

66
2ei



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO**

**Facultad de Medicina Veterinaria
y Zootecnia**

**Evaluación de un Fasciolicida
Experimental en Conejos**

T E S I S
Que para obtener el Título de
Médico Veterinario Zootecnista
P r e s e n t a

JAIME ESQUIVEL PEÑA



Asesor: M.V.Z Froylan Ibarra Velarde

México, D. F.

1988



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.

CONTENIDO

	Pag
RESUMEN.....	1
INTRODUCCION.....	2
CLASIFICACION TAXONOMICA.....	2
MORFOLOGIA DEL PARASITO.....	2
CICLO BIOLOGICO.....	3
IMPORTANCIA ECONOMICA.....	5
ANTECEDENTES QUIMIOTERAPEUTICOS.....	7
a) Fasciolicidas en general.	
b) Antecedentes sobre FASCIOLINIP-I	
MATERIAL Y METODOS.....	12
Primera etapa: Producción de metacercarias.	
Segunda etapa: Diseño experimental.	
EVALUACION.....	16
RESULTADOS.....	17
DISCUSION.....	23
CONCLUSIONES.....	26
BIBLIOGRAFIA.....	27

R E S U M E N

Esquivel Peña Jaime. EVALUACION DE UN FASCIOLICIDA EXPERIMENTAL EN CONEJOS. (bajo la dirección del MVZ. DMV. PhD. Froylan Ibarra Velarde.)

El objetivo del presente estudio fué, evaluar la eficacia fasciolicida del FASCIOLINIP-I. Se utilizaron 60 conejos de raza Nueva Zelanda, de los cuáles 50 de ellos se infectaron con 60 metacercarias de Fasciola hepatica, todas ellas provenientes de la infección de caracoles Lymnaea ---- bulimoides obtenidas en el laboratorio. A los 45 días post-infección todos los animales infectados fueron muestreados - coprológicamente para realizar pruebas de sedimentación y corroborar que estaban infectados con Fasciola hepática. Posteriormente los animales infectados se dividieron en 5 grupos de 10 animales c/u, los grupos 1, 2, 3 y 4 recibieron tratamiento con FASCIOLINIP-I a concentraciones de 5, 10, 15 y 20 mg/kg por conejo permaneciendo el grupo 5 como testigo -- positivo. De los 10 animales restantes se dividieron a su vez en dos grupos de 5 animales c/u formando así el grupo 6 que se utilizo como control de solvente Dimetil Sulfoxido, el grupo 7 se utilizo como testigo negativo sin infección ni tratamiento. Resultados, los grupos 1 y 3 mostraron eficacia expresada en reducción de Fasciolas en 90.5 %, los grupos 2 y 4 en 85.1 y 70.3 % respectivamente, observandose diferencias significativas ($P < 0.01$) entre los grupos tratados y el grupo positivo, en los grupos 6 y 7 no se observó - ninguna manifestación clínica.

INTRODUCCION.

La fasciolosis es una enfermedad parasitaria ocasionada por Fasciola hepatica, trematodo del parenquima del higado y conductos biliares de los herbivoros domesticos y silvestres, el cual ocasionalmente infecta al hombre. Su presentación - esta estrechamente relacionado con caracoles de la familia - Lymnaeidae que sirve de huespedes intermediarios del parásito. Su epidemiología esta determinada, por la composición del suelo y los factores climaticos. (1, 5, 12, 16.)

CLASIFICACION TAXONOMICA.

La clasificación de Fasciola hepatica es la siguiente. (23)

PHYLUM -----	Platyhelminthes
CLASE -----	Trematoda
SUBCLASE -----	Digenea
FAMILIA -----	Fasciolidae
SUBFAMILIA -----	Fasciolinae
GENERO -----	Fasciola
ESPECIE -----	hepatica

MORFOLOGIA DEL PARASITO.

Fasciola hepatica es un parásito de los conductos biliares y del intestino de los mamíferos. Son parásitos que tienen forma de hoja, su tamaño es variable, llega a medir hasta 5 centímetros de largo por 1.5 centímetros de ancho, son

de color grisáceo y la zona ancha más oscura de la vitelaria, el cuerpo es aplanado dorsoventralmente, externamente está cubierto por una cutícula o tegumento, poseen dos ventosas una oral y otra ventral que actúan como órganos de adhesión, su sistema excretor es del tipo protonefridial, es hemafrodita, su aparato digestivo está constituido por boca, faringe y un par de ciegos, su sistema nervioso formado por un par de ganglios cerebrales y un plexo sub-muscular. Este parásito se puede observar a simple vista, los huevecillos miden de 120 a 150 micras de largo por 100 micras de ancho, son alargados, ovales y poseen un opérculo, las paredes están formados de quinina. (5, 12, 23)

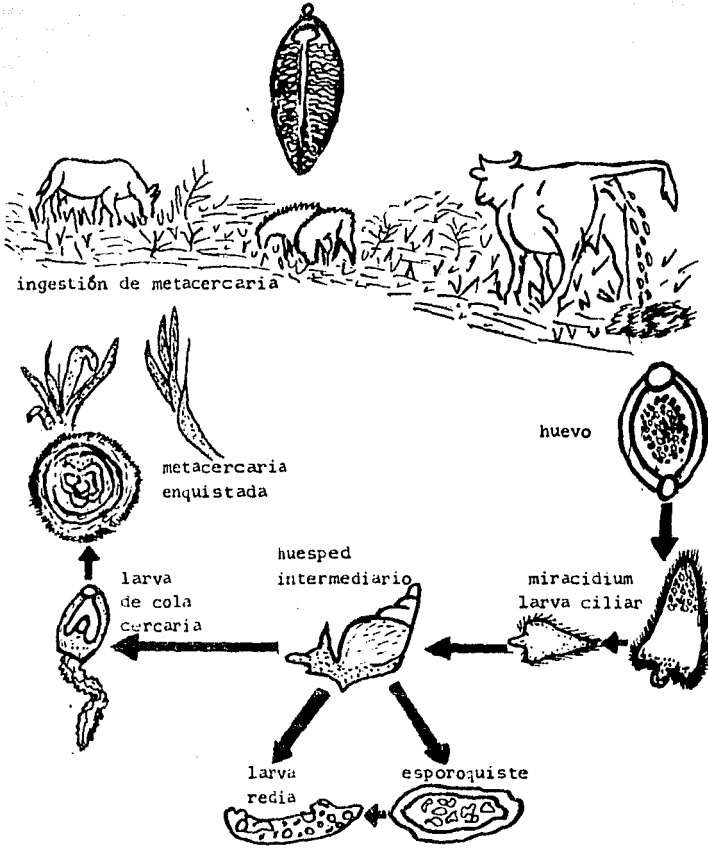
C I C L O B I O L O G I C O .

Los parásitos depositan sus huevecillos en los conductos biliares del huésped definitivo (rumiante, conejo y hombre) los cuáles pasan al duodeno con la bilis, y salen del huésped con las heces, en el interior de los huevecillos se desarrolla una larva llamada MIRACIDIO, en condiciones óptimas de temperatura 22 a 26 °C, y una humedad apropiada el miracidio rompe el huevecillo entre los nueve y catorce días, esto se lleva a cabo en el agua o lodo, para que el miracidio pueda nadar hasta encontrar un caracol que le sirva de huésped intermediario, una vez dentro del caracol, el miracidio se --

desprende de los cilios, dando origen a un ESPOROCISTO JOVEN, estas dan origen a REDIAS, los cuáles se transportan hasta el hígado o hepatopancreas del caracol, donde producen una generación de redias hijas, los cuáles llegaran por ultimo a la fase de CERCARIA ultimo estado larvario que parásita el caracol, las cercarias abandonan el caracol, una vez fuera requieren de un medio acuático ya que estas nadan hasta -- encontrar una superficie firme, que por lo general es una planta, y se adhieren a ella inmediatamente formando un quiste, antes de enquistarse pierden la cola transformandose en METACERCARIA, la cuál infecta al huesped final.

El huesped adquiere la infección por ingestión de forrajes que contienen metacercarias enquistadas, posteriormente estas se desenquistan en el intestino delgado, donde emigran a través de la pared intestinal hasta la cavidad peritoneal y de allí se transportan al hígado, entra en los conductos biliares, dentro de los cuáles alcanza su estado adulto y apartir de este momento empiezan a depositar sus huevecillos. El ciclo se completa aproximadamente de 4 meses a 4 meses y medio. (12, 23)

CICLO BIOLÓGICO DE Fasciola hepatica



IMPORTANCIA ECONOMICA.

Esta enfermedad es conocida desde aproximadamente 600 años y su importancia radica en las pérdidas económicas que ocasiona ya que según una estimación la eficiencia productiva en los bovinos con infecciones leves, mermaría un 8 % y en casos graves más del 20 %. Las pérdidas se producen por deco miso de hígados, reducción de leche, carne, lana, así como la pérdida total de animales atacados en forma aguda y el desembolso monetario para aplicar tratamientos antihelmiticos a gran número de animales. (16, 20, 22)

Quiroz y cols.- Observaron que Fasciola hepatica es responsable de una pérdida del 5.5 % en la producción de leche, interfiriendo tanto en el volumen como en la calidad de la misma. (20)

La presentación de la fasciolosis en forma aguda puede ocasionar una mortalidad del 50 al 70 % y en la forma crónica del 5 al 20 %. La anemia puede afectar al 50 % del ganado y en ausencia de mortalidad el pronóstico económico es grave. (13)

Se ha estimado que las pérdidas por esta parasitosis de rumian tes en México durante el año de 1980, fué del orden de --- \$ 3,840,000.000.00, en esta recopilación de información se --- muestra la frecuencia de casos positivos en bovinos durante el periodo de 1979 - 1985, en muestras remitidas como casos -

clínicos para su análisis cuantitativo por la técnica de sedimentación a los diferentes Centros de Salud Animal, localizados en la República Mexicana, el número de casos positivos a Fasciola hepática fué de 5469, 9609, 9917, 9155, 6845, 1958 y 1673. Durante los meses de Mayo, Junio, Julio y Agosto se detecto la mayor cantidad de animales positivos, los estados que presentaron mayor cantidad de animales positivos a la fasciolosis fuéron, Tabasco, Estado de México, Chiapas, Hidalgo, Oaxaca, Puebla, Sinaloa y Durango. (13)

El problema de la fasciolosis de bovinos en algunos estados es de grandes dimensiones por las pérdidas económicas que se producen. A la inspección posmortem en el establecimiento TIP No. 51 de Villahermosa Tabasco, durante 1984 fuéron decomisados 59.345 hígados con una perdida en kilogramos de 474.760, lo que ocasionó una perdida económica de ---- \$ 356. 070. 000. 00 y en 1985 el número de hígados decomisados fué de 42.334, con una pérdida en kilogramos de 338.672, ocasionando una pérdida económica de \$ 270.937.600.00.
(13)

Quiroz et al. Examinaron 10 establos localizados en Tarimbaro Michoacan, se muestrearon 10 vacas de cada establo dos veces al mes, en Junio la prevalencia fué de 43 %, en Julio el 61 % y en Agosto el 62 %. El ganado semiestabulado tuvo el 71 % de positividad, en tanto que el ganado estabulado acusó el 26.6 %. (21)

Esta enfermedad es de particular importancia en los bovinos ya que causan un síndrome de desnutrición, retardo en el desarrollo, resequedad de la piel, problemas de infertilidad. (5. 19. 22)

ANTECEDENTES QUIMIOTERAPEUTICO.

a) Fasciolicidas en general.

Los antihelmínticos que han sido utilizado para el tratamiento de la fasciolosis datan de 1920 cuanto se empezó a utilizar el Tetracloruro de Carbono, posteriormente se trabajó con el Hexacloroetano, Hetol y Freon 112, así sucesivamente aparecieron otros productos que además de ser menos tóxico, tienen un espectro de actividad más amplio. Estos productos, así como la combinación de varios de ellos han sido utilizado para implementar programas de control de Fasciola hepatica en diversas partes del mundo. (10. 17)

En los últimos años se ha estado trabajando mucho, respecto a la experimentación de medicamentos nuevos, con los cuáles se tiende a que la toxicidad sea mínima y su efectividad cada vez más alta. Algunos han sido valuados tanto en pruebas de campo como en pruebas controladas, con la finalidad de conocer su eficacia, así como el costo-beneficio que puedan arrojar estos productos. (10. 18. 9)

Calderon, et al: Al utilizar Rafoxanide, en ovinos infectados en forma natural con Fasciola hepática, obtuvieron el 81.2 % de eficacia contra Fasciola hepática adulta, a una dosis de 7.5 y 10 mg/kg de peso. (7)

Armour y Corba: Al administrar dosis de 7.5, 10 y 15 mg/kg de Rafoxanide, eliminaron el 98, 99 y 98 % de Fasciolas de 4 semanas de edad y de 99, 93 y 96 contras Fasciolas de 6 semanas en ovinos. (3)

Campbell y Hostson: Utilizando el mismo producto en ovinos obtuvieron el 97 % de efectividad contra Fasciolas de 12 semanas de edad, a una dosis de 2.5 mg/kg de peso. (8)

Los mismos autores, utilizando Clioxanide a dosis de 20mg/kg de peso, obtuvieron el 99 % de eficacia contra Fasciolas de 12 semanas de edad y con dosis de 40 mg/kg de peso, obtuvieron el 95 % contra Fasciolas de 7 semanas de edad. (8)

Knap, et al: Informan que una sola dosis de Meniclofolan de 3 y 6 mg/kg eliminaron el 93 y 100 % de Fasciolas adultas en borregos, y con 8 mg/kg obtuvieron el 95 % de eficacia - contra Fasciolas de 4 a 6 semanas de edad, encontrando con esta dosis efectos tóxicos. (15)

En 1966, se dio a conocer la eficacia fasciolicida del - Oxcyclozanida, encontrando el 94 % de efectividad sobre ---- Fasciola hepática adulta a dosis de 15 mg /kg, mientras que con 60 mg / kg, solo elimina el 60 % de Fasciolas de 4 semanas en bovinos y ovinos. (2)

En 1966, se dió a conocer por primera vez el Nitroxynil, que elimina el 100 % de Fasciolas de 12 semanas a una dosis de 10 mg /kg, administrado subcutáneamente en bovinos y ovinos.

(2) Dobbins al realizar estudios sobre el mismo producto encontro el 88.5 % de eficacia contra las formas inmaduras en bovinos, a una dosis de 10 mg/kg de peso. (11)

Armour y Corba: Al utilizar Diamfenetide, en borregos encontraron el 90 % de eficacia contra Fasciolas de 6 semanas a una dosis de 100 mg/kg de peso, debido a que es el único producto que tiene más efecto sobre las formas inmaduras, se recomienda utilizarlo en dosis de 80 - 120 mg /kg de peso, - para Fasciolosis aguda y subaguda de los ovinos. (14)

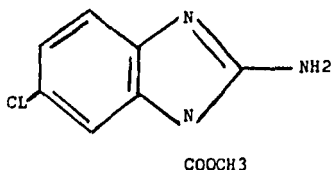
Graig, et al: Utilizando el Triclabendazol en bovinos obtuvieron el 100 % de eficacia contra Fasciolas adultas a una dosis de 12 mg / kg de peso. (14) Turner, et al: Al utilizar el mismo productos en borregos encontraron el 99.7 % de eficacia contra Fasciola adulta, a una dosis de 5 mg/kg de peso. (24)

b) Antecedentes sobre FASCIOLINIP-I.

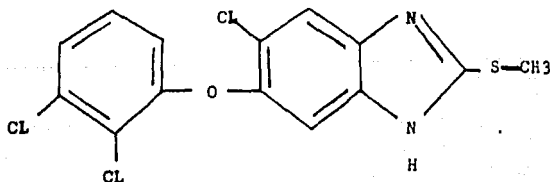
Desde los años 70 se ha llevado en México investigaciones sobre fasciolosis, mucho de ellos en el aspecto quimioterapéutico, utilizando generalmente productos fasciolicidas de origen extranjero que se obtienen a precios elevados.

Desde 1983 en el proyecto fasciolosis del I. N. I. F. A. P. (Instituto Nacional de Investigaciones Forestales Agrarias y Pecuarias) de la S. A. R. H. Se ha estado trabajando en la síntesis de varios compuestos derivado del grupo de los Benzimidazoles con el objeto de probar su posible actividad fasciolicida mediante pruebas biológicas a partir de experimento contralados, tanto de campo como en el laboratorio.

En 1986 dentro de estos productos sintetizados se obtuvo el FASCIOLINIP-I, compuesto cuya formula estructural es :



El cuál se asemeja al Triclabendazol cuya formula estructural es :



con la formulación del FASCIOLINIP-I, ha sido posible obtener una suspensión adecuadamente solubilizado con DMSO - (Dimetil Sulfoxido), la cuál es facilmente ingerible por vía oral ya que ninguno de los productos de los benzimidazole es soluble totalmente.

H I P O T E S I S.- Considerando la estructura química del FASCIOLINIP-I, el compuesto tiene efectos fasciolicidas.

O B J E T I V O S.- Determinar la eficacia fasciolicida del FASCIOLINIP-I en conejos infectados artificialmente con Fasciola hepatica.

MATERIAL Y METODOS

El presente estudio se condujo en dos etapas;

PRIMERA ETAPA

1.- Producción de metacercarias.

- a). Obtención de huevos de Fasciola hepatica.- Se colectaron huevos a partir de hígados infectados con el parásito procedentes de bovinos del rastro de Toluca Estado de México. Para la obtención de miracidios (fase infectante del caracol), estos huevecillos se incubaron durante 12 días a 27 ° C, obteniéndose los miracidios necesarios para infectar los caracoles.
- b). Cultivo de caracoles.- Se obtuvieron caracoles del genero Lymnaea bulimoides del area de Tulancingo Mgo, los cuáles fueron alimentados con alga Oscillatoria sp, manteniendose en cajas de petri con lodo y alga, realizandose cambios de cultivo tres veces a la semana.
- c). Infección de caracoles con miracidios.- Cuando los -- caracoles tenían 15 días de edad, todos ellos se depositaron individualmente en pozos de una microplaca marca NUNC, con capacidad de 2 mililitros de agua por pozo. Posteriormente a cada caracol le fué depositado con una micropipeta cuatros miracidios, exponiendolo de tres a cuatros horas para su infección.

- d). Liberación de cercarias.- Seis semanas postinfección todos los caracoles infectados se colocaron en bolsas de plástico de 8 centímetros de largo por 6 centímetros de ancho, con 15 caracoles por bolsa conteniendo 200 mililitros de agua. Una vez realizado este proceso - los moluscos se expusieron a cambios bruscos de temperatura de la siguiente manera: Primero se colocaron a 4 ° C durante 10 minutos, posteriormente se llevaron los caracoles a la temperatura ambiente, expuesto a la luz de un foco de 60 Watts, durante cuatro horas, con el fin de inducir al molusco a liberar cercarias, proceso que se realizó en cuatro ocasiones a intervalos de 8 días por liberación.
- e). Conservación de las metacercarias.- Las cercarias adheridas en las bolsas de plástico se convirtieron así en metacercarias, manteniéndose en refrigeración hasta su utilización.
- f). Encapsulamiento de metacercarias.- Utilizando un microscopio-estereoscópico, se contaron exactamente 60 metacercarias las cuales se depositaron en capsulas de gelatina del No. 2, estas a su vez se transportaron en cajas de poroflex que contenían hielo hasta su utilización.

SEGUNDA ETAPA

2.- Diseño experimental.

- a). Preparación del FASCIOLINIP-I.- Para cada uno de los grupos a dosificar con el FASCIOLINIP-I, se prepararon cantidades exactas en miligramos y solventes, para dosificar las concentraciones correspondientes a cada conejo de tal manera que se manejaron dosis de 5, 10, 15 y 20 mg/ml, como solvente se utilizó Dimetil Sulfoxido (DMSO), a razón de 4 ml por 18 ml de agua destilada.
- b). Animales utilizados.- Se utilizaron 60 conejos de raza Nueva Zelanda, de 2 meses de edad, con un peso de 2 kg cada uno, de los cuáles 50 de ellos se infectaron cada uno con 60 metacercarias de Fasciola hepatica, administrándose por vía oral.
- c). Análisis coproparasitológico.- A los 45 días postinfección a todos los conejos infectados se les realizó individualmente un examen coproparasitológico utilizando la técnica de sedimentación, con la finalidad de corroborar que estaban infectados con Fasciola hepatica.
- d). Tratamientos.- A los dos meses posteriores a la infección, todos los animales infectados se dividieron al azar en 5 grupos de 10 animales cada uno, a los grupos 1, 2, 3 y 4 recibieron tratamiento de la forma siguiente.

Grupo 1.- Cada animal de este grupo recibió 2 ml del FASCIOLINIP-I, a una concentración de 5 mg / kg de peso, administrado con una jeringa Plastipak de 3 ml de capacidad, por vía oral.

Grupo 2.- A todos los conejos de este grupo se les administró 2 ml de FASCIOLINIP-I por animal, a una concentración de 10 mg / kg de peso, por vía oral, utilizando una jeringa Plastipak de 3 ml de capacidad.

Grupo 3.- Se administró 2 ml del FASCIOLINIP-I a una concentración de 15 mg / kg de peso, a cada uno de los conejos de este grupo, por vía oral utilizando una jeringa de 3 ml de capacidad.

Grupo 4.- Todos los conejos de este grupo recibieron 2 ml del FASCIOLINIP-I a una concentración de 20 mg / kg de peso, por conejo, administrado por vía oral con una jeringa Plastipak de 3 ml de capacidad.

Grupo 5.- Los animales de este grupo permanecieron como grupo infectado con Fasciola hepática y sin tratamiento con el FASCIOLINIP-I, (testigo positivo).

Los 10 animales restantes, no infectados se dividieron - estos a su vez en 2 grupos de 5 animales cada uno, - para formar los siguientes grupos.

Grupo 6.- Se utilizó para formar un grupo control de solvente, el cuál únicamente se administró el solvente utilizado en la preparación del FASCIOLINIP-I con una cantidad de 2 ml de Dimetil Sulfoxido a cada animal. Esto se hizo con la finalidad de observar posibles manifestaciones clínicas.

Grupo 7.- Este grupo se utilizó como testigo negativo sin infección por Fasciola hepatica, ni tratamiento con el FASCIOLINIP-I.

A los 15 días posteriores al tratamiento se sacrificaron únicamente los conejos de los grupos 1, 2, 3, 4 y 5 con la finalidad de obtener sus hígados, para coleccionar y contar el número de Fasciolas presentes en ellos.

EVALUACION.

Se determinó el porcentaje de reducción de Fasciolas en los grupos tratados con FASCIOLINIP-I, confrontando estos datos con el número de Fasciolas presentes en los hígados del grupo testigo sin tratamiento. Así mismo se determinó el tamaño de las Fasciolas encontradas y el peso de los hígados de todos los conejos sacrificados.

EVALUACION ESTADISTICA.- los datos se valoraron mediante una prueba no paramétrica de análisis " PRUEBA DE KRUS KALL WALLIS ", con aproximación a una ji-cuadrada, para determinar posibles diferencias significativas, en cuanto a eficacia fasciolicida entre los grupos experimentales.

RESULTADOS.- Los resultados obtenidos se muestran en los cuadros y figura correspondiente.

Grupo 1.- En este grupo el número mínimo de Fasciolas encontradas fué de 2 y el número máximo fué de 4, teniendo como promedio 0.9 Fasciolas, con una longitud promedio de 1.0 cm de largo y con peso promedio de los hígados de 106 g, en todo el grupo. La efectividad del FASCIOLINIP-I fué de 90.5 % contra Fasciola hepatica en todo el grupo. La eficacia en forma individual se encontró que los conejos 1, 3 y 10 tuvieron un 68.09, 57.95 y 78.80 % y los conejos restantes el 100 %, observandose diferencias significativas ($P < 0.01$) entre el grupo tratado y el grupo testigo, como se muestra en el cuadro No. 1.

CUADRO No. 1.
EFICACIA INDIVIDUAL Y POR GRUPO DEL FASCIOLINIP-I
A UNA CONCENTRACION DE 5mg/kg EN CONEJOS.

Número del conejo	Peso del hígado	No. de fasciolas encontradas	Longitud \bar{X} de las fasciolas	E F I C A C I A	
				Porcentaje de reducción de <u>Fasciola hepatica</u>	
				Individual	por grupo
1	82 g	3	1.0 cm	68.09 %	90.5 %
2	94 g	-	-----	100.00 %	
3	107 g	4	1.0 cm	57.95 %	
4	93 g	-	-----	100.00 %	
5	104 g	-	-----	100.00 %	
6	113 g	-	-----	100.00 %	
7	125 g	-	-----	100.00 %	
8	90 g	-	-----	100.00 %	
9	134 g	-	-----	100.00 %	
10	118 g	2	1.0 cm	78.80 %	
	\bar{X} 106 g	\bar{X} 0.9	\bar{X} 1.0 cm		

Grupo 2.- En este grupo el número mínimo de Fasciolas encontradas fué de 1 y el número máximo fué de 10 teniendo como promedio 1.4 Fasciolas, con una longitud promedio de 1.1 cm de largo y un peso promedio de los hígados de 103.2 g en todo el grupo. La eficacia del FASCIOLINIP-I fué de 85.1 % contra Fasciola hepatica en todo el grupo. La eficacia en forma individual se encontró que los conejos 2, 3, 6 y 8 tuvieron el 89.37 %, en el conejos No. 10 resulto con el 0.0 % de efectividad, los conejos restantes tuvieron el 100 %, observandose diferencias significativas ($P < 0.01$) entre el grupo tratado y el grupo testigo, como se muestra en el cuadro No. 2.

CUADRO No. 2.
EFICACIA INDIVIDUAL Y POR GRUPO DEL FASCIOLINIP-1
A UNA CONCENTRACION DE 10 mg/kg EN CONEJOS.

Número del conejo	Peso del hígado	No. de Fasciolas encontradas	Longitud \bar{X} de las fasciolas	E F I C A C I A	
				Porcentaje de reducción de <u>Fasciola hepatica</u>	
				Individual	por grupo
1	106 g	-	-----	100.00 %	85.1 %
2	102 g	1	1.3 cm	89.37 %	
3	106 g	1	1.0 cm	89.37 %	
4	107 g	-	-----	100.00 %	
5	100 g	-	-----	100.00 %	
6	108 g	1	0.9 cm	89.37 %	
7	101 g	-	-----	100.00 %	
8	104 g	1	1.3 cm	89.37 %	
9	94 g	-	-----	100.00 %	
10	104 g	10	1.3 cm	0.00 %	
	\bar{X} 103.2g	\bar{X} 1.4	\bar{X} 1.1 cm		

Grupo 3.- En este grupo el número mínimo de Fasciolas fué de 1 y el número máximo fué de 5, teniendo como promedio 0.9 Fasciolas, con una longitud promedio de 1.0 cm de largo y con un peso promedio de los hígados de 98.4 g en todo el grupo. La efectividad del FASCIOLINIP-I fué de 90.5 % contra Fasciola hepática en todo el grupo. La eficacia en forma individual se encontró que los conejos 4, 6, 8 y 9 tuvieron el 89.37, 46.8, 89.37 y 78.8 %, y los conejos restantes el 100 %, observandose diferencias significativas ($P < 0.01$) entre el grupo tratado y el grupo testigo, como se muestra en el cuadro No. 3.

C U A D R O N o . 3 .
EFICACIA INDIVIDUAL Y POR GRUPO DEL FASCIOLINIP-I
A UNA CONCENTRACION DE 15 mg/kg EN CONEJOS.

Número del conejo	Peso del hígado	No. de fasciolas encontradas	Longitud \bar{X} de las Fasciolas	E F I C A C I A	
				Porcentaje de reducción de <u>Fasciola hepática</u>	
				Individual	por grupo
1	90 g	-	-----	100.00 %	90.5 %
2	98 g	-	-----	100.00 %	
3	92 g	-	-----	100.00 %	
4	98 g	1	1.0 cm	89.37 %	
5	96 g	-	-----	100.00 %	
6	98 g	5	1.1 cm	46.80 %	
7	107 g	-	-----	100.00 %	
8	101 g	1	1.0 cm	89.37 %	
9	100 g	2	0.9 cm	78.80 %	
10	104 g	-	-----	100.00 %	
	\bar{X} 98.4g	\bar{X} 0.9	\bar{X} 1.0 cm		

Grupo 4.- En este grupo el número mínimo de Fasciolas fué de 9 y el número máximo fué de 10, teniendo como promedio 2.8 Fasciolas, con una longitud promedio de 1.3 cm de largo y con un peso promedio de los hígados de 102.6 g en todo el grupo. La efectividad del FASCIOLINIP-I fué de 70.3 % contra Fasciola hepática en todo el grupo. La eficacia en forma individual se encontró que los conejos 1, 6 y 8 tuvieron el 4.26, 4.26 y 0.0 % y los conejos restantes el 100 %, observándose diferencias significativas ($P < 0.01$) entre el grupo tratado y el grupo testigo como se muestra en el cuadro No. 4

C U A D R O N o . 4 .
EFICACIA INDIVIDUAL Y POR GRUPO DEL FASCIOLINIP-I
A UNA CONCENTRACION DE 20mg/kg EN CONEJOS

Número del conejo	Peso del hígado	No. de fasciolas encontradas	Longitud \bar{X} de las fasciolas	E F I C A C I A	
				Porcentaje de reducción de <u>Fasciola hepática</u>	
				Individual	por grupo
1	105 g	9	1.5 cm	4.26 %	70.3 %
2	115 g	-	-----	100.00 %	
3	76 g	-	-----	100.00 %	
4	110 g	-	-----	100.00 %	
5	84 g	-	-----	100.00 %	
6	118 g	9	1.2 cm	4.26 %	
7	73 g	-	-----	100.00 %	
8	113 g	10	1.3 cm	0.00 %	
9	128 g	-	-----	100.00 %	
10	104 g	-	-----	100.00 %	
	\bar{X} 102.6g	\bar{X} 2.8	\bar{X} 1.3 cm		

Grupo 5.- En este grupo el número mínimo de Fasciolas encontradas fué de 3 y el número máximo fué de 20, teniendo - como promedio 9.4 Fasciolas por conejo, con una longitud promedio de 1.3 cm de largo y con un peso promedio de los hígados de 113.7 g en todo el grupo, observandose diferencias significativas ($P \leq 0.01$) entre el grupo testigo y los grupos tratados como se muestra en el cuadro No. 5.

C U A D R O No. 5.
GRUPO TESTIGO INFECTADO CON Fasciola hepatica,
Y SIN TRATAMIENTO. (TESTIGO POSITIVO)

Número del conejo	Peso del hígado	No. de las fasciolas encontradas	Longitud \bar{X} . de las fasciolas
1	121 g	20	1.6 cm
2	118 g	8	1.6 cm
3	120 g	12	1.3 cm
4	93 g	9	1.5 cm
5	90 g	11	1.0 cm
6	143 g	10	1.0 cm
7	108 g	3	1.0 cm
8	115 g	7	1.2 cm
9	114 g	8	1.2 cm
10	115 g	6	1.2 cm
	\bar{X} 113.7g	\bar{X} 9.4	\bar{X} 1.3 cm

Grupo 6.- En este grupo en cuál, únicamente se administro el solvente utilizado, no se presentó ninguna reacción tóxica que causara sintomatología clínica que manifestara un estado patológico de los animales.

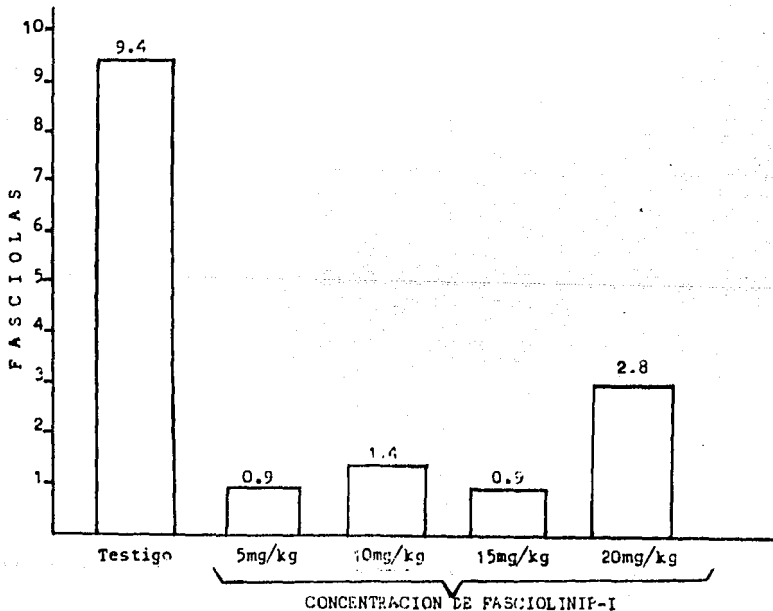
Grupo 7.- Los animales de este grupo se comportaron en plena salud clínica, durante la conducción de todo el experimento.

C U A D R O No. 6.
 EFECTIVIDAD DE FASCIOLINIF-I, EN CONEJOS INFECTADOS
 CON Fasciola hepatica

Concentración de FASCIOLINIF-I (mg/kg oral)	Eficacia* expresada en porcentaje de reducción de <u>Fasciolas</u>
5	90.5
10	85.1
15	90.5
20	70.3

* Con relación al No. de Fasciolas presentes en los hígados del grupo testigo sin tratamiento.

F I G U R A No. 1.
 PROMEDIO DE Fasciolas POR GRUPO, COLECTADOS DE LOS HIGADOS DE LOS LOTES EXPERIMENTALES.



DISCUSION.

Los resultados globales obtenidos en la evaluación de la eficacia del FASCIOLINIP-I, se observan en el cuadro No. 6. y figura 1. Los grupos 1 y 3 mostraron el 90.5 % de eficacia respectivamente y los grupos 2 y 4 tuvieron el 85.1 y 70.3 % resultando ligeramente inferior a los dos primeros grupos. En cuanto a la longitud de las Fasciolas, se encontró que no hubo diferencias en todos los grupos infectados con Fasciola hepatica mostrando así que el compuesto administrado no tuvo efecto en el crecimiento de los parásitos presentes. Con relación al peso de los hígados se puede apreciar que los grupos tratados tuvieron un menor peso promedio, contra el grupo testigo que resultó con mayor peso promedio, posiblemente esta diferencia se deba al peso de las Fasciolas más el grado de inflamación de los hígados teniendo como resultado que estos fueran más pesados.

En el primer grupo: El 90.5 % de eficacia del FASCIOLINIP-I se considera muy aceptable, tomando en cuenta que 7 conejos resultaron sin Fasciolas y los 3 restantes ligeramente infectado (ver cuadro No. 1.). En cuanto a la longitud de las Fasciolas se observó que no hubo diferencias significativas.

En el segundo grupo: El 85.1 % de eficacia aunque en menor escala se aprecia aceptable a pesar de ser doble dosis, sin embargo 5 animales resultaron sin Fasciolas y 4 de ellos con el 89.37 % (ver cuadro No. 2.), considerando bueno el

resultado. El último animal resultó con el 0.0 % de eficacia, posiblemente este animal no fué tratado adecuadamente o posiblemente el animal vomitó el fármaco quedando este sin tratamiento. En cuanto a la longitud de las Fasciolas no se observó ninguna diferencia significativa.

En el tercer grupo: El 90.5 % de eficacia del FASCIOLINIP-I, tal vez se considere moderadamente aceptable en virtud de que se trataba de una dosis tres veces más alta que la del primer grupo, sin embargo 6 conejos tuvieron el 100 % de reducción de -- Fasciola y los 4 conejos restantes mostraron porcentajes de 89.37, 46.8, 89.37 y 78.8 % respectivamente (ver cuadro No. 3) esto se debió a que posiblemente la cantidad administrada no fué ingerida en su totalidad disminuyendo la eficacia del fármaco. En cuanto a la longitud de los parásitos no se observaron diferencias significativas.

En el cuarto grupo: El 70.3 % de eficacia del FASCIOLINIP-I resultó inferior a los demás grupos, a pesar de que la dosis se cuadruplicó con relación al primer grupo, sin embargo 7 conejos tuvieron el 100 % de reducción de Fasciolas y los 3 conejos restantes mostraron porcentajes de 4.26, 4.26 y 0.0 % respectivamente (ver cuadro No. 4.). Por lo que podría pensar que estos animales no fueron dosificados adecuadamente o que al administrar el fármaco se ejerció el reflejo tucigeno del conejo, vomitando una cantidad desconocida del fármaco. En cuanto a la longitud de las Fasciolas no se observó ninguna diferencia significativa.

En el quinto grupo testigo positivo, todos los animales - resultaron positivos a Fasciola hepática. Observandose diferencias significativas en cuanto a número de parásitos encontrados en los hígados a razón de 3 a 20. Observandose también una ligera diferencias entre la longitud. En cuanto al peso de los hígados se observaron diferencias significativas, posiblemente esto se deba a la cantidad de Fasciolas presentes en ellos.

Con relación al sexto grupo, no se observó ninguna manifestación clínica considerandose el DMSO (Dimetil Sulfoxido) un solvente muy aceptable para dosificar a los animales.

Dada las circunstancias de tratarse un estudio preliminar se manifiesta muy importante el continuar con experimentos similares, respetando concentraciones de droga con el objetivo único de corroborar la eficacia obtenida en estos grupos. También se manifiesta importante probar otras vías de administración del compuesto en estudio ya que posiblemente la droga en polvo administrada en capsulas pudieran ser más fácilmente metabolizada y absorbida por el huésped definitivo. El presente estudio representa un pequeño pero positivo avance que motiva a llevarlo a cabo en los huéspedes definitivos (bovinos y ovinos) y en caso de continuar mostrando eficacia aceptable, se conduzca a pruebas de Farmacodinamia y Farmacocinética, con la idea firme de obtener un fasciolicida eficaz con amplio margen de seguridad y que sea económicamente aceptable para ayudar a la ganadería de México.

C O N C L U S I O N E S

- 1.- Bajo las condiciones en que se realizó el presente estudio se determinó que FASCIOLINIP-I administrado a dosis de 5 mg/kg y 15 mg/kg por vía oral, removieron el 90.5% Fasciolas presentes en los conejos infectados artificialmente con Fasciola hepatica.
- 2.- La administración del FASCIOLINIP-I en suspensión mostró dificultades en su manejo que sugieren utilizar otros métodos de administración, por ejemplo capsulas.
- 3.- La utilización de DMSO (Dimetil Sulfoxido) como solvente fué eficaz en virtud de no mostrar sintomatología -- clínica en los animales tratados.
- 4.- Se manifiesta necesario producir FASCIOLINIP-I en escala de gramos para probar su eficacia en el huesped definitivo (rumiantes)

B I B L I O G R A F I A

- 1.- Acha, F. N y Szfres, E.: Zoonosis y enfermedades transmisibles comunes al hombre y a los animales. Publicación Científica. No. 354: OPS-OMS, 1977
- 2.- Anaya y Davila, Garibe, R. M.: Quimioterapia de la fascioliasis, Volumén Conmemorativo Centenario del Descubrimiento del Ciclo de Fasciola hepatica " FASCIOLASIS " editores: Flores Crespo; Quiroz, R. H; Ibarra Velarde, F. México, D. F. 1986. Departamento de divulgación. I.N.I.F.A.P.
- 3.- Armour, J.,. and Corba, J.,. (1970) The anthelmintic activity of Rafoxanide against immature Fasciola hepatica in sheep. Vet. Rec. 87; 213- 214.
- 4.- Armour, J.,. and Corba, J.,. (1972) Anthelmintic efficiency of Diamphenethide against Fasciola hepatica in sheep. Vet. Rec. 91 (9); 211-213.
- 5.- Borchert, A.: Parásitología Veterinaria, Ed. Acribia. Zaragoza, España. 1975.
- 6.- Brechu, F. J., D. Herrera R y H Quiroz. R. (1974) Efectividad comparativa de seis fasciolicidas en bovinos. Una década de Investigación en el Departamento de Parásitología. (1972-1982) S. A. R. H.

- 7.- Calderon C. J. F.; H. Quiroz R. (1973) Eficiencia del Rafoxanide contra Fasciola hepatica en ovinos. Una - decada de Investigación en el Departamento de Parásitología. (1972-1982) S. A. R. H.
- 8.- Campbell, N. J. and Hostson, I. K.: The anthelmintic efficiency of Clioxanide and Rafoxanide against -- Fasciola hepatica and Haemonchus contortu in sheep. Australian. Vet. Jour. 47. 5-7 (1971)
- 9.- Dávalos, N. E., H. Quiroz R. y I. Zaragoza B. (1974) Estudio comparativo de cinco fasciolicidas en bovinos, bajo condiciones de campo en el antiplano. Una decada de -- Investigación en el Departamento de Parásitología. (1972-1982) S. A. R. H.
- 10.- David. H. R., Ismael E. S.: Control del parásito adulto. Volúmen Conmemorativo del Descubrimiento del Ciclo de Fasciola hepatica. " FASCIOLASIS " editores; Flores Crespo; Quiroz, R. H; Ibarra Velarde F. México, D, F. (1986) Departamento de divulgación. I. N. I. F. A. P.
- 11.- Dobbins. S. E.: Comparison of the activity of some - fasciolicidas against immature liver fluke in calve. Vet. Rec. 177-178 (1982)
- 12.- Dunn. M. Angus: Helminología Veterinaria, Segunda Edición (1983) Editorial Manual Moderno. S. A. de C. V.

- 13.- Escutia. S. I.: Diagnóstico de la situación de fasciolosis de bovinos en México. Dirección de Salud Animal. Dirección general de Sanidad y Protección Agropecuaria y Forestal. S. A. R. H. "Memorias de la VII reunión anual de parasitología Veterinaria" Cd Victoria Tamaulipas. Julio 1986.
- 14.- Graig. T. M. and Huey. R. J.: Efficacy of Triclabendazole against Fasciola hepatica and Fasciola magna in naturally infected calves. Am. Jour. of Vet. Rec. 8. 1644-1645. (1984)
- 15.- Knap. S. E. Nyberg, P. A. Doston. V. J. and Shaw. J. N.: Efficacy of bayer 9015 against, Fasciola hepatica in sheep Am. J. Vet. Rec. 26. 1021-1074. (1965)
- 16.- Lapage, G.: Parásitología Veterinaria. Editorial Continental. 1981. México, D. F.
- 17.- Mejía, G. R., H. Quiroz. R., Najera, F. e I. Ortega. (1974) Efecto del Rafoxanide (MK-990) y Potenay B12, contra fasciolosis bovina. Una Decada de Investigación en el Departamento de Parásitología. (1972-1982). S. A. R. H.
- 18.- Milian S. F.: Pronostico Medico y Economico. Volumen --- Commemorative Centenario del Descubrimiento del Ciclo de Fasciola hepatica " FASCIOLASIS " editores : Flores C; Quiroz, R. H; Ibarra. Velarde F. México, D. F. 1986. Departamento de divulgación, I.N.I.F.A.P.

- 19.- Najera, F. H.; Zoonosis Parasitaria, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. Universidad Nacional Autónoma de México. Agosto. (1985)
- 20.- Quiroz. R., Castell. B y Fdez. C.: Efecto de fasciolosis en bovinos estabulados. Vet. Méx 5 : 21-33 (1974)
- 21.- Quiroz. R. H.: Epidemiología. Volumen Conmemorativo Centenario del Descubrimiento del Ciclo de Fasciola hepatica " FASCIOLASIS " editores; Flores Crespo; Quiroz, R. H; Ibarra V. F. México, D. F. (1986) Departamento de divulgación. I.N.J.F.A.P.
- 22.- Ramirez. V. de la. E. J.: Prevalencia de Fasciola hepatica en bovinos del complejo agropecuario industrial de Tizayuca Hgo. Tesis de licenciatura. Fac. de Med, Vet y Zoot. U N A M México, D. F. (1985)
- 23.- Soulsby, E. J. L.: Helminths, Arthropods & Protozoos of Domesticated Animal Seventh Edition. Balliere Tindall London (1985)
- 24.- Turner, R. J. and Armour, R. J.: Anthelmintic efficacy of Triclabendazole against, Fasciola hepatica in sheep. Vet. Rec. 114. 41-42. (1984)