

01669
les.
1

**LOS BENZINIDAZOLES COMO POSIBLES AGENTES MODIFICADORES DE LA
FERMENTACION RUMINAL EN EL OVINO**

Tesis presentada ante la
División de Estudios de Posgrado de la
Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia

de la

Universidad Nacional Autónoma de México
para la obtención del grado de

MAESTRO EN PRODUCCION ANIMAL

por

WILMER JARA GALARRETA

Febrero de 1982

ASESORES



M.V.Z., M.Sc. Luis Ocampo Camberos

M.V.Z., Ph.D. Héctor Samano López

Q.F.B., M.C. Pablo Pérez-Gavilán E.

M.V.Z., Ph.D. Fernando Quintana A.



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

LISTA DE CONTENIDO

	<u>Página</u>
2.6. Toxicidad	25
MATERIAL Y METODOS	26
1. Preparación de los animales experimentales	26
1.1. Inserción de la cánula ruminal	26
1.2. Alimentación	28
2. Toma de las muestras	29
3. Grupos experimentales y dosificaciones	29
4. Medida del pH del rumen	30
5. Determinación de la digestibilidad	31
5.1. Tratamiento del rastrojo	31
5.2. Estimación de la digestibilidad	32
6. Determinación de los ácidos grasos volátiles	34
6.1. Conservación de las muestras	34
6.2. Preparación y análisis de las muestras	34
RESULTADOS	36
1. Efectos de los benzimidazoles sobre la digestibilidad de la fibra	36
2. Efectos de los benzimidazoles sobre el pH del rumen	39
3. Efectos de los benzimidazoles sobre la concentración de los ácidos grasos volátiles totales en el líquido ruminal.	44
4. Efectos de los benzimidazoles sobre las proporciones molares de los ácidos grasos volátiles	47
5. Análisis de las relaciones entre la digestibilidad, pH ruminal y concentración de los ácidos grasos volátiles: to ..	

LISTA DE CONTENIDO

	<u>Página</u>
tales del rumen	52
DISCUSION	54
1. Efectos de los bensiimidazole sobre la digestibilidad del- rastrajo tratado	54
2. Efecto de los bensiimidazole sobre el pH ruminal	56
3. Efectos de los bensiimidazole sobre la concentración de los ácidos grasos totales del líquido ruminal	57
4. Efectos de los bensiimidazole sobre las proporciones mola- res de los ácidos grasos volátiles	58
APENDICE	60
LITERATURA CITADA	63

LISTA DE FIGURAS

<u>FIGURA</u>	<u>Página</u>
1. Vías metabólicas corrientemente aceptadas para el metabolismo de los carbohidratos en el rumen	13
2. Método para la implantación de la cánula ruminal	27
3. Promedios de la digestibilidad (%) del rastrojo tratado, frente a la acción del líquido ruminal de ovejas del grupo testigo y de ovejas dosificadas con bensimidazole	37
4. Promedios de la digestibilidad (%) del rastrojo tratado, frente a la acción del líquido ruminal de ovejas, incubado con la adición <u>in vitro</u> de bensimidazole en 3 dosis	40
5. Promedios del pH del líquido ruminal, correspondientes a ovejas del grupo testigo y a ovejas dosificadas con bensimidazole	42
6. Promedios de la concentración de <u>ANV</u> totales - en el líquido ruminal de ovejas del grupo testigo y de ovejas dosificadas con bensimidazole	45

LISTA DE CUADROS

<u>Cuadro</u>	<u>Página</u>
1. Nombre químico y actividad biológica de los principales benzimidazoles antihelmínticos	21
2. Grupos de ovejas testigo y de ovejas dosificadas con las dosis terapéuticas usuales de 3 diferentes benzimidazoles, destinados a la determinación de variaciones en la fermentación ruminal	30
3. Digestibilidad (%) del rastrojo tratado, frente a la acción del líquido ruminal de ovejas del grupo testigo y de ovejas dosificadas con benzimidazoles	38
4. Digestibilidad (%) del rastrojo tratado, frente a la acción del líquido ruminal de ovejas, incubado con la adición <u>in vitro</u> de benzimidazoles en 3 niveles	41
5. Valores del pH del líquido ruminal correspondientes a ovejas del grupo testigo y a ovejas dosificadas con benzimidazoles	43
6. Concentración de los ácidos grasos volátiles totales (mMol/l) en el líquido ruminal proveniente de ovejas del grupo testigo y de ovejas dosificadas con benzimidazoles	46
7. Proporciones de ácido acético (% Mol) respecto a la mezcla total de ácidos grasos volátiles del líquido ruminal proveniente de ovejas del grupo testigo y de ovejas dosificadas con benzimidazoles	48
8. Proporciones de ácido propiónico (% Mol) respecto a la mezcla total de ácidos grasos volátiles del líquido ruminal proveniente de ovejas del grupo testigo y de ovejas dosificadas con benzimidazoles	49
9. Proporciones de ácido butírico (% Mol) respecto a la mezcla total de ácidos grasos volátiles del líquido ruminal proveniente de ovejas del grupo testigo y de ovejas dosificadas con benzimidazoles	50
10. Resultados de las comparaciones de los efectos causados por la dosificación de ovejas con benzimidazoles, respecto a las variables: digestibilidad del rastrojo tratado, pH ruminal, ácidos grasos volátiles totales y proporciones molares de los ácidos	

LISTA DE CUADROS

<u>Cuadro</u>	<u>Página</u>
grasos volátiles del líquido ruminal	51
11. Coeficientes de correlación entre la digestibilidad del rastrojo tratado, el pH del rumen y la concentración de ácidos grasos volátiles totales del líquido ruminal, correspondientes a ovejas del grupo testigo y a ovejas dosificadas con benzimidazoles, tomadas conjuntamente	53
12. Valores generales de la digestibilidad (%) del rastrojo tratado, frente a la acción del líquido ruminal de ovejas del grupo testigo y de ovejas dosificadas con benzimidazoles	61
13. Valores generales de la digestibilidad (%) del rastrojo tratado, frente a la acción del líquido ruminal de ovejas, incubado con la adición <u>in vitro</u> de benzimidazoles en 3 niveles	62
14. Valores generales del pH del líquido ruminal, correspondientes a ovejas del grupo testigo y a ovejas dosificadas con benzimidazoles	63
15. Valores generales de la concentración de los ácidos grasos volátiles totales (mMol/l) en el líquido ruminal proveniente de ovejas del grupo control y de ovejas dosificadas con benzimidazoles	64
16. Valores generales de las proporciones de ácido acético (% Mol) respecto a la mezcla total de ácidos-grasos volátiles del líquido ruminal proveniente de ovejas del grupo testigo y de ovejas dosificadas con benzimidazoles	65
17. Valores generales de las proporciones de ácido propiónico (% Mol) respecto a la mezcla total de ácidos grasos volátiles del líquido ruminal proveniente de ovejas del grupo testigo y de ovejas dosificadas con benzimidazoles	66
18. Valores generales de las proporciones de ácido butírico (% Mol) respecto a la mezcla total de ácidos grasos volátiles del líquido ruminal proveniente de ovejas del grupo testigo y de ovejas dosificadas con benzimidazoles	

R E S U M E N

JARA GALARRETA, WILMER. Los bensimidazoleos como posibles agentes modificadores de la fermentación ruminal en el ovino (bajo la dirección de LUIS OCAÑO CAMEROS, HECTOR SUÑANO LOPEZ, PABLO PEREZ-GAVILAN ESCALANTE y FERNANDO QUINTANA ASCENCIO).

Ovejas provistas de una fistula ruminal y alimentadas con heno de alfalfa, recibieron dosis terapéuticas de fenbendazole, albendazole y oxfendazole (10, 10 y 5 mg/Kg, respectivamente). Se colectaron diariamente muestras de líquido ruminal, 6 horas después de la comida de la mañana y durante 8 días. El objetivo fue determinar las posibles alteraciones que dichos fármacos podrían causar sobre la fermentación ruminal, utilizando para ello la medida de la capacidad celulolítica por el método de la digestibilidad de la fibra in vitro (43) y a través de la determinación de los ácidos grasos volátiles producidos en el rumen (AOV).

Se encontró una ligera disminución de la digestibilidad en los animales dosificados con bensimidazoleos, evidente en los 2 primeros días post-dosificación, aunque significativa solamente para el albendazole ($P < 0,05$). La depresión de la celulolisis fue corroborada mediante una prueba en la que se añadieron cada uno de los bensimidazoleos en 3 niveles, directamente a los tubos de fermentación con líquido ruminal de ovejas no dosificadas, notándose una tendencia hacia la disminución de la digestibilidad conforme se aumentaba el nivel o concentración del bensimidazoleo.

En el primer día posterior a la dosificación se constató un

amente significativo ($P < 0.01$) del pH ruminal para los 3 fármacos, aunque los valores superiores a los de los testigos se mantuvieron hasta el tercer día post-dosificación.

No se encontraron cambios significativos en las proporciones molares de los AGV, en cambio la concentración de los AGV totales fue significativamente afectada ($P < 0.01$) por los benzimidazoles, manteniéndose los valores disminuidos, a lo largo de los 7 días post-dosificación. Esto se debería en parte a que la determinación de los AGV, además de medir la actividad de los microorganismos celulolíticos, refleja también los posibles cambios en las poblaciones microbianas que actúan sobre el resto de carbohidratos de la dieta.

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

El estudio farmacológico de los medicamentos involucra esencialmente la investigación de la acción que estos pueden ejercer sobre los diversos sistemas del organismo animal, haciendo hincapié en aquellos en los que la acción es preponderante y que constituye generalmente la base de su aplicación médica. En el caso de los benzimidazoles, fármacos derivados del benzimidazol y de amplio uso en la actualidad - en la terapéutica del ganado, existen numerosos reportes, principalmente en lo que se refiere a sus efectos sobre los diferentes órganos y sistemas, más no a las acciones específicas sobre la función fermentativa ruminal, fenómeno que constituye el mecanismo más importante para el aprovechamiento de los nutrientes en los ruminantes. Estos animales ocupan un lugar especial en la economía humana, ya que como componentes de nuestros ecosistemas, no compiten con el hombre, puesto que utilizan como alimento materias primas que éste y otras especies no pueden utilizar.

El presente trabajo se plantea con base en algunos reportes (9,10,15,16,19,23,38,40,50,51,56,59) acerca de las acciones que los benzimidazoles son capaces de ejercer sobre algunos sistemas celulares y sobre algunos microorganismos. Dichas acciones comprenden entre otras, alteraciones en el transporte a través de las membranas, inhibición del mecanismo de la fumarato reductasa y del transporte de glucosa en las células, mutagenicidad bacteriana, interferencia con el metabolismo de ciertas levaduras, acción contra los huevos de algunos helmintos e influencia sobre la fosforilación oxidativa.

Según esto, se plantea como objetivo principal, averiguar

los posibles efectos agudos, o variaciones que los bensimidazoles podrían desarrollar sobre la fermentación ruminal, detectadas, fundamentalmente a través de la capacidad celulolítica de los microorganismos del líquido ruminal, estimada a su vez, mediante la digestibilidad de un determinado sustrato in vitro, y a través de la producción de ácidos grasos volátiles (AGV) como productos más importantes de la fermentación en el rumen.

La razón de ensayar con las dosis terapéuticas recomendadas, se funda en el interés por averiguar qué es lo que podría estar sucediendo ordinariamente en la práctica, con la digestión de los ovinos que reciben la terapia antihelmíntica usual de los bensimidazoles en estudio.

REVISION BIBLIOGRAFICA

La presente revisión pretende hacer un enfoque somero acerca de dos grandes aspectos involucrados en este trabajo, como son, la fisiología del rumen y la farmacología de los benzimidazoles,

1. La fermentación en el rumen

1.1. Importancia de la fermentación ruminal

Los rumiantes, gracias a la adaptación que ha sufrido su sistema digestivo y a la perfecta simbiosis existente entre éstos y los microorganismos del rumen, se constituyen en animales con la capacidad de utilizar como alimento, materiales tales como la celulosa. Dicha sustancia es indigerible por el hombre y por muchas otras especies. Por esta razón, los rumiantes adquieren una gran importancia en la producción de alimentos, ya que no compete con el hombre como es el caso de los animales monogástricos que requieren de materias primas que éste sí puede utilizar, como son los granos, suplementos proteicos, etc.

La importancia cuantitativa de la celulosa como componente de los alimentos se funda en el hecho de que es un constituyente primordial de las plantas, y por lo tanto, representa una de las fuentes más grandes de energía existentes sobre la tierra. Dentro de este contexto, la función principal de la fermentación ruminal es la degradación de la celulosa, que es a su vez, la función crítica de los microorganismos del rumen.

1.2. Función del rumen y condiciones para la fermentación

Las características anatómicas y fisiológicas más importantes que hacen posible la fermentación de los alimentos en el sistema digestivo del rumiante son: la gran capacidad del estómago y en especial del rumen, el tránsito lento de los alimentos a través de él, el elevado grado de humedad de la panza y su gran capacidad tampón que mantiene un ambiente en el que la digesta forma soluciones o suspensiones próximas a la neutralidad; el aporte regularizado de sustancias procedentes de la ingestión de alimentos y la eliminación continua de los productos solubles de la fermentación; una temperatura que se mantiene alrededor de los 39°C y el fuerte medio anaerobio, entre otros factores que permiten en conjunto, el desarrollo de una microflora y de una microfauna altamente especializada dentro de la enorme cuba de fermentación constituida por el rumen y el retículo.

Se ha denominado fase ruminal de la digestión al periodo en el que el contenido digestivo permanece en el rumen. La duración de esta fase correspondiente a la panza, varía considerablemente y depende principalmente de la resistencia de los alimentos a la fermentación microbiana y por la velocidad del pasaje de la ingesta a través del tracto gastroentérico, que a su vez, se ve modificada por factores tales como el peso específico, tamaño de las partículas y nivel de consumo de materia seca (18). Algunos estudios acerca del paso de sólidos desde el retículo-rumen, señalan que el tiempo de recambio en el rumen, para las ovejas, oscila de acuerdo con diversos autores, entre 0.8 y 2.2 días (36). En cuanto al recambio de fluidos en el retículo-rumen, se calculó que por el rumen de ovejas que recibían dos veces al día heno, ingiriendo agua a voluntad, pasaban unos 7 litros en

24 horas (300 cc/hora), lo que significó una tasa de recambio ligeramente superior a una vez por día (37).

1.3. Los microorganismos de los preestómagos

En el rumen-retículo se encuentran formas microbianas tales como las bacterias, infusorios y levaduras, que se interrelacionan en un estado dinámico como lo es el ámbito de los preestómagos. Al respecto, Bryant y Burkey en 1953 (18) aislaron 896 cepas y organismos diferentes del rumen de animales sometidos a diferentes dietas. De estas, el 98% eran anaerobias, el 6% producían ácido sulfhídrico, el 21% licuaban la gelatina, el 39% utilizaban el almidón, el 14% utilizaban la celulosa, el 72% utilizaban la glucosa, el 54% utilizaban la xilosa y el 91% utilizaban la celobiosa.

1.3.1. Las bacterias

Entre las bacterias más importantes del rumen-retículo tenemos las siguientes:

a) Bacterias celulolíticas

Se consideran como las más importantes del rumen, puesto que son las que esencialmente digieren a la celulosa, mencionando entre éstas las siguientes (1,13,35,36) :

Bacteriodes succinogenes. Es un germen anaerobio estricto-que ataca a la celulosa y a la celobiosa y glucosa, siendo los principales productos de la fermentación los ácidos acético y succínico.

Ruminococcus flavofaciens y R. albus. Ataca a la celulosa

y a la celobiosa, siendo sus productos los ácidos fórmico, acético y succínico. Los ácidos fórmico y succínico son luego atacados por otras bacterias, el primero para dar hidrógeno, dióxido de carbono y metano; y el segundo para dar ácido propiónico y dióxido de carbono.

Ruminobacter parvum. Forma ácido acético y propiónico a partir de la celulosa.

Clostridium loehheidii. Son bacilos fermentadores de celulosa, glucosa, celobiosa, almidón y fructosa. Los productos principales de la fermentación son los ácidos acético y butírico.

Cillobacterium cellulolyticum. Ataca a la celulosa, glucosa y celobiosa, produciendo principalmente ácido láctico.

b) Streptococos

Son anaerobios facultativos, siendo básicamente amilolíticos, aunque también digieren a la glucosa, siendo el producto principal de la fermentación el ácido láctico.

La cantidad de estreptococos en el rumen aumenta en algunas condiciones dietéticas, por ejemplo cuando los granos son un componente importante en la ración o en general cuando son ingeridos carbohidratos de fácil fermentación. Este aumento parece estar relacionado con una mayor acidez del contenido ruminal (1,14).

c) Selenomonas

La más importante es la especie Selenomonas ruminantium, que es un organismo afín a los protozoarios. En-

tre las selenomonas figuran bacilos en forma de media luna u ovales grandes. Son estrictamente anaerobios y fermentan los azúcares, produciendo ácido acético, propiónico y láctico (12, 33).

d) Lactobacilos

Se ha sugerido que los lactobacilos aumentan en número cuando disminuyen los estreptococos, por ejemplo, en una dieta rica en heno, los lactobacilos figuran en considerable proporción de la población total y atacan diversos carbohidratos para dar ácido láctico y a veces ácido acético (18). Los principales lactobacilos son el Lactobacillus brevis, L. bifidus, L. lactis, el RO-L1, el HR1-13 y el RO-L5 (1,14).

e) Bacterias que fermentan lactatos

El estudio de organismos tales como las bacterias Veillonella gazogenes y Propionibacterium sp, ha proporcionado un conocimiento considerable acerca del mecanismo de la producción de ácido propiónico, el cual se forma a partir del lactato (1,14).

Entre otras bacterias que utilizan carbohidratos tenemos a la especie Bacteroides amylophilus que ataca al almidón produciendo ácido fórmico, acético y succínico y posiblemente algo de ácido láctico; y Bacteroides ruminicola, a un mayor número de azúcares que el anterior, siendo los productos de la fermentación similares a los de los otros bacteroides (13, 36); Butyrivibrio fibrisolvens, que fermenta varios azúcares y produce ácido butírico; el Succinivibrio dextrinosolvens, que fermenta la glucosa con formación de gran cantidad de

ácido succínico y algo de ácido fórmico y de ácido acético; el Lachnospira multiparus, que fermenta la glucosa dando grandes cantidades de etanol y ácido láctico, fórmico y acético; las espiroquetas del género Borrelia, fermentadores de azúcares y productores de ácido fórmico, acético, láctico y succínico (1).

En lo que se refiere al número total de bacterias en el rumen, los reportes varían considerablemente, pero abarcan entre 10^8 y 10^{11} , con una media que fluctúa entre 10^9 y 10^{11} gérmenes por mililitro de líquido ruminal (30,62).

1.3.2. Los protozoarios

La mayor parte de los protozoarios del rumen son de la clase ciliados, aunque a veces se encuentran representantes de la clase flagelados, tales como: Monocercomonas ruminantium, Gallinastix frontalis, Chilomastix, Tetrachinomas, Pentastriboconna y Monocercomonas (18,30).

Entre los ciliados se mencionan 2 subclases: los holotricos y los espirotricos u oligotricos. Los holotricos, principalmente Isotricha prostoma, Isotricha intestinalis y Dasytricha ruminantium, son particularmente abundantes en las dietas que contienen heno y son capaces de atacar a una gran variedad de azúcares solubles y también los absorben para convertirlos en un polisacárido soluble (amilopectina) que almacenan y que el protozoario puede acumular hasta el punto de reventar. Además pueden fermentar los polisacáridos almacenados en su cuerpo. Los productos de la fermentación son hidrógeno, dióxido de carbono y ácido láctico, acético y butírico (18). Entre los espirotricos merecen mencionarse los géneros Diplodinium, Entodi-

nium, Epidinium y Ophryoscolex (36). Los espirotrícos utilizan muy pocos carbohidratos solubles, pero casi todos ellos digieren el almidón granular, más no la celulosa (18), aunque se ha reportado que algunos diploclonios tales como los del género Diploclonium (sin. Metadinium) son capaces de ingerir celulosa y almacenarla en forma de un polisacárido semejante a la amilopectina (1). Por lo demás, los productos de la fermentación son similares a los de los holotrícos (18).

El número de protozoarios totales, varía según diferentes autores, entre 0.7×10^6 y 3.3×10^6 protozoarios por mililitro de líquido ruminal (36).

1.3.3. Variaciones en las poblaciones microbianas del rumen

Se han señalado muchos factores que afectan a la cantidad y clase de microorganismos del rumen; mencionándose entre otros, la composición química del alimento (contenido de carbohidratos solubles, almidón, fibra cruda, etc.), aditivos químicos en la dieta (minerales, factores de crecimiento, enzimas, antibióticos, esteroides, antihelmínticos, etc.), la naturaleza del forraje (fresco, seco, entero, molido, etc.), ciclos estacionales del año, cantidad y frecuencia de la alimentación, pH y concentración de los productos de la fermentación, competencia entre protozoos y bacterias, y otros factores que contribuyen a la presentación de las diferencias entre animales tratados en forma semejante (18,25,33,36).

1.4. El pH del rumen

Se sabe que el pH del rumen varía según la naturaleza de la dieta y según la hora en la que se mida tras la inges-

tién del alimento y oscila normalmente entre los valores de 5.0 y 7.0 (1,14). Las fluctuaciones del pH ruminal reflejan los cambios en las cantidades de ácidos orgánicos que se acumulan en la ingesta y la cantidad de saliva que se produce, existiendo una fuerte relación inversa entre la concentración de AGV y ácido láctico, por una parte y el pH del rumen por otra. En relación a esto, se encontró en ovejas alimentadas con 8 raciones diferentes (que variaban desde ser todo forraje grueso de heno de alfalfa o de trigo, a raciones con más del 50 % de almidón), que la regresión del pH por los AGV fue negativa, variando los coeficientes de regresión desde - 0.049 a - 0.213, dependiendo de la dieta, lo cual indica una relación inversa entre los AGV totales y el pH del rumen (11). En general, los datos indican que se puede esperar un pH ligeramente más alto en los sacos dorsales que en los sacos ventrales del rumen (36). Esto reflejaría el mayor contenido de materia seca del saco dorsal, el lavado de los ácidos grasos y la entrada de saliva a las porciones craneales del rumen.

Las variaciones del pH del rumen, no sólo pueden alterar - cualitativa y cuantitativamente las poblaciones bacterianas, sino también las poblaciones de protozoarios y así, se ha reportado que cuando el pH se mantenía en 5.5 ó inferior durante una parte considerable del día, se encontraron pocos o ningún ciliado en el rumen (14) .

1.5. Los AGV y el metabolismo de los carbohidratos

1.5.1. Acción fermentativa del rumen sobre diversas fuentes de carbohidratos

Los tipos de carbohidratos más comunes en los forrajes son: carbohidratos solubles (principalmente azúcares), al

almidón, y carbohidratos insolubles componentes de las paredes de las plantas forrajeras. Sobre estos substratos actúan los microorganismos del rumen-retículo con una velocidad y modo diferentes. Así, tenemos que la maltosa, glucosa, sucrosa, rafinosa, fructosa, celobiosa, manosa, D-xylosa y L-arabinosa, son rápidamente fermentados por mezclas de microorganismos del rumen; mientras que la D-arabinosa, sorbosa, manitol, ácido algínico, glucosamina y fucosa, se fermentan a una menor velocidad. El almidón es digerido en el rumen en forma más lenta que los azúcares pero más rápida que la celulosa (36).

La fibra cruda es el material resultante del tratamiento con ácido sulfúrico (1.25%) seguido por el tratamiento con hidróxido de sodio (1.25%), hirvientes. Este producto incluye en su composición celulosa, lignina y algo de hemicelulosa (36).

Considerando que en el presente trabajo las ovejas fueron alimentadas con una dieta de heno de alfalfa, creemos pertinente anotar la composición media aproximada de la materia seca de dicho alimento y que es la siguientes: proteína, 14.8%; grasa, 2.0%; fibra, 28.9%; extracto no nitrogenado, 36.6% y materia mineral, 8.2% (46).

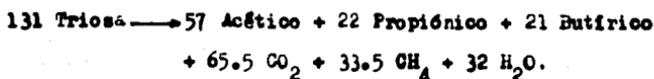
1.5.2. Vías metabólicas de los carbohidratos en el rumen

Los carbohidratos ingeridos por el animal, son fermentados por los microorganismos del rumen y retículo con la producción de células microbianas, AGV, dióxido de carbono, metano y otros gases. Sin embargo, pese a la diversidad de carbohidratos que conforman los alimentos usuales del rumiante, reviste particular im-

portancia los polisacáridos, los cuales son degradados extracelularmente hasta azúcares más simples para posteriormente sufrir una hidrólisis celular o fosforilación oxidativa a monosacáridos y un ulterior establecimiento del piruvato o fosfo-enol-piruvato producido por glucólisis hasta los ANV. Las principales transformaciones de los carbohidratos en los preséptomas del rumiante se resumen en forma cualitativa en el esquema que se muestra en la página 13.

La degradación de la celulosa por los microorganismos ruminales no está bien estudiada, sin embargo, este proceso suele dividirse en 3 fases: disgregación de la celulosa en fragmentos menores mediante una despolimerasa; escisión de dichos fragmentos en celobiosa y glucosa por efecto de una β -glucosidasa, y finalmente, transformación de la celobiosa en glucosa gracias a la celobiasa, y la descomposición de la glucosa en ácidos grasos inferiores, dióxido de carbono y metano, principalmente (14).

La estequiometría de los carbohidratos ha sido estudiada por algunos autores (21,34,62), estimándose que se producen en el ovino un promedio de 1.69 moles de metano por día, lo cual constituye el 16.8% de los productos de la fermentación, correspondiendo el 50.3% a los ácidos. Estos valores teóricos fueron obtenidos, asumiendo que los ácidos acético, propiónico y butírico derivan de una triosa y que el metano y el dióxido de carbono son los productos acompañantes; siendo la reacción química final de dicho proceso la siguiente:



Se sabe que la transformación de la glucosa y otros monosa-

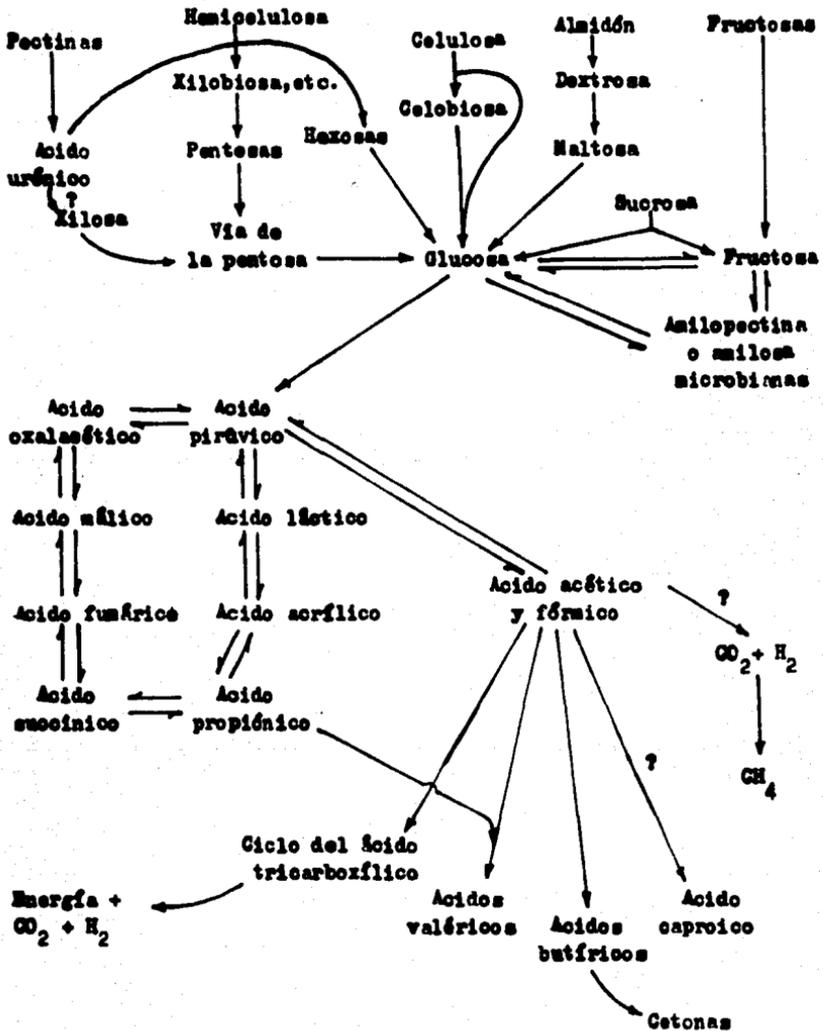
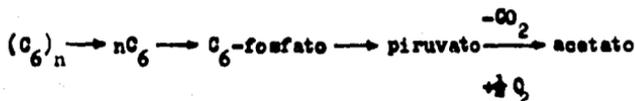


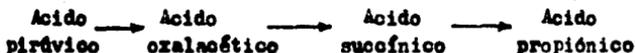
FIGURA 1. Vías metabólicas corrientemente aceptadas para el metabolismo de los carbohidratos en el rumen. Según Church (18).

ácidos hasta ácido pirúvico y láctico se realiza principalmente por el mecanismo de Hubden Meyerhof, es decir, en ausencia de oxígeno molecular (4,6).

La formación de acetato a partir de polisacáridos tiene lugar pasando por hexosas y ácido pirúvico que, por descarboxilación y oxidación origina ácido acético (30):



La principal vía de la formación del ácido propiónico consiste en la fijación de dióxido de carbono en el ácido pirúvico y en la sucesiva transformación del ácido oxalacético en ácido málico, fumarico y succínico, el cual origina ácido propiónico por descarboxilación:



Se ha mencionado a muchas especies microbianas que producen succinato como producto final de la fermentación, tales como el *Rumicoccus flavefaciens*, *Bacteroides succinogenes*, *Succinivibrio dextrinosolvens* y *Borrelia* sp, entre otras (14). El ácido succínico excretado en el líquido es rápidamente descarboxilado por otras especies, produciendo ácido propiónico y dióxido de carbono. Un segundo mecanismo para la formación de ácido propiónico es a partir de la glucosa, glicerol o lactato, por microorganismos tales como *Selenomonas ruminantium*, especies del género *Propionibacterium*, *Peptostreptococcus eldensii*, entre otros gérmenes que fermentan el acrilato con produc-

ción de propionato (1):



Se ha señalado que la cantidad de propionato producido por microorganismos del rumen, vía no casual (acrilato) y vía casual (sucinato), depende de la dieta del animal y probablemente de la cantidad de lactato presente en la dieta o producido como un intermediario extracelular de la fermentación de los carbohidratos (6).

El ácido butírico y el valeriano se originan en el rumen por condensación de 2 moléculas de ácido acético o por una de ácido acético y otra de ácido propiónico, respectivamente (30). Al parecer, estas reacciones se dan en especies tales como Butyrivibrio fibrisolvens, Pectinostreptococcus elsdeni y probablemente en otros productores de butirato en el rumen (14).

1.5.3. Los ácidos grasos volátiles (AGV)

Los AGV del rumen incluyen ácido fórmico, butírico, isobutírico, 2-metilbutírico, acético, propiónico, valérico, isovalérico y vestigios de ácidos de C_6 y C_8 . Sin embargo, los que se encuentran en cantidades mayores son el acético, butírico y propiónico (18).

Respecto a la proporción de los AGV en el rumen, se ha reportado que con una alimentación equilibrada en cuanto a su contenido en fibra bruta y carbohidratos fácilmente digeribles y dotada de un contenido proteico que cumpla con el mínimo necesario, la proporción-

molar de AGV en el rumen resulta aproximadamente de un 60% de ácido acético, 20% de ácido propiónico, 15% de ácido butírico y el 5% restante, conformado por ácido valérico y a veces por isobutírico e isovalérico (30). Valores cercanos han sido reportados por otros autores (1), encontrándose proporciones molares de 66.9%, 22.5% y 6.7%, para el ácido acético, propiónico y butírico, respectivamente. En otro estudio en ovejas se observó que al momento de proporcionar la comida, la concentración de AGV totales fue de $93 \mu\text{mol/ml}$, con las proporciones molares de 70%, 15% y 15%, para el ácido acético, propiónico y butírico, respectivamente; sin embargo a las 6 horas de la comida, los AGV totales se elevaron a $216 \mu\text{mol/ml}$, con las proporciones molares de 70%, 19% y 11%, para el ácido acético, propiónico y butírico, respectivamente. De acuerdo con estos datos, los AGV alcanzaron sus valores más elevados entre las 6-8 horas después de dar el alimento (28). En otro experimento, se administró heno de alfalfa picado, a ovejas, encontrándose que la concentración de AGV medida en $\mu\text{moles/5ml}$ de líquido ruminal era de 0.4 inmediatamente antes de dar el alimento, elevándose a un máximo ligeramente mayor que 0.7 a las $2\frac{1}{2}$ horas y se mantuvieron elevados dichos valores hasta 6-7 horas después de la comida, oscilando alrededor de $0.6 \mu\text{moles/5 ml}$ (29).

La concentración de un ácido en particular, en un momento dado, depende de su producción en el rumen, de su absorción a través de este órgano, pasaje del rumen al omaso, dilución con la saliva, utilización por los microorganismos del rumen y conversión a otros metabolitos (1,30). Además los aditivos alimenticios y otros productos químicos también pueden influir en la concentración de los AGV. Respecto a esto se puede mencionar a la monensina (monensin o rumensin), sustancia producida por el Streptomyces cinnamonensis, utilizada originariamente como coccidiostática en las aves y otros anima-

les domésticos, pero que en los últimos años se está empleando como aditivo en la alimentación del ganado ya que incrementa la eficiencia alimenticia y la ganancia de peso. Esto se debe a que dicha sustancia modifica los patrones fermentativos del rumen con aumento en las proporciones de ácido propiónico, precursor de glucosa (20,42,49,52).

En lo concerniente a la absorción de los AGV, se ha estimado que casi el 96% de éstos se absorben en el rumen, 19% en el omaso y abomaso y un 5% llega al intestino delgado (63). Se sabe también que la absorción de los AGV está influida entre otros factores, por el pH, demostrándose en un experimento que con un pH ruminal de 5.0 a 5.5 se producía una absorción más rápida de los AGV que con un pH del rumen de 7.5 a 8.0 (58). El efecto depresor de una solución casi neutra o alcalina sobre la absorción de los AGV ha sido demostrada también en estudios in vitro realizados con mucosa intestinal aislada (8), encontrándose que cuando el pH ruminal era de 7.55 ó 7.58, la absorción de los AGV era de 4, 18 y 4 m mol/l/hora, respectivamente.

En cuanto al destino de los AGV, se sabe que el acetato y el butirato pasan a formar Acetil-CoA a través del cual se integran al ciclo del ácido tricarbóxico o de Krebs, el propionato forma succinato que también se integra a dicho ciclo, siendo el propionato glucogénico en los rumiantes, mientras que el butirato no lo es (1). El acetato es tomado por el tejido adiposo para la síntesis de grasas, pasando inicialmente por Acetil-CoA y Malonil-CoA, pudiendo el acetato contribuir hasta con la mitad de los ácidos grasos de la leche. El propiónico es el segundo AGV más abundante del rumen y junto con aminoácidos esenciales es la principal fuente de glucosa. Las rutas metabólicas del ácido butírico son muy diferentes a las del ácido -

acético y propiónico (1), ya que el epitelio del rumen metaboliza una cantidad sustancial de butirato hasta β -hidroxibutirato, que finalmente pasa a cuerpos cetónicos, los cuales pueden ser utilizados fácilmente por muchos tejidos del rumiante.

1.6. Digestibilidad in vitro

En 1919, Maetig y Gierisch (36), concibieron por primera vez una técnica para evaluar la digestibilidad de los forrajes mediante la incubación in vitro del alimento con contenidos del rumen. Básicamente los métodos de digestión ruminal in vitro incluyen esencialmente la acción fermentativa de los organismos del rumen sobre el sustrato que se desea probar, en un medio tamponado y durante un período dado. Para analizar cuantitativamente los resultados, se emplea la fermentación de la celulosa o de la materia seca.

La digestibilidad in vitro tiene la ventaja de que requiere pequeñas cantidades del material a probar y se pueden valorar muchos forrajes en un tiempo relativamente corto, si lo comparamos con el que se necesita en los ensayos de digestibilidad por otros métodos convencionales, como por ejemplo, los que consisten en suministrar un alimento uniformemente pesado y en los que el análisis químico del alimento y de las heces nos permite entonces calcular la diferencia entre la cantidad de un nutriente determinado consumido por el animal y la cantidad excretada (18). Además, los estudios in vitro resultan útiles en la investigación de posibles pastos y forrajes dentro de la flora silvestre, lo mismo que para descubrir posibles efectos tóxicos de componentes de las plantas ensayadas, o de aditivos alimenticios o terapéuticos sobre los microorganismos del rumen (36).

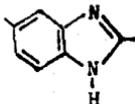
Una de las dificultades de los trabajos in vitro que debe ser tomada en cuenta, es que pueden ocurrir cambios en la flora bacteriana y acumulación de productos finales del metabolismo que podrían influir en las reacciones, teniendo en cuenta que los microorganismos del rumen son notablemente sensibles a los cambios del medio (18).

Mediante la prueba de digestibilidad in vitro (43) se encontró una digestibilidad de la materia seca de 30.3% para la pulpa de madera, de 47.9% para la pulpa de madera tratada con amoníaco (1 hora a 30°C), de 92.1% para fibra de algodón y de 61.4% para la alfalfa, a las 96 horas de incubación en todos los casos, observándose una elevada correlación ($r = 0.955$) entre la digestibilidad in vitro y la digestibilidad in vivo efectuada en forma paralela. En otro trabajo (47), pero empleando la técnica de fermentación ruminal in vitro de Goering y Van Soest, modificada, se encontró un promedio de 76.14% de digestibilidad correspondiente a 18 forrajes diferentes, para un periodo de incubación de 84 horas, con una alta correlación entre la digestibilidad in vitro e in vivo ($r = 0.94$).

2. Farmacología de los benzimidazoles

2.1. Generalidades

Los benzimidazoles constituyen un grupo de compuestos derivados del benzimidazol, cuyo núcleo responde a la siguiente estructura:



Algunos benzimidazoles son muy usados en el ganado por sus propiedades antihelmínticas, y su popularidad resulta del alto grado de efectividad que ostentan contra una gran variedad de parásitos internos, de su amplio margen de seguridad y de la versatilidad con la que pueden ser administrados (53,57). Desde los años sesentas en los que se empezó a comercializar el antihelmíntico tiabendazole, ha continuado la investigación y el descubrimiento de nuevos benzimidazoles, algunos de los cuales han sido introducidos con éxito en la terapéutica antihelmíntica en los animales y el hombre. En general, los benzimidazoles han demostrado ser efectivos contra formas adultas y larvianas de los nemátodos de los animales domésticos y además tienen cierta acción ovicida.

El principio activo y las acciones biológicas principales de los benzimidazoles de uso más difundido para la medicación del ganado, se incluyen en el cuadro 1 (2,5,16,17,39,53).

2.2. Dosis recomendadas

Experimentalmente el fenbendazole ha demostrado efectividad contra una amplia variedad de parásitos gastrointestinales del ovino cuando se administra oralmente o intrarruminalmente, a la dosis de 5 a 10 mg/Kg (58). Los estudios con oxfendazole demuestran que la dosis oral de 5 mg/Kg es efectiva para remover del 92% al 100% de los helmintos económicamente más importantes de los ovinos (41). La dosis oral de albendazole recomendada para el ovino es de 2.5 a 10 mg/Kg (54,57).

2.3. Modo de acción antihelmíntica

El conocimiento preciso de los mecanismos de acción

CUADRO 1

**NOMBRES QUÍMICO Y ACTIVIDAD BIOLÓGICA DE LOS PRINCIPALES
BENZIMIDAZOLES ANTIHELMÍNTICOS**

Compuesto	Nombre químico	Actividad biológica contra
Tiabendazole	2-(4-tiazolil)benzimidazole.	Nemátodos gastrointestinales y huevos.
Combendazole	Isopropil 2-(4-tiazolil)-5-benzimidazole - carbamato	Nemátodos gastrointestinales, gusanos pulmonares y cístodos adultos.
Parbendazole	Metil 5-butil-2-benzimidazolecarbamato	Nemátodos gastrointestinales y pulmonares, cístodos adultos.
Fenbendazole	Metil 5-(feniltio)-2-benzimidazolecarbamato	Nemátodos gastrointestinales y pulmonares, cístodos adultos, huevos de trichostrongilidos.
Mebendazole	Metil 5-benzoil-2-benzimidazolecarbamato	Nemátodos gastrointestinales, huevos, larvas de cístodos.
Albendazole	Metil 5-propiltio 1-benzimidazole-2-γ 1-carbamato	Nemátodos gastrointestinales y pulmonares, cístodos adultos y larvarios, huevos de trichostrongilidos.
Oxfendazole	Metil-(5-fenilsulfonil)-1 H-benzimidazole-2-γ 1) carbamato	Nemátodos gastrointestinales y pulmonares, cístodos adultos, huevos de trichostrongilidos.

de los benzimidazoles como conjunto, resulta sumamente complicado debido al gran número de estos compuestos en el comercio o aun en proceso de desarrollo, así como también por la amplia variedad de helmintos y hongos que pueden ser afectados y por la diversidad de efectos observados. Todo esto hace prácticamente imposible sugerir un modo de acción único para todos los benzimidazoles.

Las diferencias en el modo de acción de estos compuestos, pueden ser explicadas en función de que estos se distribuyen de diferente modo dentro del parásito, lo cual se refleja en diferentes efectos metabólicos. Por otro lado, la estructura de los benzimidazoles, similar a la de las purinas, sugiere que el modo de acción podría ser una interferencia con el metabolismo de los nucleótidos, o más probablemente con la formación del ATP (16).

Se ha establecido que el tiabendazole interfiere con las vías metabólicas de numerosos helmintos y que el lugar de acción de esta droga es la enzima fumarato reductasa (23).

Pese a los avances logrados en el conocimiento de los mecanismos de acción sobre los huevos de los helmintos parásitos del ganado, aun se desconocen muchos aspectos. Al respecto, se ha observado que tras la dosificación con fenbendazole, los huevos de los trichostrongídeos presentaban notables variaciones en el tamaño de los blastómeros y en muchas ocasiones la gástrula se encontró atípica (23). En otro experimento usando tiabendazole, no se pudo detectar por el método de Frichard la enzima fumarato reductasa en los huevos de Haematodirus spathiger. Sin embargo, como este estadio es aerobio obligatorio, se menciona que es imposible que la fumarato reductasa tenga un papel significativo en el desarrollo de los huevos de los nemátodos, o que la in-

hibición de esta enzima pueda explicar el mecanismo de acción del tiazidasole (16).

2.4. Otras acciones celulares importantes de los benzimidazoleos

Muchos benzimidazoleos, aunque no necesariamente los de uso antihelmíntico, pueden causar diversos efectos celulares, tal es el caso de alteraciones en la conductibilidad de las membranas de las células, ocasionadas por el tetracloro-trifluorometil benzimidazole(9). Acerca de la acción antibacteriana de los benzimidazoleos, algunos estudios indican que el mecanismo contra algunas bacterias es la inhibición que provocan sobre la respiración mitocondrial, la cual se cumple por el mecanismo de la fosforilación oxidativa (15,19,60), aunque dicho mecanismo no es ciertamente el modo de obtención de energía que predomina entre los microorganismos del rumen, representados casi totalmente por gérmenes anaerobios obligatorios, los cuales si son materia del presente trabajo.

Entre los estudios acerca de los benzimidazoleos y la fisiología de los microorganismos, mencionamos aquellos que se refieren a la interferencia con el metabolismo de algunas levaduras (10), acciones de mutagenicidad sobre ciertas bacterias tales como Salmonella (57), y cierta acción bacteriostática y fungistática contra diversas especies representativas de estos grupos de microorganismos (40).

2.5. Farmacocinética

Sólo limitadas cantidades de la dosis administrada, de algunos benzimidazoleos, son absorbidas desde el tracto gastrointesti -

nal del hospedero. La reducida absorción de estos compuestos está probablemente en relación con la baja solubilidad de las mismas en el agua. Se sabe que el tiabendazole es rápidamente absorbido desde el tubo digestivo pero sólo en una pequeñísima cantidad, alcanzando su máxima concentración sanguínea entre las 4 y las 7 horas de administrado (53). En cambio, los nuevos benzimidazoles demoran mayor tiempo en alcanzar su máxima concentración en la sangre, y así tenemos que ésta se logra en 28-36 horas ($0.34 \pm 0.09 \mu\text{g/ml}$) para el fenbendazole en ovejas y vacas, si se usa la dosis de 5 mg/Kg. (24); en 15-20 horas para el albendazole, con dosis de 3.8 mg/Kg. Para el oxfendazole, la máxima concentración sanguínea, a las 15-24 horas, con la dosis de 4.43 mg/Kg, pero con la dosis de 6.0 mg/Kg en el ovino, el pico máximo de concentración sanguínea se alcanzó a las 24 horas ($1.5 \mu\text{g/ml}$); en cambio, la concentración máxima sanguínea de parbendazole a la dosis de 18 mg/Kg, se observa a las 6-12 horas (41).

La vida media de los benzimidazoles con las dosis antes mencionadas es aproximadamente de 28 horas en la oveja para el fenbendazole (24), de 12 horas para el parbendazole, de 70 horas para el oxfendazole y de 40 horas para el albendazole (41).

Después de la administración oral de fenbendazole a ovinos y vacunos, el 44-55% de la dosis es excretado con las heces sin cambio alguno y el 0.1% con la orina, siendo el principal metabolito en esta secreción, un resultante de la oxidación del anillo benzénico y que corresponde al 5-(4-hidroxifenil-tio)-benzimidazol-2-carbante de metilo. Se ha observado que después de una semana, la excreción en ovejas, prácticamente había concluido, alcanzando los residuos muy exigüos su máxima concentración ($5.4 \mu\text{g/g}$) en el hígado, a los 7 días después de la dosificación (24). En los ruminantes, la principal vía de excreción-

del oxfendazole es igualmente la fecal, pudiéndose encontrar a los 6 días, en las heces, el 80% de la droga como tal y un 20% en la orina, especialmente como 4'-hidroxi-metabolitos que se excretan como glucuronidos y sulfatos (7). Al parecer, el resto de bensimidazoles también se excretan, en su mayor parte con las heces y sin transformación alguna. A través de otros estudios (24,41,53) se ha podido detectar cantidades residuales de bensimidazoles en los tejidos (0.3 μ g o menos/g de tejido), hasta aproximadamente 2 semanas a partir de la dosificación.

2.6. Toxicidad

Se ha observado que en el ovino son bien toleradas dosis de fenbendazole mil veces mayor que la dosis terapéutica, por vía oral; a partir de la cual se han observado aumentos pasajeros de la -transaminasa glutámico oxalacética (GOT), deshidrogenasa glutámica (EHOL) y deshidrogenasa sérica (DSE), pero sin hallarse menzanas clínicas (24). En un ensayo de toxicidad en ovejas tras la administración repetida de fenbendazole, se administró a los 30 días una segunda dosis de 45 mg/Kg, encontrándose que parte de los animales acusó alteraciones del miocardio, comprobables solamente en casos aislados, los que sin embargo no repercutieron en los demás parámetros clínicos (24)

Por otro lado, el parbendazole puede resultar letal para el ovino a una dosis de 600 mg/Kg (53). En cuanto al oxfendazole, se observó que en ovinos era bien tolerado hasta en dosis de 25 mg/Kg, pero con una dosis de 125 mg/Kg ya aparecían evidencias de toxicidad con -sistentes en inapetencia, fiebre y diarrea (41).

MATERIAL Y METODOS

En el presente estudio se utilizaron 11 ovejas de raza Dorset y una de raza Tabasco, estabuladas en las instalaciones del Departamento de Ruminantes de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Nacional Autónoma de México, cuya edad fluctuaba entre los 4 y 7 años, clínicamente sanas, procedentes del Centro Ovino del Programa de Extensión Agropecuaria de Topilejo, Distrito Federal de México, en donde recibieron tratamiento antihelmíntico 6 meses antes, de modo que al inicio del presente trabajo, los exámenes coproparasitológicos por fletación efectuados por el Departamento de Patología de esta Facultad, resultaron negativos.

1. Preparación de los animales experimentales

1.1. Inserción de la cánula ruminal

Se utilizaron cánulas de goma y/o polipropileno cuya longitud fue de 6 a 8 cm según el tamaño del animal, con una luz de 2.2 cm de diámetro y de acuerdo con las características especificadas por Dougherty (22) y McKensie (45). Las intervenciones quirúrgicas se llevaron a cabo entre los 40 y 60 días previos a la toma de las muestras, bajo anestesia paravertebral con xilocaína al 1%, previa tranquilización con clorhidrato de xilasina al 2% y a una dosis de 0.1 mg/Kg. Los pasos seguidos para la implantación de la cánula, son en resumen los siguientes (22, 32):

a) Tras efectuar una laparotomía mediante una pequeña incisión vertical en flanco izquierdo, a la altura del saco dorsal del rumen, se exterioriza la porción de dicho saco en la que debe implantarse

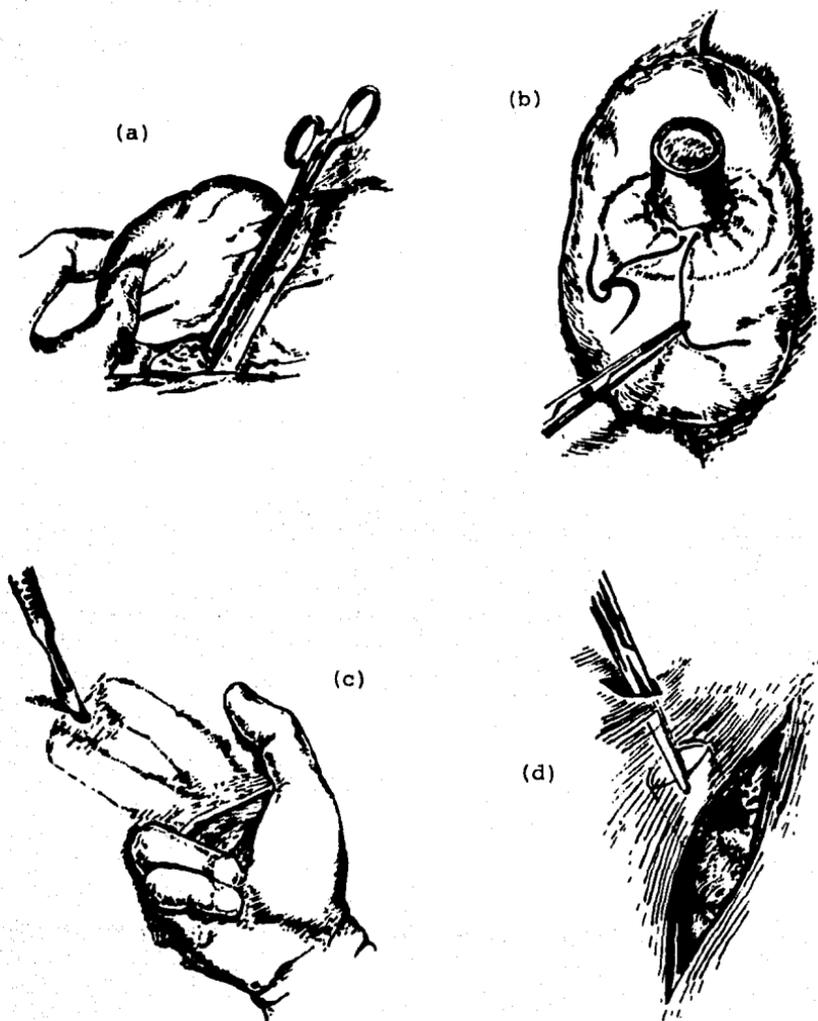


FIGURA 2. Método para la implantación de la cánula ruminal. (a) Aislamiento de la parte del rumen a canular. (b) Implantación de la cánula y manera de hacer la sutura. (c) Manera de hacer el piquete a través de la pared abdominal. (d) Exteriorización de la cánula. Según Dougherty (22).

la cñula, colocando unas pinzas intestinales a fin de evitar que se derrame la digesta en el momento de incidir (figura 2a).

b) Se introduce al lumen ruminal la parte de la cñula que posee el rodete de tope, a travs de una incisi3n practicada en el centro de un 3valo formado por una sutura "bolsa de tabaco" hecha previamente con el catgut, con el cual se fijar3 la cñula ajustando la sutura alrededor del tubo de la misma (figura 2b). Una vez hecho el nudo, puede efectuarse una segunda sutura a partir del mismo.

c) Se exterioriza la cñula a travs de un piquete practicado en la pared abdominal, a un costado de la primera incisi3n, la cual finalmente se sutura (figura 2c y 2d).

1.2. Alimentaci3n

Las ovejas fueron sometidas a un periodo de adaptaci3n de 3 semanas a una dieta exclusiva de heno de alfalfa de mediana calidad, recibiendo cada animal una raci3n diaria equivalente al 4.5 % de su peso corporal, el cual resulta ciertamente m3s alto que el requerido para esta especie segun su edad y peso. Sin embargo, se tuvo en cuenta el criterio de que estos animales desechan ordinariamente hasta el 30% de su asignaci3n de forraje (26), aunque en la pr3ctica se comprob3 que las ovejas desechaban un promedio estimado diario de un 2.2% de la raci3n a lo largo del periodo de adaptaci3n y mientras dur3 el experimento. De acuerdo con el mismo autor, se les administr3 una entidad diaria de cloruro de sodio comercial equivalente a 8.0 g/oveja/dia, es decir, una cantidad comprendida entre los 200-350 g/oveja/dias, recomendados. En todos los casos, la raci3n fue administrada en 2 fracciones diarias: a las 8 am y a las 6 pm, permitiéndoles beber-

agua ad libitum.

Durante los días previos al período de adaptación a la dieta se observó en los animales una disminución del peso corporal que se estimó en unos 133.3 g/día como promedio por animal; debido probablemente a la desadaptación de los animales al ser trasladados desde el lugar de procedencia y como consecuencia de las operaciones quirúrgicas de implantación de las ómulas ruminales, así como por el cambio de ración. Sin embargo, posteriormente fueron recuperando su peso inicial e incluso 6 de ellos mostraron durante el experimento, pesos ligeramente superiores a aquél, y todas se encontraron clínicamente sanas.

2. Toma de las muestras

Las muestras de líquido ruminal se tomaron en todos los casos, una vez al día, 6 horas después de la alimentación de la mañana y durante 8 días. La extracción de las muestras se efectuó por aspiración desde el saco ventral de la panza y a través de la fistula, usando una manguera de poliestireno. El fluido se hacía pasar directamente a través de un filtro constituido por 3 capas de gasa (malla 32 x 28). El filtrado se recibió en matraces de 250 ml conteniendo anhídrido carbónico. Los matraces fueron instalados en un recipiente termoconservador de "unicell" conteniendo agua a la temperatura de 39°C e inmediatamente se les colocó un tapón de goma a modo de válvula Bunsen para el escape de los gases. Las muestras fueron trasladadas inmediatamente a los laboratorios del Departamento de Biotecnología del Instituto de Investigaciones Biomédicas de la Universidad Nacional Autónoma de México en donde se realizó su procesamiento.

3. Grupos experimentales y dosificación

Se emplearon las dosis terapéuticas comúnmente recomen-

dadas (41,54,57), de acuerdo a la distribución que se muestra en el cuadro 2.

CUADRO 2

GRUPOS DE OVEJAS TESTIGO Y DE OVEJAS DOSIFICADAS CON LAS DOSIS TERAPÉUTICAS USUALES DE 3 DIFERENTES BENZIMIDAZOLES, DESTINADOS A LA DETERMINACIÓN DE VARIACIONES EN LA FERMENTACIÓN RUMINAL

Grupos	Nº de animales	Fármaco	Dosis (mg/Kg)
A (testigo)	4	-	-
B	4	Fenbendazole	10
C	4	Albendazole	10
D	4	Oxfendazole	5

Se consideró como "día cero" (testigo) al primer día del experimento, en el cual, inmediatamente después de medir el pH del rumen y de tomar la respectiva muestra del líquido ruminal, se administró el fármaco correspondiente a través de la fistula, diluyéndose la dosis asignada a cada animal, en aproximadamente 200 ml de agua a fin de que la sustancia se distribuyera en el rumen con mayor facilidad. El día siguiente fue considerado como "día uno" del post-tratamiento y a partir de éste y hasta el "día 7" del post-tratamiento, se continuaron midiendo el pH y tomando las muestras de líquido ruminal. Con el objeto de obtener la información correspondiente al tercer fármaco en estudio (oxfendazole), se volvieron a utilizar los 4 animales del grupo testigo, lo cual permitió un mejor aprovechamiento de las ovejastestiguas con las que se contaba.

4. Medida del pH del rumen

Se utilizó un potenciómetro portátil (Corning, modelo No

613-A) y previa calibración con solución buffer pH 7.0, se hicieron las lecturas introduciendo directamente los electrodos a través de la fístula, hasta el saco ventral del rumen.

5. Determinación de la digestibilidad

Se siguió el método de Mellenberger (43), empleándose en este caso como sustrato, la fibra obtenida por el tratamiento químico del rastrojo de maíz, según se describe en el siguiente punto.

5.1. Tratamiento del rastrojo

Se realizó de la siguiente manera (48):

En un vaso de precipitados de 4 litros se colocaron 140 g de rastrojo de maíz, picado, se agregan 3 litros de una solución hirviente de ácido sulfúrico al 1% y la mezcla se mantuvo en ebullición durante 30 minutos, al cabo de los cuales se filtró el material a través de 2 capas de gasa simple y se lavó con agua corriente hasta neutralizar la acidez.

Después de eliminar el exceso de agua, el material se colocó nuevamente en un vaso de precipitados de 4 litros, con una solución hirviente de hidróxido de sodio al 1% y se mantuvo la mezcla en ebullición durante 30 minutos, pasados los cuales se quitó la mezcla del fuego y se dejó en reposo 24 horas. Luego se filtró el material a través de 2 capas de gasa simple y se lavó con agua corriente hasta neutralizar la alcalinidad. Finalmente el material se secó en una estufa a 40° C durante 24 horas.

Este sustrato fue previamente molido, tamizado a través de

un cedazo de malla 40 y posteriormente se le desecó a 100°C durante 24 horas.

5.2. Estimación de la digestibilidad

Para obtener la digestibilidad del rastrojo de maíz tratado, se procedió del siguiente modo:

Se toman 0.25 g de sustrato en tubos de ensayo de 22 x 195 mm puestos previamente a peso constante. Luego se adiciona a cada tubo 3 ml de agua para humedecer la muestra, durante 10 minutos.

Se agrega a cada muestra humedecida, 17.5 ml de líquido ruminal y 17.5 ml de solución amortiguadora o saliva artificial de McDou - gall (44), ajustada a pH 6.8 y cuya composición es la siguiente:

NaHCO_3	9.8 g
$\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$	9.3 "
NaCl	0.47 "
KCl	0.57 "
CaCl_2 (anhidro)	0.04 "
MgCl_2 (anhidro)	0.06 "

Los tubos fueron burbujeados con anhídrido carbónico, cerrados con tapones de goma con un pequeño escape de gases a modo de válvula de Bunsen y colocados horizontalmente en una incubadora a una temperatura constante de 39°C, agitándolos manualmente 2 veces al día y a lo largo de las 96 horas que duró la incubación.

Al final del periodo de fermentación, las muestras fueron -

centrifugadas a 1800 rpm por 15 minutos. El sobrenadante fue separado por succión hasta llegar a un medio centímetro de la superficie del sedimento, el cual fue resuspendido en 35 ml de agua y centrifugado como en el caso anterior, eliminándose el sobrenadante por succión. Los residuos fueron entonces secados a 100°C por 48 horas. Para determinar la materia seca proveniente de la contribución del líquido ruminal se usaron tubos conteniendo solamente solución de McDougall (17.5 ml) y líquido ruminal (17.5 ml).

Para calcular la digestibilidad de la materia seca se usó la siguiente fórmula:

$$\% \text{ digestibilidad} = 100 \left[\frac{0.25R - (RMS - MRLR)}{0.25} \right]$$

En donde:

RMS = Residuo de materia seca (g)

MRLR = Materia seca del líquido ruminal (g).

En forma adicional, se efectuó por el mismo método (43), una prueba para estimar la digestibilidad in vitro del rastrojo tratado, adicionando directamente a los tubos de ensayo el benzimidazol en 3 diferentes niveles de dosis: el nivel A, simulando la concentración aproximada que cada fármaco debió alcanzar en el retículo-rumen cuando fue administrado a las ovejas; y los niveles B y C, equivalentes al doble y cuádruple de dicho nivel, respectivamente. Para poder simular la concentración de cada fármaco en el retículo-rumen, se estimó el contenido de los preestómagos en un 17% del peso corporal, teniendo en cuenta los estudios de Forbes (27), quien calculó el volumen del rumen de las

ovejas entre 7.6 y 9.0 litros para animales que pesaban de 43.5 a 50.9 Kg , o una media de 17.7% del peso vivo, y otros estudios que estiman que el contenido del rumen-retículo en animales adultos puede variar entre el 10 y el 20% del peso corporal (18).

6. Determinación de los AOV

6.1. Conservación de las muestras

Se tomaron muestras de líquido ruminal (5 ml) en tubos de centrifuga de 15 ml de capacidad, adicionándoles 1 ml de una solución saturada de bicloruro de mercurio para su conservación. En esta forma, las muestras se mantuvieron en refrigeración hasta el momento de ser analizadas.

6.2. Preparación y análisis de las muestras

Se empleó el siguiente procedimiento (3):

A cada muestra se añade 1 ml de una solución de ácido metafosfórico y ácido fórmico al 25%, siendo la proporción de estas dos sustancias de 3:1. Se centrifuga esta mezcla por 30 minutos a 2000 rpm para obtener un líquido libre de sólidos, y se inyectan 3 µl al cromatógrafo de gases (Varian, serie 3700 y graficador modelo 9176)

Para obtener la curva estándar se prepara una mezcla de los tres ácidos grasos en estudio, en la siguiente proporción:

Acido acético	0.2670 g
Acido propiónico	0.1300 "
Acido butírico	0.0757 "

Se disuelven los tres en agua destilada y se afora a 50 ml . De esta solución se inyectan 1, 2, 3, 4 y 5 μ l, respectivamente, para obtener una curva estándar. Se inyecta una solución estándar después - de cada 5 muestras para ver si no cambia el patrón de las curvas con el tiempo.

Los cálculos se hacen a partir de las comparaciones de las alturas de los picos que producen las muestras en el registro, respecto a las alturas de las soluciones estándar.

La columna del cromatógrafo fue de acero inoxidable de 6' x 1/8" llena de chromosorb W-ENC3 60/80 de malla, con 20% de tsum-80 y 2% de ácido fosfórico. Las condiciones del aparato fueron las siguientes:

Inyector:	Temperatura de 110°C
Columna :	Temperatura de 110°C
Detector iónico:	Temperatura de 200°C
Flujo de nitrógeno:	30 ml/minuto
Flujo de aire:	200 ml/minuto
Flujo de hidrógeno:	20 ml/minuto
Sensibilidad:	10 ⁻¹⁰ amp/volt
Velocidad del papel:	0.25 cm/minuto.

RESULTADOS

1. Efectos de los benzimidazoles sobre la digestibilidad de la fibra

Los valores de la digestibilidad de la fibra (rastrajo-tratado), frente a la acción del líquido ruminal de las ovejas del grupo testigo, oscilaron entre 91.24% y 95.02%, no existiendo diferencia estadística entre los valores correspondientes a los 8 días de observación ($P < 0.05$). Estos valores del grupo testigo constituyeron el patrón de digestibilidad para compararlos con los valores de la digestibilidad de los grupos de ovejas dosificadas con benzimidazoles (fendendasole, albendasole y oxfendasole, respectivamente).

El cuadro 3, muestra los valores de digestibilidad (%) del rastrajo tratado, tomando como inóculo el líquido ruminal procedente de ovejas del grupo testigo y de ovejas dosificadas con benzimidazoles, notándose en dicho cuadro así como en la figura 3, una disminución general de la digestibilidad correspondiente a los grupos de ovejas que recibieron benzimidazoles, en relación a los valores del grupo testigo; disminución que sin embargo fue ligera ya que los valores oscilaron solamente dentro del estrecho margen de 3.6% aproximadamente. Al efectuar el análisis estadístico mediante un diseño factorial (grupos x días), dicha disminución resultó significativa sólo para el albendasole ($P < 0.05$). A través del mismo diseño, se encontró una disminución significativa de la digestibilidad correspondiente a los 2 primeros días posteriores a la dosificación con benzimidazoles ($P < 0.05$), a partir de los cuales se observa una tendencia a la recuperación de

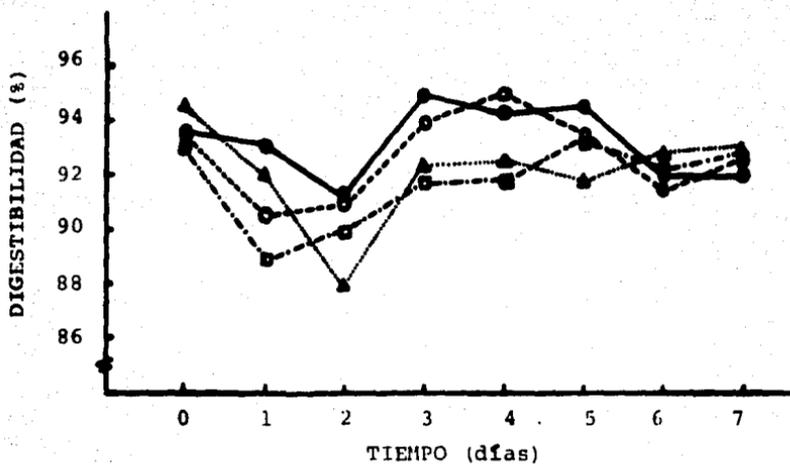


FIGURA 3. Promedios de la digestibilidad (%) del rastrojo tratado, frente a la acción del líquido ruminal de ovejas del grupo testigo y de ovejas dosificadas con benzimidazoles: (●), control; (○), fenbendazole ; (◻), albendazole; (◄), oxfendazole.

CUADRO 3

DIGESTIBILIDAD (%) DEL PASTOREO TRATADO, FRENTE A LA ACCION DEL LIQUIDO RUMINAL DE OVEJAS DEL GRUPO TESTIGO Y DE OVEJAS BOSIFICADAS CON BENZIMIDAZOLES

Tiempo (días)	Grupos				Medias
	Testigo	Penbendasole	Albendasole	Oxfendasole	
0	93.51 ± 1.72	93.38 ± 1.00	92.98 ± 0.82	94.61 ± 0.92	93.62
1	93.10 ± 1.79	90.56 ± 1.47	88.92 ± 1.05	91.55 ± 0.69	91.25 ^{**}
2	91.24 ± 1.20	90.95 ± 1.34	89.02 ± 1.38	87.88 ± 2.80	87.77 ^{**}
3	95.02 ± 1.14	93.86 ± 1.24	91.75 ± 0.37	92.35 ± 1.97	93.24
4	94.34 ± 1.10	95.04 ± 1.11	91.81 ± 1.07	92.51 ± 0.85	93.42
5	94.56 ± 1.86	93.54 ± 1.52	93.30 ± 1.19	91.77 ± 1.03	93.29
6	92.07 ± 1.70	91.55 ± 1.52	92.22 ± 0.66	92.82 ± 0.76	92.16
7	92.03 ± 0.96	92.61 ± 1.66	92.80 ± 0.57	93.03 ± 0.74	92.61
Medias	93.34 ^a	92.68 ^{ad}	91.60 ^d	92.86 ^{ad}	

^a Media ± Desviación estandar con base en cuatro animales por grupo.

^b Muestras tomadas inmediatamente antes de la desfibrosación (excepto en el grupo testigo).

^{ad} Las medias de los grupos con diferente letra, difieren significativamente (P<0.05).

^{**} Diferencia significativa (P<0.01) para las medias de los diferentes días respecto al día 0.

los valores iniciales (día 0) y/o los del patrón de digestibilidad (grupo testigo).

En vista de que la disminución de los valores de la digestibilidad de la fibra por efecto de los bensimidazoleos fue mínima y solamente significativa para uno de los fármacos (albendazole), se llevó a cabo una prueba adicional de digestibilidad de la fibra (rastroteo tratado), por el mismo método (43), pero adicionando directamente a los tubos de fermentación cada uno de los 3 fármacos en estudio y en 3 niveles diferentes, de acuerdo con lo descrito en las páginas 33 y 34, es decir, simulando con el nivel de dosis A, la concentración que debió alcanzar cada fármaco en el rumen al ser administrado a las ovejas, y haciendo que los niveles B y C representen el doble y cuadruple del nivel A, respectivamente. El objeto de este nuevo experimento fue corroborar el hallazgo de que los bensimidazoleos deprimen la capacidad celulolítica del líquido ruminal, disminuyendo en consecuencia los valores de la digestibilidad de la fibra usada como sustrato. Los resultados de dicho experimento se presentan en la figura 4 y en el cuadro 4, observándose una ligera disminución de los valores de digestibilidad en las fermentaciones en las que se empleó el líquido ruminal adicionado con bensimidazoleos con los niveles A. Dicha disminución resultó razonablemente parecida a la disminución de la digestibilidad causada al administrar los fármacos a las ovejas in vivo. Es necesario mencionar que pese a que solamente los niveles C arrojaron diferencia significativa ($P < .05$) respecto a los niveles A, es perceptible la relación dosis-respuesta, directa, entre la concentración del fármaco y el grado de depresión de la digestibilidad.

2. Efectos de los bensimidazoleos sobre el pH del rumen

No se encontraron efectos significativos de ninguno de

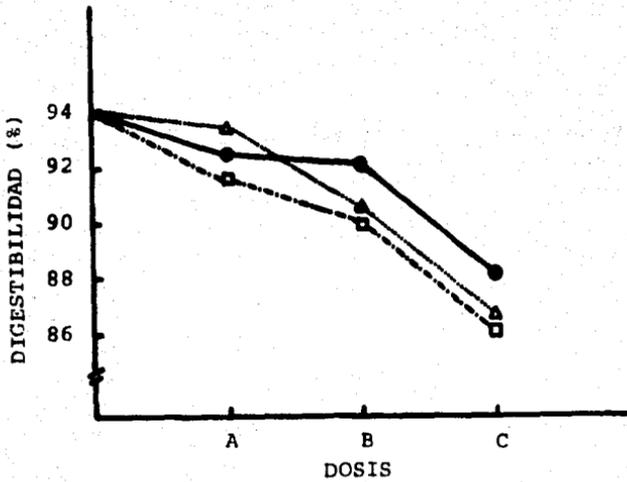


FIGURA 4. Digestibilidad (%) del rastrojo tratado, frente a la acción del líquido ruminal de ovejas, incubado con la adición in vitro de benzimidazoles en tres dosis - (●), fenbendazole; (■), albendazole; (▲), oxfendazole.

CUADRO 4

DIGESTIBILIDAD (%) DEL PASTORJO TRATADO, FRENTE A LA ACCION DEL LIQUIDO RUMINAL DE OVEJAS, INCUBADO CON LA ADICION in vitro DE BENZINIDAZOLES EN 3 DOSIS DIFERENTES ^a

Grupos	Dosis ^b			Medias
	A	B	C	
Testigo ^c	94.05 ± 0.85	94.05 ± 0.85	94.05 ± 0.85	94.05 ^d
Fenbendazole	92.48 ± 1.20	92.06 ± 0.99	88.12 ± 1.96	90.89 ^e
Albendazole	91.55 ± 1.12	89.99 ± 1.47	86.20 ± 1.72	89.25 ^e
Oxfendazole	93.47 ± 1.12	90.55 ± 1.44	86.67 ± 1.82	90.23 ^e
Medias	92.89 ^f	91.67 ^f	88.76 ^e	

^a Media ± Desviación estandar con base en cuatro animales.

^b La dosis 4, simula la concentración probable que cada fármaco debió alcanzar en el rumen al ser administrado a las ovejas.

^c Se usó el mismo testigo para todas las dosis.

^d Las medias de los grupos con diferente letra en la superinscripción, difieren significativamente (P < .01).

^e Las medias de los niveles con diferente letra en la superinscripción, difieren significativamente (P < .01).

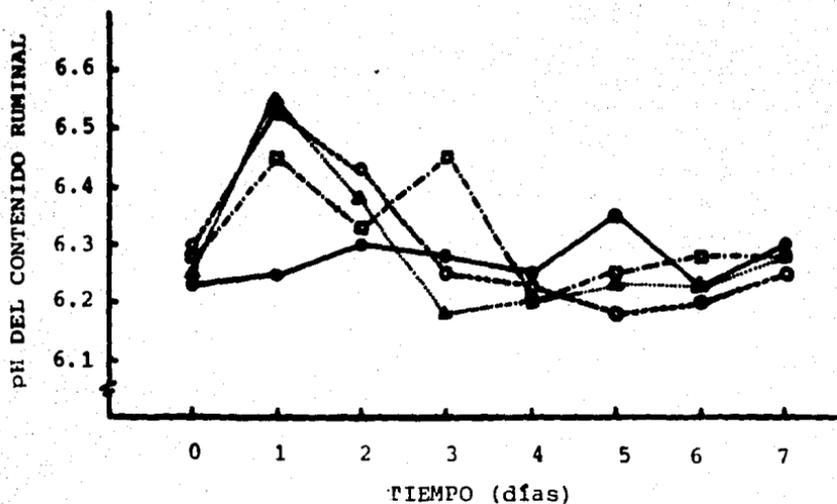


FIGURA 5. Promedios del pH del líquido ruminal, correspondientes a ovejas del grupo testigo y a ovejas dosificadas con benzimidazoles: (●), control; (○), fenbendazole; (■), albendazole; (▲), oxfendazole.

CUADRO 5

VALORES DEL pH DEL LIQUIDO RUMINAL CORRESPONDIENTES A OVEJAS DEL GRUPO TESTIGO
Y A OVEJAS DOSIFICADAS CON BENZIMIDAZOLES ^a

Tiempo (días)	Grupos				Medias
	Testigo	Fenbendazole	Albendazole	Oxfendazole	
0 ^b	6.23 ± 0.22	6.30 ± 0.29	6.28 ± 0.31	6.25 ± 0.32	6.26
1	6.25 ± 0.24	6.53 ± 0.31	6.45 ± 0.32	6.55 ± 0.36	6.44 ^{**}
2	6.30 ± 0.34	6.43 ± 0.44	6.33 ± 0.31	6.38 ± 0.35	6.36
3	6.28 ± 0.31	6.25 ± 0.24	6.45 ± 0.36	6.18 ± 0.57	6.29
4	6.25 ± 0.32	6.23 ± 0.22	6.20 ± 0.29	6.20 ± 0.00	6.22
5	6.35 ± 0.32	6.18 ± 0.22	6.25 ± 0.24	6.23 ± 0.22	6.25
6	6.23 ± 0.22	6.20 ± 0.29	6.28 ± 0.31	6.23 ± 0.31	6.23
7	6.30 ± 0.31	6.25 ± 0.24	6.28 ± 0.31	6.28 ± 0.39	6.28
Medias	6.27 ^c	6.29 ^c	6.31 ^c	6.28 ^c	

^a Media ± Desviación estándar con base en cuatro animales por grupo.

^b Muestras tomadas inmediatamente antes de la desacidificación (excepto en el grupo testigo).

^c Las medias de los grupos con la misma letra, no difieren significativamente (P<.05).

^{**} Diferencia significativa (P<.01) para las medias de los diferentes días respecto al día 0.

los bensimidazoles sobre los valores del pH ruminal, ya que los promedios para los diferentes grupos oscilaron escasamente entre 6.27 y 6.31 (cuadro 5).

En el análisis del experimento factorial (grupos x días), se encontró que el pH fue significativamente mayor ($P < 0.05$) en el primer día de la post-dosificación con bensimidazoles respecto al día 0 (cuadro 5 y figura 5). Por otro lado, se observa que aunque en el resto de días los cambios del pH respecto al día 0 no fueron significativos, los valores promedio, ligeramente mayores a los del día 0, se mantienen hasta el segundo o tercer día posterior a las dosificaciones, a partir de los cuales los valores del pH tienden a disminuir hasta valores cercanos a los del día 0 y a los del grupo testigo. Es de notar que aunque los valores del pH ruminal son ligeramente mayores en los grupos de ovejas dosificadas con bensimidazoles, frente a ovejas del grupo testigo (cuadro 5), dichas diferencias no fueron significativas (cuadro 10).

3. Efectos de los bensimidazoles sobre la concentración de los AGV totales en el líquido ruminal

La concentración de los AGV totales fue la variable que se afectó más sensiblemente por efecto de los bensimidazoles (figura 6 y cuadro 6), destacándose el hecho de que la concentración de los AGV totales del grupo testigo fue diferente a la de los grupos de ovejas dosificadas con bensimidazoles, en los cuales los valores disminuyeron significativamente ($P < 0.01$). Además se encontraron diferencias significativas ($P < 0.01$) entre los efectos del fenbendasole frente al albendazole y del fenbendasole frente al oxfendasole, siendo la depresión de los AGV totales, menor en el caso del fenbendasole.

Considerando la concentración de los AGV totales respecto al factor tiempo (días), se obtuvieron los resultados que se muestran en

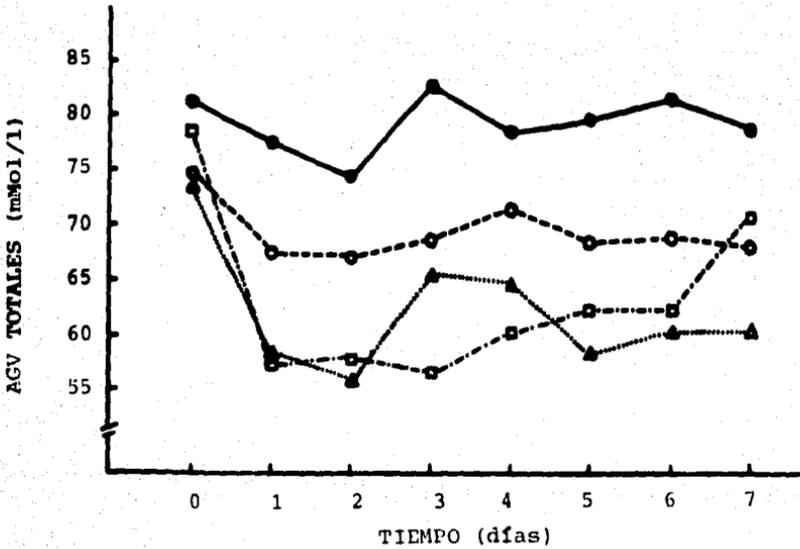


FIGURA 6. Promedios de la concentración de AGV totales en el líquido ruminal de ovejas del grupo testigo y de ovejas dosificadas con benzimidazoles: (●), testigo; (○), fenbendazole; (◻), albendazole; (▲), oxfendazole.

CUADRO 6

CONCENTRACION DE LOS ACIDOS GRASOS VOLATILES TOTALES (mMol/l) EN EL LIQUIDO RENINAL PROVENIENTE DE OVEJAS DEL GRUPO TESTIGO Y DE OVEJAS DOSIFICADAS CON BENZIMIDAZOLES ^a

Tiempo (días)	Grupos				Medias
	Testigo	Fenbendazole	Albendazole	Oxfendazole	
0 ^b	80.14 ± 1.18	74.73 ± 1.68	78.46 ± 1.05	73.47 ± 1.87	76.70
1	77.51 ± 1.77	65.55 ± 1.35	57.29 ± 1.70	58.39 ± 1.65	65.18 ^{**}
2	74.79 ± 1.58	67.32 ± 1.72	57.91 ± 1.64	55.89 ± 1.83	63.98 ^{**}
3	82.63 ± 2.00	68.50 ± 1.65	56.74 ± 1.46	65.50 ± 1.72	68.34 ^{**}
4	78.34 ± 1.58	71.43 ± 1.88	60.43 ± 1.07	64.88 ± 2.22	68.77 ^{**}
5	79.81 ± 1.05	68.42 ± 1.24	62.28 ± 1.45	58.24 ± 2.08	67.19 ^{**}
6	81.51 ± 1.43	68.71 ± 1.54	62.42 ± 1.79	60.10 ± 2.16	68.18 ^{**}
7	78.82 ± 1.84	68.01 ± 1.90	70.71 ± 1.57	60.27 ± 1.67	69.47 ^{**}
Medias	79.19 ^o	69.34 ^d	63.28 ^o	62.09 ^o	

^a Media ± Desviación estandar con base en cuatro animales por grupo.

^b Muestras tomadas inmediatamente antes de la dosificación (excepto en el grupo testigo).

^o Las medias de los grupos con diferente letra, difieren significativamente (P<0.1).

^{**} Diferencia significativa (P<0.1) para las medias de los diferentes días respecto al día 0.

- 45 -

la figura 6 y en el cuadro 6, observándose que durante los 7 días posteriores a las dosificaciones, los valores de los AGV totales fueron inferiores en todos los grupos de ovejas dosificadas con benzimidazoles, respecto a los AGV totales correspondientes a las diferentes drogas en el día 0 ($P < .01$). Además, llama la atención el hecho de que, al igual que en el caso de la digestibilidad y en el caso del pH ruminal, las alteraciones de los AGV totales fueron más manifiestas en los 2 primeros días posteriores a las dosificaciones con los diferentes benzimidazoles. En los cuadros 6 y 10 se observa también que los AGV totales tuvieron valores significativamente menores ($P < .01$) en los grupos de ovejas dosificadas con benzimidazoles.

4. Efectos de los benzimidazoles sobre las proporciones molares de los AGV

Si bien es cierto que la concentración de los AGV totales presentó notables variaciones, las proporciones molares del ácido acético, propiónico y butírico, en términos generales, se mantuvieron inalterados al ser las ovejas dosificadas con los diferentes benzimidazoles, si se comparan estos valores con los del grupo testigo (cuadros 7 al 10). Esto se exceptúa para el caso del fenbendazole en el cual, las proporciones molares del ácido propiónico se mantuvieron constantes respecto al grupo testigo, pero el ácido acético en cambio se elevó significativamente ($P < .01$) de 72.86% a 75.38% Mol y el ácido butírico bajó de 9.31% Mol a 7.78% Mol.

Es notable el hecho de que en términos de proporciones molares de los AGV, no se encontró diferencia significativa ($P < .01$) entre las muestras correspondientes al momento previo a las dosificaciones con benzimidazoles y las muestras de los 7 días posteriores a ellas, siendo los valores de estos últimos, estadísticamente semejantes entre sí ($P < .01$), tal como se observa en los cuadros 7, 8 y 9.

CUADRO 7

PROPORCIONES DE ACIDO ACETICO (% Mol) RESPECTO A LA MEZCLA TOTAL DE ACIDOS GRASOS VOLATILES DEL LIQUIDO RUMINAL PROVENIENTE DE OVEJAS DEL GRUPO TESTIGO Y DE OVEJAS DOSIFICADAS CON FENBENDASOLE^a

Tiempo (días)	Grupos				Medias
	Testigo	Fenbendasole	Albendasole	Oxfendasole	
0 ^b	71.84 ± 1.48	73.55 ± 1.42	72.53 ± 1.44	74.53 ± 1.27	73.11
1	73.73 ± 1.34	76.74 ± 1.38	71.32 ± 1.45	71.05 ± 1.43	73.21 ^{NS}
2	75.71 ± 0.46	76.30 ± 1.39	71.45 ± 1.52	72.19 ± 1.35	73.91 ^{NS}
3	70.60 ± 1.48	74.71 ± 1.02	73.46 ± 1.49	73.37 ± 0.88	73.03 ^{NS}
4	72.34 ± 0.86	75.07 ± 1.30	70.24 ± 1.08	72.22 ± 1.49	72.47 ^{NS}
5	73.42 ± 1.06	76.44 ± 2.02	72.09 ± 1.80	70.68 ± 1.81	73.16 ^{NS}
6	72.52 ± 1.18	74.78 ± 1.29	71.91 ± 1.72	71.60 ± 1.91	72.70 ^{NS}
7	72.70 ± 1.47	75.42 ± 1.57	72.15 ± 1.75	71.40 ± 1.45	72.92 ^{NS}
Medias	72.86 ^c	75.38 ^d	71.88 ^c	72.13 ^c	

^a Media ± Desviación estándar con base en cuatro animales por grupo.

^b Muestras tomadas inmediatamente antes de la dosificación (excepto en el grupo testigo).

^{cd} Las medias de los grupos con diferente letra, difieren significativamente (P<.01).

^{NS} Diferencia no significativa entre las medias de los diferentes días respecto al día 0.

48

CUADRO 8

PROPORCIONES DE ACIDO PROPIONICO (% Mo1) RESPECTO A LA MECLA TOTAL DE ACIDOS GRASOS VOLATILES DEL LIQUIDO RUMINAL PROVENIENTE DE OVEJAS DEL GRUPO TESTIGO Y DE OVEJAS DOMIFICADAS CON DIMINIDAZOLES ^a

Tiempo (días)	Grupos				Medias
	Testigo	Fenbendazole	Albendazole	Oxfendazole	
0 ^b	17.80 ± 0.93	17.91 ± 1.19	18.21 ± 0.91	16.99 ± 0.98	17.73
1	17.77 ± 0.94	16.57 ± 0.88	19.34 ± 1.90	18.88 ± 0.97	18.14 ^{NS}
2	16.89 ± 0.68	15.93 ± 1.19	17.85 ± 1.11	18.72 ± 1.26	17.35 ^{NS}
3	19.61 ± 1.20	17.33 ± 0.67	17.70 ± 1.23	17.68 ± 1.14	18.08 ^{NS}
4	17.04 ± 0.96	16.81 ± 0.72	19.28 ± 0.72	19.21 ± 1.11	18.08 ^{NS}
5	17.76 ± 0.66	16.26 ± 1.79	18.21 ± 1.22	19.17 ± 1.22	17.85 ^{NS}
6	18.00 ± 0.84	17.26 ± 1.18	17.98 ± 0.70	19.66 ± 1.41	18.23 ^{NS}
7	17.52 ± 0.89	17.45 ± 1.27	17.90 ± 1.56	19.43 ± 0.87	18.08 ^{NS}
Medias	17.80 ^{cd}	16.94 ^d	18.31 ^{bc}	18.76 ^b	

^a Media ± Desviación estándar con base en cuatro animales por grupo.

^b Muestras tomadas inmediatamente antes de la domificación (excepto en el grupo testigo).

^{cde} Las medias de los grupos con diferente letra, difieren significativamente (P<.01).

^{NS} Diferencia no significativa entre las medias de los diferentes días respecto al día 0.

CUADRO 9

PROPORCIONES DE ACIDO BUTIRICO (% Mol) RESPECTO A LA MEZCLA TOTAL DE ACIDOS GRASOS VOLATILES DEL LIQUIDO RUMINAL PROVENIENTE DE OVEJAS DEL GRUPO TESTIGO Y DE OVEJAS DOSIFICADAS CON BENZIMIDAZOLES ^a

Tiempo (días)	Grupos				
	Testigo	Fenbendazole	Albendazole	Oxfendazole	Medias
0 ^b	10.36 ± 1.23	8.55 ± 0.79	9.26 ± 1.19	7.65 ± 0.99	8.96
1	8.48 ± 1.05	7.43 ± 0.57	10.69 ± 1.06	10.07 ± 1.32	9.17 ^{NS}
2	7.41 ± 0.51	7.77 ± 0.78	10.71 ± 1.09	9.10 ± 0.66	8.75 ^{NS}
3	9.57 ± 0.93	7.96 ± 0.92	8.84 ± 1.14	8.95 ± 0.86	8.83 ^{NS}
4	10.62 ± 0.53	8.12 ± 1.12	10.48 ± 0.84	8.57 ± 0.98	9.45 ^{NS}
5	8.82 ± 0.92	7.32 ± 1.04	9.71 ± 1.37	10.16 ± 1.45	9.00 ^{NS}
6	9.48 ± 1.04	7.96 ± 0.97	10.12 ± 1.59	8.74 ± 1.36	9.07 ^{NS}
7	9.78 ± 1.19	7.13 ± 0.97	9.95 ± 1.23	9.19 ± 1.19	9.01 ^{NS}
Medias	9.31 ^{cd}	7.78 ^e	9.97 ^c	9.05 ^{cd}	

^a Media ± Desviación estándar con base en cuatro animales por grupo.

^b Muestras tomadas inmediatamente antes de la dosificación (excepto en el grupo testigo).

^{cd} Las medias de los grupos con diferente letra, difieren significativamente (P<0.01).

^{NS} Diferencia no significativa entre las medias de los diferentes días respecto al día 0.

CUADRO 10

RESULTADOS DE LAS COMPARACIONES DE LOS EFECTOS CAUSADOS POR LA DOSIFICACION DE OVEJAS CON HEXZI
NIDABLES, RESPECTO A LAS VARIABLES: DIGESTIBILIDAD DEL RASTROJO TRAPADO, pH RUMINAL, ACIDOS
GRASOS VOLATILES TOTALES Y PROPORCIONES MOLARES DE LOS ACIDOS GRASOS VOLATILES DEL LIQUIDO RUMI
NAL

Comparaciones	Digestibilidad	pH	AGV totales	Proporciones de AGV		
				Acético	Propiónico	Butírico
Testigo - Fenbendasole	NS	NS	**	**	NS	**
Testigo - Albendasole	*	NS	**	NS	NS	NS
Testigo - Oxfendasole	NS	NS	**	NS	NS	NS
Fenbendasole- Albendasole	NS	NS	**	**	**	**
Fenbendasole- Oxfendasole	NS	NS	**	**	**	**
Albendasole - Oxfendasole	NS	NS	NS	NS	NS	NS

^a La significación fue establecida mediante la prueba de Tukey.

* Diferencia significativa (P<.05).

** Diferencia significativa (P<.01).

NS Diferencia no significativa.

5. Análisis de las relaciones entre la digestibilidad, pH ruminal y concentración de los AGV totales del rumen

Con el fin de establecer la calidad e intensidad de las relaciones entre las variables digestibilidad, pH del rumen y AGV totales, tomando conjuntamente los datos del grupo control y los de los 3 hemisindanos en estudio, se practicaron pruebas de correlación y de regresión múltiples, con los resultados que se presentan en el cuadro 11. En dicho cuadro se puede apreciar que los coeficientes de correlación entre la digestibilidad y el pH ruminal fueron negativos, excepto en los días 5 y 6; aunque en ninguno de los días fueron significativos al compararse con el estadístico t .

En cuanto a la digestibilidad y los AGV totales, los coeficientes de correlación fueron todos ellos positivos y significativos en la mayor parte de los días, excepto en los días 0, 6 y 7.

Los coeficientes de correlación entre el pH y los AGV totales fueron negativos, aunque no significativos para los días 0, 6 y 7.

Mediante la prueba de regresión múltiple, no se pudo explicar la relación entre la digestibilidad y el pH ruminal, puesto que en todos los casos, los coeficientes de regresión resultaron no significativos mediante la prueba de F .

CUADRO 11

COEFICIENTES DE CORRELACION ENTRE LA DIGESTIBILIDAD DEL PASTOREJO TRAPADO, EL pH DEL RUMEN Y LA CONCENTRACION DE ACIDOS GRASOS VOLATILES TOTALES DEL LIQUIDO RUMINAL, CORRESPONDIENTES A OVEJAS DEL GRUPO TESTIGO Y A OVEJAS DESIFICADAS CON BENZINADOLES, TOMADAS CONJUNTAMENTE

Items	Tiempo (días)								
	0 ^a	1	2	3	4	5	6	7	
Digestibilidad - pH	-0.1001	-0.0387	-0.0066	-0.3047	-0.1504	0.3536	0.1823	-0.2446	
Digestibilidad - AGV	0.1349	0.6583 ^{***}	0.4823 [*]	0.4939 [*]	0.6843 ^{***}	0.4210 [*]	0.1753	0.1684	
pH - AGV	-0.0404	-0.4356 [*]	-0.4714 [*]	-0.6918 ^{***}	-0.4025 [*]	-0.4096 [*]	-0.1639	-0.0487	

^a Muestras tomadas inmediatamente antes de las desificaciones.

^{*} Significativa (P<.10).

^{***} Significativa (P<.01).

DISCUSION

En el presente trabajo se contó con ovejas sin padecimientos clínicos aparentes, con 3 semanas de adaptación a la dieta (heno de alfalfa del mismo lote y calidad) y totalmente recuperados de la disminución de peso que experimentaron como consecuencia del cambio de dieta, de la cirugía para la implantación de las cápsulas ruminales y de la adaptación inicial al ser trasladadas a las instalaciones en las cuales permanecieron durante la realización del trabajo. Todo ello permitió obtener valores diarios estadísticamente homogéneos en el grupo de animales no tratados con los bencimidazoleos, lo que permitió tomarlos como patrones de comparación con el fin de precisar cambios en los animales que recibieron bencimidazoleos, tanto en lo que se refiere a la digestibilidad de la fibra, como para el pH y los AGV totales del rumen (figuras 3, 5, 6 y cuadros 3, 5 y 6).

Los efectos de la fistulación de los animales sobre la nutrición de éstos ha sido estudiada por algunos autores, y en general, se asume que la digestión de los animales fistulados es similar a la de los intactos. Al respecto se puede mencionar un experimento (31) en el que se determinó que los coeficientes de digestión para la materia seca, proteína cruda y extracto etéreo, no se alteraron significativamente en vaquillas con fistula ruminal. En otro trabajo (55), tampoco se encontró diferencia significativa entre vacas con fistula ruminal e intactas, respecto a criterios como la ingestión, digestibilidad y balances de N, entre otros.

1. Efecto de los bencimidazoleos sobre la digestibilidad del rastrojo tratado

Los porcentajes de digestibilidad del rastrojo tratado ,

obtenidos con el líquido ruminal de las ovejas testigo y que oscila -
ren entre 91.24 y 95.02%, con una media general de 93.34%, resultaron
superiores a los reportados por Mellenberger (43) para la digestibili-
dad in vitro de sustratos como la materia seca procedente de la pul-
pa de madera (30.7%) y la pulpa de madera tratada con amoníaco (47.9%).
Esta diferencia resulta comprensible, dada la calidad de dichos sub-
stratos que se supone, contienen una mayor proporción de sustancias in
digeribles o de difícil fermentación, tal es el caso de la lignina. En
cambio, los valores encontrados aquí, resultan parecidos a los repor-
tados por el mencionado autor en el caso de la fibra de algodón - -
(92.1%), tras 96 horas de incubación con líquido ruminal, puesto que
el sustrato que se empleó en el presente trabajo está constituido ca
si totalmente por fibra, ya que el tratamiento químico que se utilizó
para obtenerlo es similar al mencionado por Hingate (36) para la ob-
tención de la fibra cruda.

Al comparar el valor de la digestibilidad del grupo testigo
correspondiente a los días que duró el experimento, considerados en
forma global, frente a cada uno de los benzimidazole por separado; -
los valores de éstos resultaron en promedio inferiores: control , -
93.34%; fenbendazole, 92.68%; albendazole, 91.60% y oxfendazole, -
92.06%; disminución que puede considerarse como mínima, excepto para
el albendazole que al parecer es el que causa una mayor depresión so-
bre la función de los microorganismos ruminales.

La disminución significativa de la digestibilidad observada
en los 2 primeros días post-dosificación para el caso de los 3 benzi-
midazole en estudio, es explicable si se tiene en cuenta que el tien-
po de permanencia de la digesta y de los benzimidazole en el rumen -
es de aproximadamente 1-2 días (36,37), y considerando además que es-

tos fármacos se absorben sólo en cantidad insignificante en el estómago y se evacúan casi totalmente con las heces sin transformación.

Sin embargo, pese a que los benzimidazoles en las dosis empleadas aquí y que son las mismas que se usan en la práctica médica, ejercieron una acción depresora sobre la función celulolítica de los microorganismos del rumen; dicha acción desapareció rápidamente, ya que la recuperación de los valores de la digestibilidad de la fibra se constató desde el tercer día post-dosificación. Esto puede indicar que dichos fármacos, en tales dosis, no significan un grave peligro para la salud del animal y para la producción ganadera, si se tiene en cuenta sobre todo que la fermentación de la celulosa es la función crítica de los microorganismos del estómago del ruminante y si se piensa además en los beneficios que estos fármacos proporcionan por su comprobada eficacia antihelmíntica.

Los resultados sobre la digestibilidad del rastrojo tratado, nos indican que después de añadir directamente los benzimidazoles a los tubos de fermentación, se presentan tendencias lógicas de las curvas de digestibilidad (figura 4), las cuales reflejan una relación directa entre el nivel o concentración del fármaco en los tubos y el efecto depresor sobre la digestibilidad.

2. Efectos de los benzimidazoles sobre el pH ruminal

Los valores del pH del grupo testigo y que oscilaron entre los valores de 6.23 y 6.35, son superiores a los reportados por Briggs y colaboradores (11) y que fueron de 5.2 a 5.45. Debe considerarse sin embargo que la ración utilizada en el presente trabajo (hecho de alfalfa de calidad mediana) difiere de la utilizada en el repor-

te mencionado (alfalfa triturada y maiz machacado), que como se comprueba, contiene proporcionalmente una mayor cantidad de carbohidratos de fácil fermentación, lo cual, sumado al hecho de que la alfalfa estuvo triturada, condicionó una mayor producción de AGV.

La elevación significativa del pH ruminal en el primer día posterior a las dosificaciones, coincide con la disminución de la digestibilidad en los 2 primeros días post-dosificaciones, en los cuales es clara la depresión de la función fermentativa. Como consecuencia, la producción de AGV también se muestra deprimida, puesto que, como ya se ha mencionado, existe una relación inversa entre la concentración de AGV totales y el pH del contenido ruminal (11). Dicha relación se constató también en el presente trabajo mediante el análisis de correlación, cuyos coeficientes significativos variaron entre -0.4025 y -0.6918 para estas 2 últimas variables (cuadro 11).

3. Efectos de los benzimidazoles sobre la concentración de los AGV del líquido ruminal

Los promedios de los AGV totales en el líquido ruminal y que oscilaron para el grupo testigo entre 74.79 y 82.63 mMol/l, con una media de 79.19 mMol/l, son inferiores a los reportados por Gray y Pilgrim (28) en ovejas alimentadas con heno de alfalfa, quienes encontraron una concentración de $93 \mu\text{mol/ml}$ en el momento de administrar la comida y de $216 \mu\text{mol/ml}$, 6 horas después. Esta diferencia podría deberse a la calidad del heno empleado aquí, que como se ha mencionado, no fue de la mejor. Los valores encontrados en el presente trabajo, también son inferiores a los reportados por Gray y colaboradores (29) y que oscilan entre 80 y 140 mMol/l, aunque estos valores corresponden a un experimento en el cual el heno de alfalfa fue administra -

de previamente picado, lo cual favorece un mejor contacto con los microorganismos del rumen y en consecuencia, se logra una mayor acción fermentativa.

El hecho de que la concentración de AGV totales resultara la variable más afectada por la medicación con bensimidazoles, podría deberse a que con la determinación de los AGV no sólo se está midiendo la acción fermentativa de los microorganismos celulolíticos sino también la de los microorganismos que utilizan carbohidratos como el almidón y azúcares de fácil fermentación.

Por otro lado, resulta congruente la relación directa constatada entre la digestibilidad de la fibra y la concentración de los AGV totales, para lo cual los coeficientes de correlación resultaron positivos y significativos para la mayor parte de los días, considerando en forma global los grupos e tratamientos con bensimidazoles (cuadro 11).

4. Efectos de los bensimidazoles sobre las proporciones molares de los AGV

El hecho de que, en términos generales, se hayan mantenido de constantes las proporciones molares del ácido acético, propiónico y butírico en las ovejas que recibieron bensimidazoles (cuadros 7 al 10), y que en cambio la concentración de los AGV totales sí sufrió alteraciones en tales condiciones; nos induce a pensar de que si en verdad los bensimidazoles ejercen un efecto depresor sobre la función fermentativa del rumen, ésta se debería a una acción nociva sobre las poblaciones microbianas consideradas en forma global. Esto es válido al menos para el caso del albandazole y oxfendazole, ya que en el grupo de

ovejas que recibieron fombendazole si hubo alteración del ácido acético y butírico, aunque se mantuvo constante la proporción de ácido propiónico.

Es importante resaltar el hecho de que si bien, la adición - de algunas sustancias a la ración, por ejemplo, sales como el sulfato de sodio, incrementan el propionato en el rumen (61), o la adición de quinoterápicos como la monensina, compuesto que también causa un efecto similar (20,49,52), con resultados benéficos por el aumento de propionato (42,52); los benzimidazoles, bajo las condiciones del presente trabajo, no causaron incremento alguno en las proporciones molares del ácido propiónico.

APPENDICE

CUADRO 12

VALORES GENERALES DE LA DIGESTIBILIDAD (%) DEL RASTROJO TRATADO, FRENTE A LA ACCION DEL LIQUIDO RUMINAL DE OVEJAS DEL GRUPO TESTIGO Y DE OVEJAS DOSIFICADAS CON BENZIMIDAZOLES

Grupos	Animal	Tiempo (dias)							
		0 ^a	1	2	3	4	5	6	7
Testigo	1	89.20	95.20	90.92	93.20	94.96	91.14	89.26	92.12
	2	95.90	93.14	90.02	95.36	95.72	96.90	94.94	92.82
	3	94.76	97.60	90.70	96.28	93.18	98.08	89.92	90.72
	4	94.18	90.04	93.30	95.22	93.48	92.10	94.14	92.44
Fenbendazole	1	92.00	91.76	91.96	95.94	93.68	91.16	93.14	90.14
	2	94.36	90.08	90.54	92.56	96.64	96.14	90.02	95.40
	3	94.14	87.76	92.68	94.10	94.60	92.06	93.86	94.56
	4	93.02	92.55	88.62	92.34	95.24	94.78	89.13	90.32
Albendazole	1	92.68	88.04	89.08	91.40	90.10	93.12	91.98	92.74
	2	93.96	90.36	91.38	92.40	92.46	94.40	92.76	92.94
	3	92.48	88.08	86.74	91.94	92.48	94.30	92.36	92.36
	4	92.78	89.18	88.36	91.24	92.18	91.38	91.76	93.14
Oxfendazole	1	93.90	91.94	96.34	95.76	91.64	92.16	92.76	93.24
	2	95.78	91.88	83.80	86.90	92.20	91.70	93.64	93.68
	3	94.06	91.00	79.06	92.46	93.02	90.34	92.28	92.74
	4	94.68	91.36	92.28	94.28	93.16	92.86	92.60	92.44

^a Día anterior a la dosificación (excepto en el grupo testigo).

CUADRO 13

VALORES GENERALES DE LA DIGESTIBILIDAD (%) DEL RAMIÑOJO TRATADO, FRENTE A LA ACCION DEL LIQUIDO RUMINAL DE OVEJAS INCUBADO CON LA ACCION IN VITRO DE BREVINIDADOLLS EN 3 NIVELES

Fármaco	Año 1	Niveles		
		A	B	C
Febendazole	1	93.44	92.80	89.60
	2	91.72	91.20	84.40
	3	91.88	91.20	90.04
	4	92.88	93.04	90.44
Albendazole	1	90.44	89.28	82.84
	2	90.60	90.68	84.64
	3	91.60	87.44	89.24
	4	93.56	92.56	88.08
Oxfendazole	1	91.96	92.08	82.88
	2	93.92	88.16	85.00
	3	93.12	92.52	90.08
	4	94.88	89.44	88.72

^a El nivel A, simula la concentración probable que cada fármaco debió alcanzar en el rumen al ser administrado a las ovejas. Los niveles B y C, son el doble y cuadruple del nivel A.

CUADRO 14

VALORES GENERALES DEL pH DEL LIQUIDO URINARIO, CORRESPONDIENTES A OVEJAS DEL GRUPO TESTIGO Y A OVEJAS DOMIFICADAS CON BENZODIAZOLAS

Grupos	Animal	Tiempo (días)							
		0 ^a	1	2	3	4	5	6	7
Testigo	1	6.2	6.2	6.4	6.2	6.2	6.2	6.2	6.4
	2	6.2	6.3	6.2	6.4	6.4	6.4	6.2	6.2
	3	6.3	6.3	6.2	6.2	6.2	6.4	6.3	6.4
	4	6.2	6.2	6.4	6.3	6.2	6.4	6.2	6.2
Fenbendazole	1	6.4	6.6	6.3	6.2	6.3	6.2	6.2	6.3
	2	6.3	6.4	6.7	6.3	6.2	6.1	6.2	6.2
	3	6.3	6.6	6.4	6.3	6.2	6.2	6.3	6.2
	4	6.2	6.5	6.3	6.2	6.2	6.2	6.1	6.3
Albendazole	1	6.4	6.4	6.4	6.4	6.3	6.2	6.2	6.2
	2	6.3	6.4	6.4	6.5	6.2	6.3	6.4	6.4
	3	6.2	6.6	6.2	6.3	6.1	6.3	6.3	6.2
	4	6.2	6.4	6.3	6.6	6.2	6.2	6.2	6.3
Oxfendazole	1	6.2	6.4	6.4	6.4	6.2	6.2	6.1	6.4
	2	6.4	6.6	6.4	5.7	6.2	6.2	6.2	6.4
	3	6.2	6.5	6.5	6.3	6.2	6.3	6.3	6.1
	4	6.2	6.7	6.2	6.3	6.2	6.2	6.3	6.2

^a Día anterior a la domificación (excepto en el grupo testigo).

103 -

CUADRO 15

VALORES GENERALES DE LA CONCENTRACION DE LOS ACIDOS GRASOS VOLATILES (mEq/l) EN EL LIQUIDO LUMINAL PROVENIENTE DE OVEJAS DEL GRUPO TESTIGO Y DE OVEJAS DOSIFICADAS CON BENZINIDAZOLES

Grupos	Animal	Tiempo (dias)							
		0 ^a	1	2	3	4	5	6	7
Testigo	1	78.30	80.26	75.43	78.10	76.71	79.23	84.29	89.87
	2	80.13	77.67	71.18	87.16	82.07	78.63	81.55	79.06
	3	81.70	79.03	75.59	84.62	77.37	80.26	79.52	74.14
	4	80.43	73.09	76.96	80.68	77.21	81.10	80.68	82.19
Fenbendazole	1	76.99	68.96	64.33	68.68	70.89	68.26	68.99	63.69
	2	76.78	64.89	69.37	64.89	76.59	69.70	68.32	67.33
	3	70.98	68.43	70.32	68.96	69.33	69.39	65.87	68.74
	4	74.16	67.92	65.26	71.45	68.92	66.32	71.66	72.51
Albendazole	1	78.12	55.76	56.27	56.08	61.74	64.73	59.06	68.18
	2	80.10	56.27	57.89	59.06	60.98	62.99	60.26	69.63
	3	78.00	55.54	61.72	54.12	59.86	59.75	65.34	71.20
	4	77.63	71.60	55.76	57.71	59.19	61.64	65.00	73.84
Oxfendazole	1	78.60	57.55	60.39	65.83	63.32	61.81	55.44	62.26
	2	72.74	61.75	54.34	69.22	70.82	61.15	65.87	59.83
	3	70.82	55.27	52.56	62.00	59.07	52.36	57.38	62.49
	4	71.70	58.97	56.28	64.96	66.31	57.65	61.72	56.51

^a Día anterior a la dosificación (excepto en el grupo testigo).

CUADRO 16

VALORES GENERALES DE LAS PROPORCIONES DE ACIDO ACETICO (% No1) RESPECTO A LA MIECLA TOTAL DE ACIDOS GRASOS VOLATILES DEL LIQUIDO SERUMAL PROVENIENTE DE OVEJAS DEL GRUPO TESTIGO Y DE OVEJAS ENFECIDAS CON BENZINIBAZOLES

Grupos	Animal	Tiempo (días)							
		0 ^a	1	2	3	4	5	6	7
Testigo	1	69.73	74.43	75.73	73.14	73.17	74.26	72.50	72.77
	2	70.21	73.54	76.00	67.83	71.39	72.08	72.36	71.59
	3	73.12	75.60	75.57	71.13	72.25	74.43	74.32	75.69
	4	74.28	71.36	75.52	70.28	72.56	72.91	70.90	70.76
Fenbendazole	1	73.87	74.97	74.63	73.47	73.61	76.56	72.83	75.07
	2	73.67	77.07	79.05	75.74	73.85	73.46	76.02	76.75
	3	70.89	79.28	75.48	74.25	77.21	73.57	76.29	77.76
	4	75.76	75.62	76.05	75.39	75.62	82.18	73.97	72.10
Albendazole	1	73.14	72.70	73.50	71.38	70.26	70.48	71.77	67.70
	2	70.20	73.50	71.31	71.77	69.12	76.60	75.51	72.87
	3	75.05	69.93	68.28	75.83	71.85	72.12	78.26	74.69
	4	71.72	69.16	72.70	74.86	69.72	69.14	72.11	73.33
Oxfendazole	1	72.11	69.24	74.75	73.93	71.21	69.90	68.90	74.40
	2	75.30	73.02	72.14	74.14	73.65	73.61	76.07	71.19
	3	75.37	72.64	71.35	72.71	69.61	72.80	68.32	70.44
	4	75.34	69.31	70.50	72.68	74.41	66.40	73.10	69.56

15

^a Día anterior a la desinfección (excepto en el grupo testigo).

GRABO 17

VALORES GENERALES DE LAS PROPORCIONES DE ACIDO PROPIONICO (% No1) RESPECTO A LA MECLA TOTAL DE ACIDOS GRASOS VOLATILES DEL LIQUIDO ORIGINAL PROVENIENTE DE OVEJAS DEL GRUPO TESTIGO Y DE OVEJAS DOSIFICADAS CON BENZIMIDAZOLES

Grupos	Animal	Tiempo (días)							
		0 ^a	1	2	3	4	5	6	7
Testigo	1	18.21	17.64	16.93	18.53	15.90	17.48	18.63	17.60
	2	18.83	17.24	16.23	21.72	18.17	18.40	17.35	17.58
	3	16.95	17.15	17.11	19.10	16.97	17.64	17.43	16.48
	4	17.22	19.06	17.29	19.10	17.10	17.50	18.60	18.42
Penbendazole	1	17.57	17.23	17.35	17.91	17.00	16.70	18.93	17.44
	2	17.66	15.78	13.98	17.41	17.46	17.86	17.37	16.29
	3	19.88	16.03	16.13	17.14	16.30	18.85	15.55	16.34
	4	16.52	17.23	16.24	16.84	16.48	11.61	17.19	19.73
Ibendazole	1	18.51	16.71	17.24	19.26	19.47	18.85	17.95	20.62
	2	18.73	17.24	17.90	17.95	19.51	15.97	17.29	19.16
	3	16.97	24.58	19.54	15.65	18.51	18.83	18.38	15.25
	4	18.61	18.83	16.71	17.95	19.61	19.18	18.28	16.58
Oxfendazole	1	18.37	20.24	16.56	16.40	19.74	18.80	20.47	18.45
	2	16.59	18.22	18.49	16.97	18.28	17.50	17.00	19.56
	3	16.15	18.73	19.88	19.35	20.72	19.25	21.70	19.40
	4	16.85	18.31	19.94	18.01	18.11	21.11	19.48	20.30

^a Día anterior a la dosificación (excepto en el grupo testigo).

CUADRO 18

VALORES GENERALES DE LAS PROPORCIONES DE ACIDO BUTIRICO (% Mol) RESPECTO A LA MEZCLA TOTAL DE ACIDOS GRASOS VOLATILES DEL LIQUIDO RUMINAL PROVENIENTE DE OVEJAS DEL GRUPO TESTIGO Y DE OVEJAS DOSIFICADAS CON BENZINIDAZOLES

Grupos	Animal	Tiempo (días)							
		0 ^a	1	2	3	4	5	6	7
Testigo	1	12.06	7.92	7.34	8.36	10.92	8.26	8.87	9.63
	2	10.96	9.22	7.78	10.45	10.43	9.51	10.28	10.83
	3	9.93	7.25	7.33	9.77	10.79	7.92	8.25	7.82
	4	8.50	9.58	7.19	9.68	10.34	9.58	10.50	10.82
Fenbendazole	1	8.56	7.80	8.02	8.62	9.39	6.74	8.23	7.49
	2	8.67	7.15	6.96	6.84	8.70	8.68	6.60	6.96
	3	9.23	7.61	8.39	8.61	6.49	7.64	8.17	5.91
	4	7.73	7.16	7.71	7.77	7.89	6.21	8.83	8.16
Albendazole	1	8.35	10.58	9.26	9.36	10.27	10.68	10.28	11.67
	2	11.07	9.26	10.80	10.28	11.34	7.43	7.20	7.97
	3	7.97	10.89	12.18	8.52	9.64	9.05	13.36	10.06
	4	9.66	12.01	10.58	7.20	10.67	11.68	9.62	10.08
Oxfendazole	1	6.21	10.51	8.69	9.66	9.05	11.31	10.62	7.15
	2	8.11	8.76	9.37	8.88	8.09	8.90	6.92	9.31
	3	8.47	8.63	8.77	7.94	9.67	7.94	9.99	10.16
	4	7.81	12.38	9.56	9.31	7.48	12.49	7.42	10.14

^a Día anterior a la dosificación (excepto en el grupo testigo).

LITERATURA CITADA

- 1.- Anison, E. y Lewis, D.: El Metabolismo en el Rumen. UTEHA, Mé - xico, 1966.
- 2.- Armour, J.: Activity of oxfendazole against inhibited larvae of Ostertagia ostertagi and Cooperia caenocoele. Vet. Rec., 102: 263-264 (1978).
- 3.- Association of Official Agricultural Chemists: Official Methods of Analysis. 10th ed., Washington, 1965.
- 4.- Ayers, W.: Phosphorylation of cellobiose and glucose by Ruminococcus flavofaciens. J. Bacteriol., 76: 515-517 (1958).
- 5.- Baeder, G., Christ, G., Diwel, D., Kellner, H., Kirsch, R., Lee - we, H., Schultes, H., Schütz, E. and Westen, H.: Fenbendazole: a new highly effective anthelmintic. Experientia, 30: 753-754 (1974).
- 6.- Baldwin, R., Wood, W. and Emery, R.: Conversion of glucose-¹⁴C to propionate by the rumen microbiota. J. Bacteriol., 85: 1346-1349 (1963).
- 7.- Bell, J. and Tomlinson, R.: Metabolites of a new anthelmintic - agent, oxfendazole. Fed. Proc., 35: 912-916 (1976).
- 8.- Bloomfield, R., Kearley, H., Greach, D. and Muhrer, R.: Ruminant pH and absorption of ammonia and VFA. J. Anim. Sci., 22: 833 (1963).
- 9.- Borisova, M.: Mechanism of conductivity of bimolecular lipid - membranes in the presence of tetrachlorotrifluoromethylbenzimidazole. J. Membr. Biol., 18: 243-261 (1974).
- 10.- Brown, E.: Effects of benzimidazole on the purine and pyrimidine metabolism of yeast. Biochim. Biophys. Acta, 582: 458-469 (1979) .

- 11.- Briggs, P., Hogan, J. and Reid, R.: The effect of volatile acids, lactic acid, and ammonia on rumen pH in sheep. *Austr. J. Agric. Res.*, 8: 674-690 (1957).
- 12.- Bryant, M.: The characteristics of strains of Selenomonas isolated from bovine rumen contents. *J. Bacteriol.*, 72: 162-167 (1956).
- 13.- Bryant, M.: Symposium on microbial digestion in ruminants : Identification of groups of anaerobic bacteria active in the rumen. *J. Anim. Sci.*, 22: 801-813 (1963).
- 14.- Bryant, M.: *Microbiología del Rumén. Fisiología de los Animales Domésticos.* Edit. por: Dukes, H. y Swanson, M., 613-664, Aguilar Madrid, 1977.
- 15.- Büchel, K.: Uncoupling of the oxidative phosphorylation in mitochondria by *NH*-acid benzimidazoles. *Angew Chem.*, 4: 788-789 (1965).
- 16.- Coles, G.: The biochemical of action of some modern anthelmintics. *Pestic. Sci.*, 8: 536-543 (1977).
- 17.- Chalmers, K.: The efficacy of oxfendazole against natural infections of nematodes in cattle. *New Z. Vet. J.*, 26: 126-164 (1978).
- 18.- Church, D.: *Fisiología Digestiva y Nutrición de los Rumiantes.* Acribia, Zaragoza, 1974.
- 19.- Dandegaonker, S.: Antibacterial effect of halogen benzimidazoles. *Arch. Pharmacol.*, 301: 177-178 (1968).
- 20.- Davis, G. and Erhart, A.: Effects of monensin and urea in finishing steer rations. *J. Anim. Sci.*, 43: 2-8 (1976).
- 21.- Demeyer, D. and Van Nevel, C.: Methanogenesis, an Integrated

- Part of Carbohydrate Fermentation and its Control. Digestion and Metabolism in the Ruminant. Edited by: Mc Donald, I. and Warner, A., 366-382, The University of New England Publishing Unit. Armidale, 1975.
- 22.- Dougherty, R.: Permanent Stomach and intestinal fistulas in ruminants: Some modifications and simplifications. Cornell Vet., 45: 331-357 (1955).
- 23.- Düvel, D.: Fenbendasole. II. Biological properties and activity. Pestic. Sci., 8: 550-555 (1977).
- 24.- Düvel, D.: Panacour. El Desarrollo de un Nuevo Antihelmintico . Comunicación de la Hoechst AG , México, 1977.
- 25.- Eadie, J. and Hobson, P.: Effect of the presence or absence of rumen ciliate protozoa on the total rumen bacterial count in lambs. Nature, 193: 503-505 (1962).
- 26.- Ensminger, M.: Producción Ovina. 4a ed. El Ateneo, Buenos Aires, 1973.
- 27.- Forbes, J.: The physical relationships of the abdominal organs in the pregnant ewe. J. Agric. Sci., 70: 171 (1968).
- 28.- Gray, F. and Pilgrim, A.: Fermentation in the rumen of the sheep. J. Exp. Biol., 28: 83-90 (1951).
- 29.- Gray, F., Weller, R., Pilgrim, A. and Jones, G.: Rates of production of volatile fatty acids in the rumen. V. Evaluation of fodders in terms of volatile fatty acids produced in the rumen of the sheep. Austr. J. Agric. Res., 18: 625-634 (1967) .
- 30.- Örtler, H., Ketz, A., Kolb, E., Schröder, L. y Seiler. H.: Fisiología Veterinaria. 2a ed. esp. Acribia, Zaragoza, 1977.
- 31.- Hayes, B., Little, C. and Mitchell, G.: Influence of ruminal ,

- abomasal and intestinal fistulation on digestion in steers. *J. Anim. Sci.*, 83: 764-766 (1964).
- 32.- Hecker, J.: *Experimental Surgery on Small Ruminants*. Butterworths, London, 1974.
- 33.- Hobson, P.: *Rumen Micro-organisms*. Progress in Industrial Microbiology. Edited by: Hookenhull, J., 42-77, Churchill Pub., London, 1971.
- 34.- Hungate, R., Phillips, G., Hungate, D. and Mac Gregor, H.: A comparison of the rumen fermentation in European and Zebu cattle. *J. Agric. Sci.*, 54: 196-201 (1960).
- 35.- Hungate, R., Bryant, M. and Mah, R.: The rumen bacteria and protozoa. *Annu. Rev. Microbiol.*, 18: 131-166 (1964).
- 36.- Hungate, R.: *The Rumen and its Microbes*. Academic Press, New York, 1966.
- 37.- Hyden, S.: The Use of Reference Substances and the Measurement of Flow in the Alimentary Tract. *Digestive Physiology and Nutrition of the Ruminant*. Edited by: Lewis, D., 35-47, Butterworths, London, 1961.
- 38.- Jones, O. and Watson, W.: Activity of 2-trifluoromethylbenzimidazole as uncouplers of oxidative phosphorylation. *Nature*, 208: 1169-1170 (1966).
- 39.- Kirsch, R. and Düsel, D.: Laboratory investigations in sheep with a new anthelmintic. *Vet. Rec.*, 97: 28-31 (1975).
- 40.- Kjeldgaard, K. and Clausen, O.: Search for new chemotherapeutics. V. A study of the bacteriostatic and fungistatic effects of certain substituted benzimidazoles and p-hydroxypropiofenon in agar medium with 10 per cent horse blood. *Arzneimittelforschung*, 17: 767-768 (1967).

- 41.- Laboratorios Syntex: Synanthic (oxfendasole). México, 1979.
- 42.- Leng, R., Steel, J. and Luick, J.: Contribution of propionate - to glucose synthesis in sheep. *Biochem. J.*, 103: 785 (1967).
- 43.- Mellenberger, R., Satter, L., Millett, M. and Baker, A: An in vitro technique for estimating digestibility of treated and - untreated wood. *J. Anim. Sci.*, 30: 1005-1011 (1970).
- 44.- McDougall, E.: Studies on ruminant saliva. I. Composition and - output for sheep saliva. *Biochem. J.*, 43: 99 (1948).
- 45.- McKensie, J. and Kay, R.: Rumens cannulas made from vulcanite. *J. Sci. Technol.*, 14: 15-16 (1968).
- 46.- Morrison, F.: Compendio de la Alimentación del Ganado. UTEHA , México, 1977.
- 47.- Nelson, B., Montgomery, G., Schilling, P. and Lee, M.: Effects - of fermentation time on in vivo/in vitro relationships . *J. - Dairy Sci.*, 59: 270-277 (1975).
- 48.- Neri, F, H.J. y Unsusta, M., J.: Predigestion microbiana de fi - bras lignocelulósicas, Tesis de licenciatura. Fac. de Química . Universidad Nacional Autónoma de México, México, D.F., 1980.
- 49.- Prunge, R., Davis, C. and Clark, J.: Propionate production in the rumen of holstein steers fed either a control or monensin - supplement diet. *J. Anim. Sci.*, 46: 1120-1124 (1978).
- 50.- Prichard, R.: Mode of action of the anthelmintic thiabendazole - in Haemonchus contortus. *Nature*, 228: 684 (1970).
- 51.- Prichard, R.: The fumarate reductase reaction of Haemonchus - contortus and the mode of action of some anthelmintics. *Int. J. Parasitol.*, 3: 409-410 (1973).

- 52.- Richardson, L., Ream, A., Potter, E., Cooley, G. and Rathmacher R.: Effect of monensin on rumen fermentation in vitro and in vivo. J. Anim. Sci., 43: 657 (1976).
- 53.- Roberson, E.: Antinematodal Drugs. Veterinary Pharmacology and Therapeutics. Edited by: Meyer, L., Booth, N. and McDonald, L., 1002-1050, Iowa State University Press, Iowa, 1978.
- 54.- Rosenstein, E.: *Prontuario de Especialidades Veterinarias*. 4a ed. Cent. Prof. Publ., México, 1981.
- 55.- Rydley, J., Lesperance, A, Jensen, E. and Rohman, V.: Pasture evaluation with fistulated and intact cattle. J. Anim. Sci., 22: 852 (1963).
- 56.- Seiler, J.: The mutagenicity of bensimidazole and bensimidazole derivatives. I. Forward and reverse mutations in Salmonella typhimurium caused by bensimidazole and some of its derivatives. Mutat. Res., 15: 273-276 (1972).
- 57.- Spinelli, J. and Reed, L.: *Drugs in Veterinary Practice*. Mosby-Co., Saint Louis, 1978.
- 58.- Sutton, J., McGilliard, A. and Jacobsen, N.: Functional Development of rumen mucosa. I. Absorptive ability. J. Dairy Sci., 46: 426-436 (1963).
- 59.- Tollenaere, J.: Structure-activity relationships of three groups of uncouplers of oxidative phosphorylation. Salicylamides, 2-trifluoromethylbensimidazoles, and phenols. J. Med. Chem., 16: 791-796 (1973).
- 60.- Van Nevel, C., Demeyer, D., Cottyn, B. and Menderickx, H.: Effect of sodium sulfite on methane and propionate in the rumen. J. Dept. Nutr. Hyg., Fac. Agr. Sci., University of Ghent, 26: 91-100 (1970).

- 61.- Van Nevel, C. and Demeyer, D.: Stoichiometry of carbohydrate - fermentation and microbial growth efficiency in a continuous - culture of mixed rumen bacteria. *Eur. J. Appl. Microbiol.* 7:111-120 (1979).
- 62.- Warner, A.: Some factors influencing the rumen microbial - population. *J. Gen. Microbiol.*, 28: 129-146 (1962).
- 63.- Weston, R. and Hegan, J.: The digestion of pasture plants by - sheep. I. Ruminal production of volatile fatty acids by sheep - offered diets of ryegrass and forage oats. *Austr. J. Agric. Res.*, 19: 419-432 (1968).