concerniente a las fasciolas jóvenes provenientes de la 5a. infección, éstas eran de escasos milímetros en tamaño y posiblemente algunas de ellas todavía no llegaban al hígado ya que el tratamiento con fasciolicida fue hecho 3 días después de la quinta infección con metacercarias. En cierta manera esto explica el por qué se encontraron a la necropsia un número de fasciolas por grupo y por animal mucho menor que el número de metacercarias administradas, desde luego sin descartar la posibilidad muy factible de que un determinado número de duelas hayan sido también removidas por la acción antihelmíntica del fasciolicida (específicamente en los grupos tratados con Coriban) y que debido a su tamaño no fue posible recuperarlas de los hígados.

En relación a la eficacia anti-fasciola ejercida por Bilevon (39.0%) el efecto fasciolicida mostrado se manifestó por debajo de la dosis efectiva 50 por ciento, sin embargo, el hecho de considerar que se estuvo trabajando con material biológico nos inclina a pensar que este margen puede tanto inclinarse positivamente alrededor de un 60% de eficacia o tal y como se mostró en este estudio declinarse alrededor del 40%.

Como ya ha sido descrito por varios autores (Ismailov, 1975; Andrews y Dorn, 1977; Aziz, 1981), esta droga extiende su actividad básicamente sobre fasciolas adultas y la eficacia anti-fasciola mostrada en este estudio podemos considerar la dentro de los rangos de eficiencia esperados.

Al valorar la eficacia antihelmíntica conferida por Coriban, este grupo nos presentó ciertas dificultades para evaluarlo en virtud de que como anteriormente se mencionó, el

producto es altamente eficaz contra los estadios inmaduros -- del parásito (Ueno, 1973; Harfenist, 1973), y conforme las -- fasciolas crecen el potencial fasciolicida decrece en efectividad (Anaya et al., 1982; Chowaniec, 1982), de ahí que el -- porcentaje de reducción de fasciolas posiblemente haya sido más alto que el 20.5 % obtenido pero este dato se puede atribuir a la enorme dificultad de localizar en los hígados las -- fasciolas pequeñas.

En lo concerniente a la administración combinada de Coriban con Bilevón a sus dosis efectivas 50%, se pudo apreciar un aumento de la potencia antifasciola manifestada en un 60.2% de reducción de parásitos ya que cada producto ejerció su eficacia proporcionalmente con la ventaja de que fueron removidas tanto fasciolas juveniles como adultas.

Tomando en cuenta que la máxima dosis tolerada para Coriban es de 400 mg/kg. y para Bilevon es de 12 mg/kg. (Boray -- et al., 1983) , se considera pertinente aumentar un poco las dosis para obtener un mejor porcentaje de eficacia tanto contra fasciolas juveniles como adultas. Desde luego aquí entra la importancia de considerar la relación costo-beneficio, misma que determinará que tan rentable son estos calendarios de desparasitación en terapia combinada.

Tal vez la justificación más importante de este tipo de tratamientos, es que independientemente de su costo, todo animal tratado con fasciolicidas combinados a una dosis un poco superior a las utilizadas en este estudio, conferirán una protección de no eliminación de huevecillos del parásito por lo menos en 2 meses considerando que esos animales se infectaron con metacercarias de F. hepatica. unos días después del tratamiento con fasciolicidas combinados. Dicho en otras palabras

esto significa una suspensión temporal del ciclo evolutivo de F. hepática. En cambio en el caso de los otros dos grupos de borregos tratados, cada uno con un solo fasciolicida a su dosis media, los animales podrían liberar huevecillos del parásito en la siguiente semana posterior al tratamiento debido a que las fases evolutivas migrantes de los tremátodos no removidos por el fasciolicida, podrán establecerse en los conductos biliares y ahí comenzarán su oviposición para así continuar una vez más el ciclo evolutivo del parásito.

Aunque el presente trabajo representa un estadio preliminar cuyo objetivo limitado era determinar si la administración simultánea de 2 fasciolicidas administrados a su dosis media podrían incrementar la eficacia antihelmíntica contra F. hepática en borregos, se puede considerar que el estudio aportó información valiosa en virtud de que acorde a los resultados obtenidos sí se logró ese incremento de potenciación o eficiencia antifasciola deseado. Sin embargo, aunque este tipo de estudios son relativamente costosos debido a factores tales como la compra y alimentación de animales durante varios meses; se manifiesta importante repetir el experimento para corroborar los datos obtenidos y/o realizarlo tal vez a dosis superiores por ejemplo al 80 ó 75% de la dosis recomendada por el fabricante para determinar si la combinación de fármacos contra fasciola es más efectiva y rentable.

Finalmente, es importante mencionar que aunque la erradicación de la fasciolosis en México se manifiesta casi imposible debido a la gran diversidad de mosaicos climatológicos así como al contacto con otras áreas con ganado parasitado, el uso y conocimiento estratégico de la eficiencia anti-fasciola de las drogas disponibles en el mercado, contribuirá a establecer mejores modelos de desparasitación que posiblemente podrán ser traspolables a otras zonas fasciolosas del país y esto aunado a los datos epidemiológicos obtenidos día a día

sobre la enfermedad ayudarán a establecer una estrategia más adecuada para el mejor control de esta importante parasitosis.

Aunque la ganancia de peso no constituía un parámetro -- de vital importancia dado las características de este estudio, se realizó el pesaje tratando de detectar una posible diferencia entre los grupos experimentales y el grupo control evaluados antes y después del tratamiento antihelmíntico. Sin embargo, las necesidades del diseño experimental determinaban que los animales tendrían que sacrificarse aproximadamente 2 semanas posteriores al tratamiento y por consiguiente la posibilidad de determinar esa variante era muy relativa; además, una evaluación de esta índole puede ser motivo de un estudio completo a un futuro en virtud de que en base a esta posible ganancia de peso en los grupos experimentales tratados con fasciolicida determinará en cierta manera la rentabilidad de un tratamiento combinado.

C O N C L U S I O N

Bajo las condiciones en que se realizó el presente trabajo, se determinó un incremento potencial de la eficacia antihelmíntica contra fasciola hepatica en borregos tratados con dos fasciolicidas comerciales químicamente diferentes, administrados cada uno a la dosis media recomendada por el fabricante.

S U G E R E N C I A

Se sugiere continuar con experimentos utilizando estas 2 drogas (Bilevon y Coriban) para corroborar los datos obtenidos en este estudio.

LITERATURA CITADA

- 1.- Alves da Cruz, A , (1962). La fasciolose bovine et ovine au Portugal. Bull. Off. Inst. Epiz. 58: 323-325 p.
- 2.- Anaya, D.G.R., F. Milián. y P, Alcíbar., (1982). Comparación del efecto fasciolicida de los productos comerciales disponibles en México: Memorias de la Reunión de Investigación Pecuaria en México, México, D.F., 98-99 p.
- 3.- Andrews, P; and H. Dorn (1977). Efficacy and Tolerability of Bilevon injection for the treatment of fascioliasis in sheeps and cattle. Vet. Med. Rev. (2): 129-134.
- 4.- Anner, J. M.; and J.C.Boray (1973). Testing new fasciolicides. II comparison of the effectiveness of Rafoxanide and Diamphenethide in subacute and chronic fascioliasis of sheeps. Schweiz. Arch. Tierheilk. 115: (11) 527-538.p
- 5.- Armour, J. M., and J. Corba (1972). Anthelmintic efficiency of Diamphenethide against Fasciola hepatica in sheeps. Vet. Rec. 91 (9): 211-213.
- 6.- Arru E; and S. Deiana (1971). Acción de Rafoxanide -- (3,5-diodo-3-chloro-4-(p-chloro-phenoxy) salicilamida) en la distomatosis bovina causada por Fasciola hepatica. Vet. Ital. 22."(11-12). 543-577.
- 7.- Aziz, M.A. (1980). Bilevon injection a new niclofolan - formulation for the control of fascioliasis. VBR, Vet. Med. Rev. (2).
- 8.- Black, N.V., G. Froyd (1972). The possible influence of liver fluke infestation on milk quality. Vet. Rec. 3: 71.
- 9.- Boray, J.C., and Pearson, I.G. (1960). The anthelmintic efficiency of tetrachlorodiphoro ethane in sheep - infested with Fasciola hepatica. Aust. Vet. J. 35: 331.
- 10.- Boray, J.C., and I.G.Pearson. (1960). Nature 186; 252.
- 11.- Boray, et al., (1965). Fasciola hepatica in sheeps and cattle. Vet. Rec. 77: 175-176.
- 12.- Boray, et al., (1967). Comparative chemotherapeutical test in sheep infected with inmature and mature Fasciola hepatica. Vet. Rec. 80(a): 218-224.

- 13.- Boray, J.C., and F.A.Happich (1968). Standardised Chemotherapeutic tests for immature and mature Fasciola hepatica in sheep. Aust. Vet. J. 44: 72-78.
- 14.- Boray, J.C., and F.A.Happich (1983). Chemotherapeutic tests for heavy, immature Fasciola hepatica infections in -- sheep. Aust. Vet. J. 45 (3): 94-96.
- 15.- Berger, J.A. (1971). A comparison of the activity of some fasciolicides against immature Fasciola gigantica in experimentally infected calves. Bull. Epizoot. Dis. Afr. 19: 37-44.
- 16.- Broome, A.W. and W.G.M. Jones (1966). A new drug for the treatment of fasciolosis in sheep and cattle. Nature 210: 744-745.
- 17.- Burrows, R.B. (1973). Human and Veterinary anthelmintics (1965-1971). Progress in drug Research 11: 108-209.
- 18.- Butozan V et Miħajlovitch, S. (1962). A propos de certains problemes de la fasciolose hepatique des bovines et -- des ovines en Yugoslavie avec mention speciale de la fasciolose hepatique aloue. Bull. Off. Inst. Epiz. 58: 373-390.
- 19.- Cawdery, H.M.J. and M.A. Moran (1967). A method for estimating the level of infection of fasciolosis to which -- sheep are exposed. Br. Vet. J. 127: 118.
- 20.- Chaia, et al., (1981). Pilot trials on the treatment of Dermatofobia hominis infections in cattle with Closantel. Am. J. Vet. Res. 42: 1240-1241.
- 21.- Chowaniec, W. and F. Stefan (1982). Coriban in the treatment of preinvaginal fasciolosis in sheep. Med. Veter. 38 (8-9): 405-409.
- 22.- Coles, G.C. (1975). Activity of commercial fasciolicides in small laboratory mammals. J.Parasit. 61. (1):
- 23.- Davis, et al., (1966). 4-cyano-2-iodo-6-nitrophenol: a -- new fasciolicide. Nature 221(5051): 882-883.
- 24.- De la Rosa, O.A. (1975). Pérdidas económicas en el Municipio de Tulancingo Hgo. causadas por el decomiso de hígados parásitados con Fasciola hepatica. Tesis de Licenciatura, Fac. de Med. Vet. y Zoot. Univ. Nal. Auton. de México, Mé-

- xico, D.F., 194 p.
- 25.- Demidov, N.V. (1955). Veterinariya 32:29 (citado por Lammler, G. en Adv. Chemother 3: 152-251 (1968).
 - 26.- Demidov, N.V. (1959). Veterinariya 36:17 (citado por Lammler, G. en Adv. Chemother 3: 153-251 (1968).
 - 27.- Dickerson, G., M. Harfenist, and P.A. Kingsbury (1971). A chemotherapeutic agent for all stages of liver fluke disease in sheep. Br. Vet. J. 127: XI
 - 28.- Dorman, W. (1959). Tijdschr Diergeneesk 84: 100. (citado por Lammler, G., in Adv. Chemother 3: 153-251, 1968).
 - 29.- Erchow, V.S. (1962). Etat actuel de la lutte contre la fasciolose chez les ruminants et étude de cette helminthiose en U.R.S.S. Bull. Off. Int. Epiz. 58: 353-371.
 - 30.- Escamilla, J.G. (1973). Estudio nosográfico de Fasciola hepática en el ganado bovino del rastro de Tuxtla Gutiérrez Chiapas, Tesis de licenciatura, Fac. de Med. Vet. y Zoot. Univ. Nal. Auton. de México, México, D.F., 110 p.
 - 31.- Ezzat, M.A.E., G. Trados, and A. Rifaie (1963). Vet. Rec. 75: 273-274.
 - 32.- García, C.F. (1975). Pérdidas económicas por decomiso de hígados parasitados con Fasciola hepatica en bovinos procedentes del Edo. de Veracruz, sacrificados en el rastro de la Paz, Edo. de México, Tesis de licenciatura, Fac. de Med. Vet. y Zoot. Univ. Nal. Auton. de México, México, D.F., 167 p.
 - 33.- González, A. H.A. (1969). Evaluación de las pérdidas económicas ocasionadas por el decomiso parcial o total de hígados en el rastro de Ferrería. Tesis de Licenciatura, Facultad. Med. Vet. y Zoot. Univ. Nal. Auton. de México. México, D.F., 167 p.
 - 34.- Gnedina, et al., (1958). Bull. Inform. Uses. Inst. Gel'mintol 4: 30 (citado por Lammler, G. in Adv. Chemother 3: 153-251 (1968)).
 - 35.- Graber, M. E. Birgi, et P.M. Troney. (1971). A propos de l'action du Bitin-5 et du Bromophénophos sur les formes immatures de Fasciola gigantica. Rev. Elev. Med. Vet. Pays trop. 24: 37-41.

- 36.- Guerrero, J. Page, M.R. and Schad G.A. (1982). Anthelmintic activity of Closantel against Ancylostoma caninum in dogs. J.Parasitol 68: 616-619.
- 37.- Guerrero, J. Michael, B.F. Rohousky, M.W. and Campbell, B.P. (1983). Pilot study of the activity of Closantel as an equine antiparasitic agent. Vet. Parasitol 12: 71-77.
- 38.- Grzwinski, Leszek; T. Martynowicz (1974). Rafoxanide y Ranizole. Como nuevas preparaciones contra la fasciolosis en borregos. Med. Vet. 30 (2): 77-79.
- 39.- Guilhon, J. (1962). Bull. Acad. Vet. France 35: 143, citado por Lammler, G., In Adv. Chemother 3: 155-251-1968.
- 40.- Hall, M.C. (1921). J. Am. Med. Ass. 77: 1641 (citado por Lammler, G., in Adv. Chemother 3: 155-251-1968).
- 41.- Hall, M.C., J.D. Kelly and H.V. Whitlock (1981). Prolonged anthelmintic effects of Closantel and disophenol against a thiabendazole selected resistant strain of Haemonchus contortus in sheep. Res. Vet. Sci. 31: 104-106.
- 42.- Harfenist, M. (1973). Diamphenethide, New fasciolicide active against immature parasites. Pestic. Sci. 4 (6): 881-892.
- 43.- Hawkins, C.O., R.S. Morris (1978). (Fasciola hepatica) sheep experimental degree of productivity depression assessed by body fleece weights and feed digestibility. Vet. Parasitol. 4: 341.
- 44.- Hernández, F.G. (1976). Incidencia de Fasciola hepatica y su incidencia económica por decomiso de hígados afectados en el Rastro Municipal de Toluca, Edo. de México. Tesis de licenciatura, Fac. de Med. Vet. y Zoot. Univ. Nat. Auton. de México. México, D.F., 123 p.
- 45.- Hilz, K. and R. Schenble (1928). Muench tieraerztl Wochchr 79: 401-citado por Lammler, G., in Adv. Chemother 3: 153-251, 1968).
- 46.- Hirschler, K. (1957). Wein tieraerztl Monatsschr 44: 692 (citado por Lammler, G., in Adv. Chemother 3: 153-251, 1968).

- 47.- Hope, C. M.J. (1967). The effects of fascioliasis in ewe fertility. Brit. Vet. J. 132: 568-585.
- 48.- Ismailov, K. (1975). Effectiveness of Bilevon in rabbit and sheep fascioliasis. Bull. Vses. Inst. Gel'mintol 10: 57-59.
- 49.- Kingsbury, P.A. and Rowlands, A.P. (1971). Diamphenethi-
de activity against all stages of fasciola species in
sheep. Br. Vet. J. 128: (5): 235-241.
- 50.- Knapp, et al., (1965). Efficacy of Bayer 9015 against
Fasciola hepatica in sheep. Am. J. Vet. Res. 26: 1071-
1074.
- 51.- Kobuly, T. and Udvarhelyi, J. (1976). Use of the injec-
tion preparation Dertil (Ad. Vs. Vet) in fascioliasis --
control. Acta. Vet. Scient. Hung. 26(3): 335-340.
- 52.- Lammler, G. (1958). Z. Tropenmed Parasitol 9: 294 (ci-
tado por Lammler, G. in Adv. Chemother 3: 153-251, 1968)
- 53.- Lammler, G, (1960). Deut. Tieraerztl. Wochschr 67: 408
(citado por Lammler, G, in Adv. Chemother. 3: 153-251,
1968).
- 54.- Lammler, G, (1960). Blave Hefte 4: 355 (citado por ---
Lammler, G.; in Adv. Chemother. 3: 153-251, 1968).
- 55.- Lammler, G, (1968). Chemotherapy of trematode infections
Adv. Chemother 3: 153-251, 1968
- 56.- Lapage, G. (1971). Parasitología Veterinaria. 1a.Ed.
C .E.C.S.A., México, D.F. México.
- 57.- Mapsour, T.E. (1951). A study of the action of antimo--
nial compounds on the liver fluke (Fasciola hepatica) in
vitro.. Br. J. Pharm. 6: 588 592.
- 58.- Mrozik, et al., (1969). A new Agent for the treatment of
liver fluke infections (Fascioliasis). Experientia. 25:
883.
- 59.- Mrozik, H. R.J.Bichis, Eskola. (1977). 4-amino-6(trichlo-
roethenil)-1,3-benzendisulfonamide, a new potent fascio-
licide. J.Med. Chem. 20(9): 1225-1227.

- 60.- Nemeséri, L. and F. Holló. (1965). Diagnóstico Parasitológico Veterinario. Edit. Acribia, España.
- 61.- Noller, W. and F. Schind. (1928). Tieraerztl Fundschav 37: 851 (citado por Lammler, G., in Adv. Chemother 3: 153-251, 1968).
- 62.- Osborne, G.H. (1962). Fasciolasis and black disease in sheep in New England. N.S.W., Aust. Vet. J. 36: 1-7.
- 63.- Over, H.J.; C.P.H.Gaseenbeek. (1978). The efficiency of diamphnethide in controlling natural infestations of Fasciola hepatica in lambs. Tijdschr Diergeneeskd 103(2): 129-1130.
- 64.- Oleinik, H.P. (U.R.S.S.) (1977). Effect of diamphenethide on the reproductive function of animals. Bull. Uses. Inst. Gel'mintol, 21: 54-58.
- 65.- Pavlov, P. (1975). Use of Coriban and Disto 5-Cogla in treating fasciolasis and parainfistomiasis. Proc. World Vet. Congr. 20th, 1: 664-666.
- 66.- Ferroncito, E. (1913). Sulla cura della distomatosis hepatica. Ann. Acad. Agric. Torino 56: 212-217 (citado por Taylor E.L. en la Fasciolasis y el distoma hepático FAO. Roma 1965).
- 67.- Olak, L. et D. Zagicek. (1962). Rapport concernant la lutte contre la fasciolose dans la République Socialiste Tchecoslovaque. Bull. Off. Inst. Epiz. 58: 347-351.
- 68.- Ponce, A.J. M. (1981). Pérdidas económicas causadas por el decomiso de hígados infectados con Fasciola hepatica en bovinos sacrificados en la empacadora TIF (tipo inspección Federal) No. 48. en Aguascalientes. Tesis de licenciatura, Facultad de Med. Vet. y Zoot. Univ. Nal. Auton. de México, México, D. F. 244 p.

- 69.- Presidente, P.J.A.; S. Knapp. (1972). Efecto antihelmíntico de Rafoxanide contra estadios inmaduros de Fasciola hepatica en corderos. Amer. J. Vet. Res. 33 (8): 1603-1610.
- 70.- Quiroz, R.H. (1970). Apuntes de enfermedades Parasitarias. la. parte. Fac. Med. Vet. Zoot. U.N.A.M.
- 71.- Quiroz, H. Z. Barrios.; R. Mota.; J. Domínguez. (1972) Valoración de 3 antihelmínticos contra nemátodos gastroentéricos en ovinos. Iec. Pec. México. IV. Congreso Nac. de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Cuernavaca Mor.
- 72.- Quiroz, R.H.; B. Castell.; H.D. Fernández de Córdoba. (1973) Efecto de la fasciolosis en la producción láctea en bovinos estabulados. Revista Veterinaria. UNAM 5(2): 31-33.
- 73.- Quiroz, R.H. (1974). Efecto de la fasciolosis en la producción láctea en bovinos estabulados. Veterinaria 2: 23.
- 74.- Reid, J.F.S.; S.A. Dargie.; M. Murray.; J. Armour.; and H.J. Over. (1973). Fasciolosis. Helminth disease of cattle sheep and horses in Europe. Proceedings of 8th workshop held at Veterinary School of University of Glasgow. Ed. G.M. Urquhart and J. Arnold.
- 75.- Reinders, J.S. (1969). Tijdschr Diergeneesk 94: 324-330 (citado por Burrows, R.B., en Prog. Drug. Res. 17: 109-209, 1973).
- 76.- Restani, R.; M. Brancaccio. (1972). Actividad antihelmíntica de Rafoxanide en infecciones experimentales con Fasciola hepatica en borregos: Atti. Soc. Ital. Sci. Vet. 26: 503-505.
- 77.- Reuss, M. and H.E. Brozeit. (1968). Posibilidades de lucha contra la fasciolosis en grandes áreas. Noticias Medico Veterinarias 69(2): 154-159.

- 78.- Rew, R.S.; M.L. Colglazier.; F.A. Enzie. (1978). Effect of Diamphenethide on experimental infections of Fasciola hepatica in lambs: antelmintic and clinical investigations. J. Parasitol. 64(2): 290-294.
- 79.- Rew, R.S. et al., (1980). Diamphenethide as a controlled-release prophylactic fasciolicide in sheep: Daily oral doses, continual infusion and Serum Drug levels. Int. Goat and sheep Res. 1(1): 96-103.
- 80.- Rew, R.S. et al., (1983). Fasciola hepatica: effects of diamphenethide free amine on in vitro physiology, biochemistry, and morphology. Exp. Parasitol. 55(2): 159-167.
- 81.- Rowlands, T. (1973). Diamphenethide A drug offering a fresh approach to the treatment of liver fluke disease in sheep. Pestic. Sci. 4: 883-889.
- 82.- Rowlands, T, (1974). Diamphenethide in prophylaxis of ovine fascioliasis. The Veterinary Record, 95(24): 547-551.
- 83.- Setchell, B.P., and little Johns. I.R. (1963). Aust. Vet. J. 40:30.
- 84.- Setchell, B.P., McInnes, p. and D.G. Christic. (1974). Aust. Vet. J. 39:49.
- 85.- Stefan, et al., (1979). Effectiveness of Coriban for the treatment of ovine fascioliasis. Bull. Vet. Inst. Pulawy 23:(34).
- 86.- Taylor, F.L. (1965). La Fascioliasis y el distoma hepático. Organización de las Naciones Unidas para la alimentación y la Agricultura. Roma.
- 87.- Ueno, H.; S. Watanabe and J. Fujita. (1967). Comparison of the anthelmintic effects of chlorinated Diphenyl sulfides and Their methane Derivative on the liver fluke of Rabbits

- and sheep. Nat. Inst. Anim. Hlth Quart. 4(3): 158-166.
- 88.- Ueno, M. ; G.L. Morales. (1973). Fasciolidal activity of diamphenethide and niclofolan against Fasciola hepatica in sheep in the Altiplano Region of Bolivia. Nat. Inst. A Anim. A. (th Quart 13(2): 75-79.
- 89.- Sinclair, K.B. (1962). Observations on the clinical pathology of ovine fasciolosis. Br. Vet. J. 118: 37.
- 90.- Vassilios, J.T. (1962). Antiparasitic Drugs. Chapter Twenty 404-405 (Diamphenethide).
- 91.- Vázquez, V.M.T. (1980). Pérdidas económicas por el decaimiento de hígados afectados con Fasciola hepatica en ovinos y caprinos sacrificados en el Rastro de Milpa Alta D.F. Tesis de licenciatura, Fac. Med. Vet. y Zoot. Univ. Nal. Auton. de México, México, D.F. 152 p.