



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA
Y ZOOTECNIA

EVALUACION DE LA FUNCION HEPATICA EN
PERROS TRATADOS CON MEBENDAZOL.

T E S I S
Que para obtener el título de
MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA
p r e s e n t a
MA. DE LOURDES CASTILLO MARIN RUIZ



Asesorada por: Dr. Hedberto Ruiz Skewes

México, D. F. a 16 de Junio de 1993

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

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.

<u>DEDICATORIA.....</u>	<u>II</u>
<u>AGRADECIMIENTOS.....</u>	<u>III</u>
<u>RESUMEN.....</u>	<u>1</u>
<u>INTRODUCCION.....</u>	<u>2</u>
<u>MATERIAL Y METODOS.....</u>	<u>4</u>
<u>RESULTADOS.....</u>	<u>7</u>
<u>DISCUSION.....</u>	<u>9</u>
<u>CUADRO 1.....</u>	<u>10</u>
<u>CUADRO 2.....</u>	<u>11</u>
<u>CUADRO 3.....</u>	<u>12</u>
<u>CUADRO 4.....</u>	<u>13</u>
<u>CUADRO 5.....</u>	<u>14</u>
<u>BIBLIOGRAFIA.....</u>	<u>15</u>

RESUMEN

CASTILLO MARIN RUIZ MA. DE LOURDES. Evaluación de la función hepática en perros tratados con mebendazol. (Bajo la dirección de: M.V.Z. Hedberto Ruiz Skewes).

La finalidad del presente trabajo fue evaluar si la administración de dosis terapéuticas de mebendazol (20 mg/kg de peso corporal) ocasionaban colestasis ó escape enzimático hepático en perros. En este estudio se utilizaron 25 perros de diferentes razas, 16 machos y 9 hembras, con un peso corporal promedio de 20 kgs y edades comprendidas entre 1 a 4 años, a los animales se les administró mebendazol (20 mg/kg de peso corporal) cada 24 horas durante tres días. Para detectar colestasis, se midió la actividad sérica de las enzimas fosfatasa alcalina (FAS) y gamma glutamil transferasa (GGT); y para saber si la droga producía escape o inducción enzimática se midió la actividad sérica de la enzima alanina amina transferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST). Se encontró que las dosis terapéuticas de mebendazol no ocasionaron colestasis ni escape enzimático hepático.

INTRODUCCION

Las helmintiasis intestinales constituyen las infecciones más frecuente de perros y gatos en el mundo. Estas pueden producir hasta 35% de las muertes de cachorros en las perreras (30) y deterioro de su capacidad reproductiva y de trabajo de los perros (16, 24). Entre los helmintos más comunes que afectan a los perros se encuentran los ascáridos, siendo más comunes en animales de 2 semanas a 2 meses de edad, aunque también se pueden encontrar en animales de más de 1 año de edad (28, 34). En los Estados Unidos de Norteamérica (EU) se encontró una tasa de infección con *Toxocara canis* del 21 a 49% y, del 7 a 18.3% para *T. leonina* (19, 31, 35). En las infecciones parasitarias severas los animales tienen: abdomen dilatado, capa de pelo reseca y opaca, deshidratación, diarrea, anemia y ocasionalmente estenosis con posible ruptura intestinal. La migración larvaria en cachorros puede causar neumonía (11). Los parásitos hematófagos *Ancylostoma caninum* y *Uncinaria stenocephala* viven en el intestino. La frecuencia de esta parasitosis sólo es sobrepasada por la de ascáridos, en EU ésta varía del 0 a 36% (14, 28, 31). Algunos investigadores encontraron que la parasitosis es más común en animales mayores de 6 meses de edad (22). Sin embargo, Weston (35) halló una frecuencia mayor en perros de 2 semanas a 6 meses de edad. La anemia es el principal signo observado en la infección y está relacionada con la cantidad de sangre ingerida por estos parásitos (12). La anemia es más grave en cachorros debido a su incapacidad para tolerar una depleción de hierro (14, 24). Los parásitos hematófagos del género *Phisaloptera sp* se encuentran en el estomago e intestino delgado del perro, su frecuencia varía de 1-51% (17). Los animales afectados pueden sufrir de vómito, anorexia y melena (11). Los parásitos *Trichuris vulpis* se encuentran en el intestino grueso y ciego. La frecuencia de estos parásitos en los EU varía de 1.2 a 52% (2, 13, 28, 34). La infección es mayor en perros maduros en los que usualmente no causa signos. Cuando los signos se presentan, éstos incluyen: diarrea y otros trastornos gastrointestinales, pérdida de peso y desmejoramiento del animal. El diagnóstico de las helmintiasis se basa en la historia, signos clínicos y examen coproparasitológico con la técnica de concentración de huevos por flotación (2, 8, 11).

Entre los antihelmínticos empleados con frecuencia se encuentran: diclorvos, pamoato de pirantel, mebendazol, fenbendazol, piperazina, tolueno, butamisol y difenol, entre otros (2, 8, 11).

Las drogas administradas por vía oral son absorbidas por la vena porta y llevadas al hígado. La droga puede tener metabolitos que reaccionen químicamente con el tejido y produzcan hepatotoxicidad. Las drogas tóxicas pueden causar degeneración y necrosis, colestasis y autoinmunidad. Es importante distinguir entre el daño de las células hepáticas y la obstrucción biliar ó colestasis (15). La colestasis se puede detectar midiendo la actividad de la enzima fosfatasa alcalina sérica (FAS) (2, 23). Esta enzima está unida a la membrana y es producida por las células epiteliales que revisten los conductos biliares. En la obstrucción biliar estas células producen más enzima. En animales jóvenes los valores de fosfatasa alcalina pueden aumentar debido a que durante el crecimiento del animal se activan los osteoblastos (7). Una prueba más sensible para

detectar la obstrucción biliar es medir la actividad sérica de la enzima gamma-glutamilttransferasa (GGT), enzima producida principalmente por el epitelio de los conductos biliares y riñones (3, 7, 14). El escape enzimático de las células del parénquima hepático producido por alteraciones de la permeabilidad o necrosis se puede detectar midiendo la actividad de las enzimas alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST). Cuando el daño hepático es leve, el único cambio detectado pueden ser una ligera elevación en la actividad de la enzima ALT (3, 7, 14).

El mebendazol es un antihelmíntico de amplio espectro de la serie de los benzimidazoles (1, 9, 16, 22) sintetizado en 1968 por Janssen Farmacéutica de Beerse, Bélgica. La droga fué introducida en Europa en 1975 (23) y en los Estados Unidos de Norteamérica (EU) en 1977. La dosis recomendada del fármaco es de 20 mg/kg de peso corporal (4, 8). Existen en la literatura comunicaciones de hepatitis tóxica aguda en perros causada por mebendazol (26, 29, 32). Polzin y col.(26) encontraron una hepatitis tóxica severa en perros tratados con este agente en dosis de 20 mg/kg de peso corporal durante 10 a 14 días. Los investigadores consideraron que la droga es una toxina intrínseca. Sin embargo, Van Cauteren y col (4) hallaron que el mebendazol administrado en dosis que superaban varias veces la terapéutica no causaba efectos observables. Los autores concluyeron que la toxicidad comunicada en otras investigaciones podrían estar asociadas a idiosincrasia. Debido a que el mebendazol es uno de los antihelmínticos más empleados en terapéutica de las helmintiásis en el país, se penso que era importante determinar si la droga producía hepatitis tóxica, en dosis terapéutica, en perros (26, 29, 32).

La finalidad del trabajo fué determinar si el mebendazol en dosis terapéutica causa colestasis y/o escape enzimático en perros midiendo los niveles de fosfatasa alcalina (FA), Gamma-glutamilttransferasas (GGT), alanina amino transferasa (ALT) y espartato-amino trasferasa (AST).

MATERIAL Y MÉTODOS.

El presente trabajo se realizó en 25 perros 16 machos y 9 hembras de diferentes razas clínicamente sanos con un peso corporal entre 10 a 30 kg y de 1 a 4 años de edad (Cuadro 1). Para determinar si el mebendazol en dosis de 22 mg/kg de peso corporal administrado por vía oral cada 24 horas durante tres días produjo colestasis, se midió la actividad sérica de las enzimas fosfatasa alcalina (FAS), gamma glutamil transferasa (GGT), y para saber si la droga producía escape o inducción enzimática se midió la actividad sérica de la enzima alanina amina transferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST).

Para determinar la actividad sérica de las enzimas se extrajeron 10 ml de sangre de la vena cefálica de todos los animales utilizando tubos evacuados de aire¹ sin anticoagulante y agujas estériles antes y, al segundo y cuarto día después de la administración del fármaco.

La sangre obtenida se dejó coagular espontáneamente de 30 a 60 minutos a temperatura ambiente (25 + 5 °C), posteriormente se centrifugó a 3,000 r.p.m (2,600 g) durante 10 minutos y se obtuvo el suero para las determinaciones cinéticas de la actividad enzimática de fosfatasa alcalina (FAS), alanina-amina transferasa (ALT), gamma glutamiltransferasa (GGT) y aspartato aminotransferasa (AST) usando equipos de reactivos preparados comercialmente² a una temperatura 25 ° C con un tiempo de medición de 90 segundos en el sistema fotométrico digital Compur³.

Para demostrar si existía diferencia significativa en las muestras antes y después del tratamiento se utilizó la prueba de T pareada para las observaciones hechas en el mismo sujeto.

$$T_c = \frac{d}{\frac{sd}{\sqrt{n}}}$$

Regla de decisión: Si T_c es T_t se rechaza la H_0 .

Si T_c es $< T_t$ no se puede rechazar la H_0 por no tener evidencia suficiente.

H_0 = Hipótesis nula = No hay diferencia entre el principio y el final de tratamiento con mebendazol.

H_A = Hipótesis alterna = El mebendazol ocasiona mayor producción y liberación de enzimas.

Con el mismo objeto se hizo un análisis de varianza utilizando las técnicas descritas por Daniel (5). Dado que las enzimas no son aditivas se tuvieron que analizar por separado. También se asumió que las dosis del medicamento fueron acumulativas en el hígado para generar un efecto de respuesta sobre la evaluación de cada enzima. Por lo tanto se calculó la dosis acumulada según el peso corporal del perro el día en que fué tomada y

¹ Becton y Dickenson de México, S.A. de C.V

² Merck de México, S.A.

³ *Marca registrada. Lab. Lakeside de México

cuantificada la muestra. En base a los asumidos se planteo un modelo de Regresión lineal simple para el análisis de cada enzima:

$$Y = \alpha + \beta X$$

Donde:

Y1 =Gama glutamiltransferasa

Y2 =Fosfatasa alcalina.

Y3 =Alanina amina transferasa

Y4 =Aspartato amino transferasa

X =Las valores del medicamento (peso corporal por dosis)

α =Y1 estimada : Cantidad de enzima antes del tratamiento.

" =Y2 estimada : Cantidad de enzima antes del tratamiento.

" =Y3 estimada : Cantidad de enzima antes del tratamiento.

" =Y4 estimada : Cantidad de enzima antes del tratamiento.

" =O rdenada al origen.

β =Coeficiente de regresión.

" = Pendiente de la recta.

" = Pendiente de la recta.

Supuestos de Regresión:

1a Los valores de X son fijos y se dan de antemano

2a Los valores de X se miden sin error.

3a para cada valor de X existe una población de Y.

4a Todas los valores medios de cada subpoblación estan en la línea.

5a Todos los valores de Y son totalmente independientes.

$$\text{Covarianza} = \frac{\sum XY - \frac{(\sum X)(\sum Y)}{n-1}}{n-1}$$

$$\beta = \frac{\text{Covarianza}}{\text{Varianza de X}}$$

ANDEVA de Regresión: $S^2 = \frac{S \text{ de cuadrados del error}}{n-1}$

" = Cuadrados medios del error.

$$S = \sqrt{\frac{SCE}{n-2}} = \sqrt{CME}$$

El modelo: se considera la Suma de Cuadradas Explicada y

El Error: se considera la Suma de Cuadrados No explicada (5).

Regla de decisión estadística dice:

Si F_c calculada es mayor que F_{α} (P)0.05 Se rechaza la hipótesis nula H_0 .

$n = 75$

Tablas: $n = 7$

$\alpha = 0.05$

$F_t = 2.7$

RESULTADOS.

Al evaluar la función hepática en un grupo de perros tratados con mebendazol en dosis terapéutica de 20 mg/Kg de peso corporal, administrado por vía oral cada 24 horas durante tres días, determinando los valores de las enzimas: Gamma glutamil transferasa (GGT), fosfatasa alcalina (FAS), alanina amino transferasa (ALT) y aspartato amino transferasa (AST), asumimos que las enzimas no son aditivas, por lo que se valoro independientemente cada una de ellas, y que las dosis del medicamento son acumulativas a nivel hepático; se encontró lo siguiente:

En 22/25 (88%) de los perros, 8 hembras y 14 machos de edad comprendida entre 1 a 4 años, los valores de actividad de la enzima GGT preadministración variaron dentro de los límites de 1-7 UI/l. Sin embargo, 3/25 (12%) de los animales tuvieron valores más altos del rango (10UI/l, 19UI/l, 31UI/l). El segundo día posadministración los 22/25 (88%) animales tuvieron valores similares a los de preadministración. En dos de los animales con valores altos preadministración (10UI/l, 19UI/l) la actividad enzimática aumento (13UI/l, 28UI/l) y el otro permaneció con un valor similar al preadministración (30UI/l). El cuarto día postadministración del fármaco 22/25 (88%) animales tuvieron valores dentro del rango preadministración. Uno de los animales con valores altos (10UI/l) bajo a niveles dentro del rango (4UI/l) y los otros permanecieron con valores altos (CUADRO 2).

En 22/25 (88%) de los perros, 9 hembras y 13 machos de edad comprendida entre 1 a 4 años, tuvieron una actividad de la enzima FAS preadministración dentro de los límites de 22-87 UI/l . No obstante, 3/25 (12%) animales tuvieron valores más altos del rango (106 U /l, 111UI /l, 122UI/ l). El segundo día postadministración los 22/25 (88%) animales tuvieron valores similares a los de la preadministración. 3/25 (12%) animales se mantuvieron elevados (197 UI/l, 126 UI/l y 154UI/l) manteniendose la elevación en el cuarto día postadministración (CUADRO 3).

En 22/25 (88%) de los perros, 8 hembras y 14 machos de edad comprendida entre 1 a 4 años, tuvieron una actividad de la ALT preadministración dentro de los límites de 8-36 UI/l . Sin embargo, 3/25 (12%) animales tuvieron valores más altos (59 UI/l, 119 UI/l, 142 UI/l). El segundo día 21/25 (84%) se mantuvieron dentro de los límites de preadministración y sólo 1/25 (4%) animales su actividad fue de (80UI/l), mayor al 100%. La actividad en 3/25 (12%) animales con valores altos preadministración bajo (10UI/l, 3UI/l y 113UI/l) y al cuarto día postadministración 22/25 (88%) de los perros se mantuvieron dentro de los límites del rango preadministración. Los 3/25 (12%) animales reportados con elevación enzimática (82UI/l, 82UI/l y 105UI/l) se mantuvieron elevados (CUADRO 4).

En 22/25 (88%) de los perros, 8 hembras y 14 machos de edad comprendida entre 1 a 4 años tuvieron una actividad de la enzima AST preadministración dentro de los límites de 7-8 UI/l. No obstante, 3/25 (12%) animales presentaron elevación en sus valores (22UI/l, 38UI/l, 39UI/l). A 1 segundo día postadministración 22/25 (88%) de los perros se mantuvieron dentro de los límites preadministración, y en los 3/25 (12%) animales con valores altos: uno 1/25 (4%) animales bajó a los límites del rango (10UI/l) y los otros dos se mantuvieron elevados (22UI/l, 42UI/l). Al cuarto día postadministración 22/25 (88%) de los perros mantuvieron los valores preadministración y en los 3/25 (12%) animales con valores elevados mantuvieron sus niveles altos (21UI/l, 21UI/l, 40UI/l) (CUADRO 5). Con la prueba de T pareada no se encontró diferencia significativa que indicara colestasis después del tratamiento con mebendazol. Los datos de las enzimas ALT y AST indicaron que aparentemente la aplicación del mebendazol no produjo escape enzimáticamente. Así mismo en el análisis de varianza no se encontró relación entre la dosis terapéutica de mebendazol y el daño hepático ($P < 0.05$).

DISCUSION

La administración de mebendazol durante tres días en dosis de 22 mg/kg de peso corporal a perros de diferentes razas, con una edad comprendida entre 1-4 años y con peso corporal promedio de 20 kg no causó cambios significativos en los niveles de actividad de GGT (cuadro 2), FAS (cuadro 3), ALT (cuadro 4) y AST (cuadro 5) que indicaran colestasis, inducción ó escape enzimático. Esto es similar a lo informado por Van Cauteren y col. (4) en 1983, quienes encontraron que la administración de una a cinco veces la dosis terapéutica de mebendazol (22 mg/kg de peso corporal) por 17 días a perros no causó efectos dañinos en el hígado. Los investigadores encontraron que la droga tampoco aumentó la lesión hepática causada con tetracloruro de carbono (3 ml/kg de peso). Estos hallazgos son diferentes a los comunicados por Polzin y col. (26) en 1981 quienes encontraron en los animales tratados signos de enfermedad hepática (letargo, vómito, ictericia y una mayor actividad sérica de enzimas de origen hepático) 1 a 14 días después de la administración de la droga. Swanson y col. (32) en 1982 hallaron necrosis centrolobulillar hemorrágica severa en una perra que había recibido la droga en dosis terapéutica. En este trabajo no se confirmaron las lesiones encontradas por lo investigadores previamente citados.

Las lesiones hepáticas descritas por Polzin y col. (26) y Swanson y col. (32) pudieron ser debidas al desencadenamiento de las lesiones por la presencia en el hígado de sustancias tóxicas u otros factores. Green (10) menciona que son necesarios estudios que ayuden a determinar si la interrelación del mebendazol con otras drogas, alimentos, edad, sexo, raza y otros factores aumentan su toxicidad (14).

Los niveles de actividad de la enzima FAS no mostraron incrementos significativos (Cuadro 3) postratamiento con mebendazol. La elevación preadministración de los niveles de la enzima en dos de los animales de un año de edad pudo ser debida a una mayor actividad osteoblástica. En animales jóvenes los valores de FAS pueden aumentar debido a que durante el crecimiento del animal se activan los osteoblastos (2, 7, 8). El aumento también pudo ser debido a la presencia de otras enfermedades que no se manifestaron clínicamente, entre las cuales se encuentran: ictericia obstructiva, neoplasias, cirrosis, lipodosis, hiperparatiroidismo, panosteitis y neoplasias (7, 8); sin embargo, los animales no tenían una lesión hepática previa, ya que en ese caso también hubieran mostrado incrementos en los valores de ALT, ASAT y GGT que son indicadores de daño hepático (8).

La actividad de las enzimas: ALT, AST y GGT no mostró incrementos estadísticamente significativos ($P < 0,05$) (Cuadros 2, 4 y 5) después de la administración del mebendazol. La elevación de ALT pre y pos administración de la droga, en tres animales pudo ser debida a la presencia de una lesión hepática antes de la administración de la droga. Existen numerosas causas de lesiones hepáticas, entre ellas se encuentran: anoxia, toxinas, inflamación y trastornos metabólicos (8). La elevación de la enzima AST también pudo deberse a la presencia de lesiones en otros tejidos; la enzima existe en el esqueleto, músculo cardiaco e hígado (3, 8).

La ausencia de cambios en los niveles enzimáticos pos administración de mebendazol en dosis terapéuticas en los animales estudiados pudo ser debido a que la absorción del mebendazol por vía oral es escasa, el flujo neto de absorción inicial es de sólo 55 nmol/hr en 30 cm de intestino (27). En los humanos se absorbe de 0.03 a 0.1% de la dosis total en el intestino (6). La escasa cantidad absorbida es metabolizada y conjugada en el hígado antes de ser excretada por bilis u orina (25, 33, 36, 37).

CUADRO 1				GGT			FAS			ALT			AST			
No. DE CASO	SEXO	RAZA	EDAD (años)	PESO (kg)	BASAL	1a DOSIS	FINAL									
13	H	Boxer	1	20	1	7	3	24	29	20	10	21	13	16	19	16
2	H	Pastor	1	20	31	30	34	87	60	87	36	80	25	38	22	21
3	M	Boxer	1	20	2	2	3	49	76	87	32	13	35	22	10	21
9	M	Pastor	1	20	2	3	3	122	154	126	13	10	2	7	3	3
15	M	Boxer	1	25	10	13	4	87	71	81	24	31	25	15	21	20
16	M	Pointer	1	20	1	8	2	74	55	74	21	18	18	14	20	14
10	M	Collie	1	10	4	3	6	111	126	134	8	11	12	7	11	11
17	H	Boxer	1.5	20	4	11	3	38	34	33	59	10	82	18	21	16
22	H	Beagle	1.5	20	5	4	6	49	33	55	24	20	15	15	10	9
12	M	"	1.5	20	3	3	4	28	30	37	15	19	17	9	9	8
19	M	"	1.5	20	2	3	3	44	38	44	22	25	21	14	11	13
1	M	Criollo	1.5	20	2	1	2	54	44	49	24	19	18	18	19	14
20	H	Pointer	2	25	2	2	2	38	27	11	16	7	15	13	14	11
21	H	"	2	20	4	2	4	49	55	71	17	7	14	11	14	10
5	H	Beagle	2	20	6	6	2	38	54	54	16	14	16	14	11	9
6	M	Pastor	2	20	6	3	3	71	87	60	12	10	25	16	13	12
23	M	"	2	20	2	2	6	38	38	49	14	19	18	10	11	9
7	M	Boxer	2	20	3	3	4	49	70	38	20	22	11	14	10	17
18	H	Collie	2	20	5	4	4	33	27	16	32	3	22	10	2	14
11	H	Pastor	2.5	25	1	2	3	23	36	43	14	16	17	10	13	9
8	M	Pointer	2.5	20	3	2	3	38	44	49	17	13	27	14	15	18
14	M	Boxer	3	25	4	4	1	61	76	80	119	115	82	17	22	14
25	M	Pointer	3	20	7	5	6	106	197	106	18	21	25	10	18	12
24	M	Pastor	4	25	5	2	10	22	33	33	27	25	26	11	15	14
4	M	Rotweiler	4	30	19	28	28	22	16	22	142	113	105	39	42	40

CUADRO 1				GGT			FAS			ALT			AST			
No. DE CASO	SEXO	RAZA	EDAD (años)	PESO (kg)	BASAL	1a DOSIS	FINAL									
13	H	Boxer	1	20	1	7	3	24	29	20	10	21	13	16	19	16
2	H	Pastor	1	20	31	30	34	87	60	87	36	80	25	38	22	21
3	M	Boxer	1	20	2	2	3	49	76	87	32	13	35	22	10	21
9	M	Pastor	1	20	2	3	3	122	154	126	13	10	2	7	3	3
15	M	Doxer	1	25	10	13	4	87	71	81	24	31	25	15	21	20
16	M	Pointer	1	20	1	8	2	74	55	74	21	18	18	14	20	14
10	M	Collie	1	10	4	3	6	111	126	134	8	11	12	7	11	11
17	H	Boxer	1.5	20	4	11	3	38	34	33	59	10	82	18	21	16
22	H	Beagle	1.5	20	5	4	6	49	33	55	24	20	15	15	10	9
12	M	"	1.5	20	3	3	4	28	30	37	15	19	17	9	9	8
19	M	"	1.5	20	2	3	3	44	38	44	22	25	21	14	11	13
1	M	Criollo	1.5	20	2	1	2	54	44	49	24	19	18	18	19	14
20	H	Pointer	2	25	2	2	2	38	27	11	16	7	15	13	14	11
21	H	"	2	20	4	2	4	49	55	71	17	7	14	11	14	10
5	H	Beagle	2	20	6	6	2	38	54	54	16	14	16	14	11	9
6	M	Pastor	2	20	6	3	3	71	87	60	12	10	25	16	13	12
23	M	"	2	20	2	2	6	38	38	49	14	19	18	10	11	9
7	M	Boxer	2	20	3	3	4	49	70	38	20	22	11	14	10	17
18	H	Collie	2	20	5	4	4	33	27	16	32	3	22	10	2	14
11	H	Pastor	2.5	25	1	2	3	23	36	43	14	16	17	10	13	9
8	M	Pointer	2.5	20	3	2	3	38	44	49	17	13	27	14	15	18
14	M	Boxer	3	25	4	4	1	61	76	80	119	115	82	17	22	14
25	M	Pointer	3	20	7	5	6	106	197	106	18	21	25	10	18	12
24	M	Pastor	4	25	5	2	10	22	33	33	27	25	26	11	15	14
4	M	Rotweiler	4	30	19	28	28	22	16	22	142	113	105	39	42	40

CUADRO 2					GGT			MEDIA \pm DESVIACIÓN ESTANDAR		
No. DE CASO	SEXO	RAZA	EDAD (años)	PESO (kg)	BASAL	1a DOSIS	FINAL	BASAL	1a DOSIS	FINAL
13	H	Boxer	1	20	1	7	3	5.36 \pm 6.51 U/l	6.12 \pm 7.47 U/l	5.96 U/l
2	H	Pastor	1	20	31	30	34			
3	M	Boxer	1	20	2	2	3			
9	M	Pastor	1	20	2	3	3			
15	M	Boxer	1	25	10	13	4			
16	M	Pointer	1	20	1	8	2			
10	M	Collie	1	10	4	3	6			
17	H	Boxer	1.5	20	4	11	3			
22	H	Begle	1.5	20	5	4	6			
12	M	"	1.5	20	3	3	4			
19	M	"	1.5	20	2	3	3			
1	M	Criollo	1.5	20	2	1	2			
20	H	Pointer	2	25	2	2	2			
21	H	"	2	20	4	2	4			
5	H	Begle	2	20	6	6	2			
6	M	Pastor	2	20	6	3	3			
23	M	"	2	20	2	2	6			
7	M	Boxer	2	20	3	3	4			
18	H	Collie	2	20	5	4	4			
11	H	Pastor	2.5	25	1	2	3			
14	M	Boxer	3	25	4	4	1			
25	M	Pointer	3	20	7	5	6			
8	M	Pointer	2.5	20	3	2	3			
24	M	Pastor	4	25	5	2	10			
4	M	Rotweiler	4	30	19	28	28			

El parámetro de intercepción estimado fué $a=5.23 \pm 1.2$ de error estandar con 4.3 de T estimada, la declinación fué de $b=10.2 \pm 15.4$ de error estandar. En el análisis de variación el modelo tuvo 22.9 en la suma de cuadrados y 22.91 en los cuadrados medios y 0.4 para la Fc calculada, la cual es menor a 2.7 de Ft de tablas para 70 grados de libertad con 0.05 de seguridad. (5).

CUADRO 3					FAS			MEDIA ± DESVIACIÓN ESTANDAR		
Nº. DE CASO	SEXO	RAZA	EDAD (años)	PESO (kg)	BASAL	1ª DOSIS	FINAL	BASAL	1ª DOSIS	FINAL
13	H	Boxer	1	20	24	29	20	54.2 ± 28.86 U/L	60.4 ± 42.65 U/L	58.48 ± 32.42 U/L
2	H	Pastor	1	20	87	60	87			
3	M	Boxer	1	20	49	76	87			
9	M	Pastor	1	20	122	154	126			
15	M	Boxer	1	25	87	71	81			
16	M	Pointer	1	20	74	55	74			
10	M	Collie	1	10	111	126	134			
17	H	Boxer	1.5	20	38	34	33			
22	H	Beagle	1.5	20	49	33	55			
12	M	"	1.5	20	28	30	37			
19	M	"	1.5	20	44	38	44			
1	M	Criollo	1.5	20	54	44	49			
20	H	Pointer	2	25	38	27	11			
21	H	"	2	20	49	55	71			
5	H	Beagle	2	20	38	54	54			
6	M	Pastor	2	20	71	87	60			
23	M	"	2	20	38	38	49			
7	M	Boxer	2	20	49	70	38			
18	H	Collie	2	20	33	27	16			
11	H	Pastor	2.5	25	23	36	43			
8	M	Pointer	2.5	20	38	44	49			
14	M	Boxer	3	25	61	76	80			
25	M	Pointer	3	20	106	197	106			
24	M	Pastor	4	25	22	33	33			
4	M	Rotweiler	4	30	22	16	22			

parámetro de intercepción estimado fue $a=9.09 \pm 5.8$ de error estándar con 10-12 de T estimada, la declinación fue de $b=-24.94 \pm 74.93$ de error estándar. En el análisis de variación el modelo tuvo 135.47 en la suma de cuadrados y en los cuadrados medios y 0.11 para la Fc calculada, la cual es menor a 2.7 de Ft de tablas para 70 grados de libertad con 0.05 de seguridad (5).

CUADRO 4					ALT			MEDIA-DESVIACIÓN ESTANDAR		
No. DE CASO	SEXO	RAZA	EDAD (años)	PESO (kg)	BASAL	1ª DOSIS	FINAL	BASAL	1ª DOSIS	FINAL
13	H	Boxer	1	20	10	21	13	30.32 ± 32.0U/L	26.48 ± 29.90U/L	27.44 ± 24.6U/L
2	H	Pastor	1	20	36	80	25			
3	M	Boxer	1	20	32	13	35			
15	M	Boxer	1	25	13	10	2			
16	M	Pointer	1	20	24	31	25			
10	M	Collie	1	10	21	18	18			
17	H	Boxer	1.5	20	8	11	12			
22	H	Beagle	1.5	20	59	10	82			
12	M	"	1.5	20	24	20	15			
19	M	"	1.5	20	15	19	17			
1	M	Criollo	1.5	20	22	25	21			
20	H	Pointer	2	25	24	19	18			
21	H	"	2	20	16	7	15			
5	H	Beagle	2	20	17	7	14			
6	M	Pastor	2	20	16	14	16			
23	M	"	2	20	12	10	25			
7	M	Boxer	2	20	14	19	18			
18	H	Collie	2	20	20	22	11			
11	H	Pastor	2.5	25	32	3	22			
8	M	Pointer	2.5	20	14	16	17			
14	M	Boxer	3	25	17	13	27			
25	M	Pointer	3	20	119	115	82			
24	M	Pastor	4	25	18	21	25			
4	M	Rotweiler	4	30	27	25	26			

parámetro de intercepción estimado fué $a=26.69\pm 4.81$ de error estandar con 5.55 de T estimada, la declinación fué de $b=24.67 \pm 61.89$ de error estandar. En el análisis de variación el modelo tuvo 132.59 en la suma de cuadrados y 132.59 en los cuadrados medios y 0.159 para la Fc calculada, la cual es menor a 2.7 de Ft de tablas para 70 grados de libertad con 0.05 de seguridad (5).

CUADRO 5					AST			MEDIA DE DESVIACIÓN ESTANDAR		
Nº DE CASO	SEXO	RAZA	EDAD (años)	PESO (kg)	BASAL	1ª DOSIS	FINAL	BASAL	1ª DOSIS	FINAL
13	H	Boxer	1	20	16	19	16	15.28 ± 7.85 U/L	15.04 ± 7.8 U/L	14.20 ± 6.89 U/L
2	H	Pastor	1	20	38	22	21			
3	M	Boxer	1	20	22	10	21			
9	M	Pastor	1	20	7	3	3			
15	M	Boxer	1	25	15	21	20			
16	M	Pointer	1	20	14	20	14			
10	M	Collie	1	10	7	11	11			
17	H	Boxer	1.5	20	18	21	16			
22	H	Beagle	1.5	20	15	10	9			
12	M	"	1.5	20	9	9	8			
19	M	"	1.5	20	14	11	13			
1	M	Criollo	1.5	20	18	19	14			
20	H	Pointer	2	25	13	14	11			
21	H	"	2	20	11	14	10			
5	H	Beagle	2	20	14	11	9			
6	M	Pastor	2	20	16	13	12			
23	M	"	2	20	10	11	9			
7	M	Boxer	2	20	14	10	17			
18	H	Collie	2	20	10	2	14			
11	H	Pastor	2.5	25	10	13	9			
8	M	Pointer	2.5	20	14	15	18			
14	M	Boxer	3	25	17	22	14			
25	M	Pointer	3	20	10	18	12			
24	M	Pastor	4	25	11	15	14			
4	M	Rotweiler	4	30	39	42	40			

parámetro de intercepción estimado fué $a=14.69 \pm 1.24$ de error estandar con 11.77 de T estimada, la declinación fué de $b=2.58 \pm 16.05$ de error estandar. En el análisis de variación el modelo tuvo 1.45 en la suma de cuadrados y 1.45 en los cuadrados medios y 0.025 para la Fc calculada, la cual es menor a 2.7 de Ft de tablas para 70 grados de libertad con 0.05 de seguridad (5).

LITERATURA CITADA

1. Biagi, F. y Alcantara R: El mebendazol como Antihelmíntico. Revisión a 18 años de su síntesis. *Inv. Méd. Inter.* 13,167-174 (1986)
2. Blood, C. D; Radostis, O.M; Henderson, J. A; Arundel, J. H. y Gay, C. C.: Medicina veterinaria, 8a ed. *Interamericana*, México (1986).
3. Bush, B. M.: Interpretation of Laboratory results for small animal clinicians. *Blackwell Sci. Publ.* London (1991)
4. Cauteren, H. V; Marboon, R and Vandenberghe, J.: Safety studies evaluating the affect of mebendazole on liver function in the dog. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 183: 93-98 (1983)
5. Daniel, W. W.: Bioestadística: Base para el análisis de las ciencias de la salud. *Ed. Limusa S.A.* México (1987).
6. Demoen, P. y Richard Y.: The absorption and Urinary Excretion of Mebendazole after Oral Administration. *JANSSEN Research. Prod. Inf. Serv* (1973).
7. Duncan J.R. and Prasse, K. W., Veterinary Lab. Med. 2nd. ed. *Iowa State U. Press*, Ames, Iowa (1986).
8. Ettinger S. J.: Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the dog and cat. *W. B. Saunders Co.* Philadelphia (1989).
9. Garatini, S. Ed: *Advances in Pharmacology and chemotherapy.* 19: 67-128 (1982).
10. Green, R. A. and Sutherland, R. J.: Department of Veterinary Pathol. A. & M. Univ, Coll. stat., Tx. un publ. data. Texas (1981).
11. Hendrix, C. M. and Blagburn, B. L.: Common Gastrointestinal Parasite. *Clin of North Am.: Small Anim. Pract.* 13:3 Aug. (1983).
12. Kalfoen, U. P.: Attachment and feeding behaviour of *Ancylostoma caninum*. *Z Parasitenk.*, 33: 339-354 (1970).
13. Kenney, M. and Evaland, L. K.: Infection of man with *Trichuris vulpis* the wipworm of dogs. *Am. J. Clin. Pathol.* 69: 199 (1978).
14. Kirk, R. W. y Bistner, S. I.: Manual de Urgencias en Veterinaria. *Salvat ed.* México (1989).
15. Kirk R. W and Bonagura John D.: Current Veterinary Therapy X Small Animal Practice. *W. B. Saunders Co.* Philadelphia (1989).
16. Leonard, A., Vandesteene, R., and Marsboom, R. : Mutagenicity Test with Mebendazole in the Mouse. *Mutation Res.* 26: 427-430 (1974)
17. Levine, N. D.: Nematode Parasites of Domestic Animals and Man. *Minn. Burgess Publishing Co.* Minneapolis (1968)

18. Lighter, L., Christensen, B.M., and Beran, G.W.: Epidemiologic findings on canine and feline intestinal nematode infections, from records of Iowa State University Veterinary Clinic. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 172: 564-567 (1978).
19. Lillis, W. G.: Helminth survey of dogs and cats in New Jersey. *Parasitol.* 53: 1082-1084 (1967).
20. Lindena, J; Friedel, R.; Rapp, K; Sommerfeld, U. and Trautxhold, I.: Long-term observation of plasma and tissue enzyme activities in the rat. Mechanism of ageing and development. *Elsevier Sequoia. S. A.* Netherlands. 14: 379-407 (1980).
21. Loeb, W. F. and Quimby, F.W.: The Clinical Chemistry of Laboratory animals. *Pergamon Press.* Newyork, USA (1989).
22. Mandell, G. L., D, R. .G. and B, J. E.: Principles and Practice of Infections Diseases, 2nd ed. A Wiley. *Med. Public. John Willey & Sons.* New York (1985).
23. Mebendazole : A new anthelmintic. *Med. Lett Drugs Therap.* 17: 37 (1975)
24. Miller, T. A.: Vaccination against the canine Hook worm diseases. *Adv. Parasitol.*, 9: 153-183 (1971).
25. Papich, M. G and Davis, L. E.: Drugs and the liver. Symposium on liver diseases. *Vet. Clin. of North Am.* 77-95 (1985).
26. Polzin, D. J; O'Leary, T. P; Stevens, J. B, and Hardy R.M.: Acute Hepatic necrosis associated with the administration of Mebendazole in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 179: 1013-1016 (1981).
27. Rabito, C. A; Reisin, I. L; Rotunnod C. A, and Cerijido, M.: Absorción del Mebendazole 14C en el intestino de Rata. *VI Congr. Latinoamericano Farmacol.* 49 : 14 , Dic (1976)
28. Roberson, E. L, and Burke, T. M.: Activity of Menbendazole against somatic stage of ascaride, and hookworm in pregnant bitches. *In Proceedings of the twenty-fifth Annual Meeting of the American Association of Veterinary Parasitologists*, Washington, D. C (1980).
29. Schall, W. D.: Laboratory Diagnosis of hepatic diseases. Simposium on clinical laboratory medicine. *Vet. Clin. of North America.* 6 (4): 679 -686 (1976).
30. Smart, J. H.: General management and prophylactic procedures for commercial kennels or puppy farms. In Kirk, R. W. (ed): Current Veterinary Therapy IV: Small Animal Practice. *W. .B. Saunders Co.* Philadelphia (1971).
31. Stewart, G. L., Reddington, J. J., and Smyth, W. G.: Intestinal helminth parasites of dogs from Tarrant County. *Southwest Vet. Texas.* 32: 29-32 (1979).
32. Swanson, J. F. and Breider, M. A.: Hepatic Failure Failure following mebendazole administration to a dog. *J. Am. Vet. Med. Ass.* 181: 72-73 (1981).
33. The distribution of mebendazole (R1/ 635) in different organs of the rat. Biological Res. No. 1 Sept. *Janssen Pharm, Beerse, Belgium* (1970).

34. Visco, R. J; Corwin, R. M., and Shelby, L. A.: Effect of age and sex on the prevalence of intestinal parasitosis in dog. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 170:835-837 (1977)
35. Weston, R.: Endoparasitosis in dogs supplied for laboratory use: 1. The incidence of infection 2. Effectiveness of quarantine. *J. Inst. Anim. Techn.* 26:69-82 (1975)
36. Wijgaarden, V: 1. Excretion and Metabolism of the ¹⁴C labeled R17-635. *Janssen Pharmaceutica.*, Beerse, Belgium (1970).
37. Wijgaarden, I. V: Excretion and Metabolism in the wistar rat 2. of the ¹⁴C labeled nematocidal drug R17-635. *Janssen Pharmaceutica*, Beerse, Belgium (1970).
38. Wilson.; Enzyme changes in various organs of ageing mammals. Enzyme Changes in ageing mammals. *Gerontology.* 19 (2): 79-125 (1973).