



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN**

**"EVALUACION DE LOS POSIBLES EFECTOS
ADVERSOS POR LA APLICACION INTRAMUSCULAR
DE ALBENDAZOL INYECTABLE EN OVINOS"**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
MEDICA VETERINARIA ZOOTECNISTA
P R E S E N T A
MARIA CONSUELO DUENAS SANSON**

ASESOR: MVZ JORGE ALFREDO CUELLAR GRDZ

CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. DE MEX.

1997

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta 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.



AGENCIA NACIONAL
DE EXAMENES PROFESIONALES

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES, CUAUTITLÁN, EDO. DE MEX.
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS.

DR. JAIME KELLER TORRES
DIRECTOR DE LA FES-CUAUTITLÁN
P R E S E N T E .

REF: Ing. Rafael Rodríguez Coballos,
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la F.E.S. - C.

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que examinamos los HUELOS

"Evaluación de los posibles efectos adversos por la
aplicación intramuscular de Obendazol Inyectable
en ovinos".

que presenta la pasante María Consuelo Burgos Sanguón
con número de cuenta: 915675012 para obtener el HUELO de:
Médica Veterinaria Zootecnista.

Considerando que dicha tesis reúne los requisitos necesarios para ser discutida en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

A T E N T A M E N T E .
"POR MI PAZA HABLARA EL ESPÍRITU"
Cuautitlán Izcalli, Edo. de Mex., a 2 de abril de 1992

PRESIDENTE:	MVZ. <u>Jorge Alfredo Cuéllar Ordaz</u>	<u>[Firma]</u>
VOCAL:	MVZ. <u>José Gabriel Ruiz Cervantes</u>	<u>[Firma]</u>
SECRETARIO:	MVZ. <u>Gloria Ortiz Gasca</u>	<u>[Firma]</u>
PRIMER SUPLENTE:	en C. <u>Fernando Alba Hurtado</u>	<u>[Firma]</u>
SEGUNDO SUPLENTE:	en C. <u>Francisco Morales Alvarez</u>	<u>[Firma]</u>

AGRADECIMIENTOS

A Dios: por darme la oportunidad de valorar la vida, porque me has amado y nunca sabré bien por que. Ayúdame a tener la mente tranquila y el corazón bien dispuesto, para no mirar sin ver, escuchar sin oír, comer y beber sin degustar, porque sé que al extender mi mano te tocase y así seré fuerte, rodeada de mi familia y amigos.

A mis padres: muchas veces desde niña me escucharon decir "cuando sea grande voy a ser veterinaria", hoy, es un hecho. Gracias por su amor, ejemplo continuo de superación, dándonos el enorme concepto de hogar, estando presente y sintiendo cada alegría y tristeza del mundo loco que tratamos de construir y entender cada una de sus lujas. Agradezco a Dios el poder disfrutar de su presencia y crearme sin ustedes mi persona no sería la misma. Los amo.

A mi hermana Marissa: por ser siempre un ejemplo a seguir, siendo una excelente hermana mayor. Gracias por ir siempre acompañando el camino y compartir toda mi vida, este logro también es tuyo. Tan solo añorado que cada día tienes la oportunidad de demostrarme cuán maravillosa es tu persona y hacer de tu vida todo lo grandiosa que quieras, pero si se te llega a olvidar o no sabes como, siempre voy a estar junto a ti para arreglarlo. Te amo.

A mi hermana Dea: por estar junto a mí desde siempre y ir creciendo y formando parte de cada juego, tristeza y alegría. Siempre has sido mi otra mitad, pero sobre todo gracias por darme la maravillosa sensación de ser tía y amar lo que más amas. Te extraño y te amo.

A Roberto: formas parte de mi vida al amar y cuidar a lo más grandioso. Saby, Beto y Dea. Cuenta conmigo como una verdadera hermana, porque contigo, yo ya tengo uno. Te quiero.

A Saby y Beto: porque han llenado de vida y alegría nuestro hogar, recordándonos lo hermoso de la risa de un niño. Los amo.

A mi tía Dea: por demostrarme el valor de lucha y el concepto de hermana. Te quiero.

A Beto Santoyo: por hacerme vivir el maravilloso sentimiento que encierra la palabra amigo, gracias por existir. Te quiero.

A Ariadna: porque sin notarlo, ya son muchos los años compartidos y tu presencia es indispensable por siempre. Te quiero.

A mi ángel guardián Aaron: Vives en nuestros pensamientos. Te amo.

A Liliana y Jovité: aunque la vida los ha llevado por diferentes caminos, siempre los buscaré con el corazón.

Al Dr. Trejo y Dra. Yolanda: siempre cuando se inicia la práctica profesional se tiene un guía, pero la vida me regalado la oportunidad de conocer y querer a unos verdaderos maestros en muchos aspectos, tanto como veterinarios al enseñarnos en el laboratorio, como trabajar en equipo y ayudar si está a nuestro alcance. Por ser excelentes personas de muy valiosos sentimientos que me han apoyado y ayudado en toda oportunidad, principalmente este trabajo. Estoy en una muy agradable deuda con ustedes, por siempre Gracias "Doc". Los quiero mucho. Gracias por existir.

A todos los que formamos un solo grupo para siempre: Chabela, Enrique, Tere, Carlos, Olga, Nacho, Angel, Chabela, Nico, Lalo, Gabriel, Israel, Maggie, Laura Muñoz, Laura Guzmán, Lola, Román, Aide, E. Palomino, Rebeca, Edgar, Chava, Natalio Mario, Pepe, Esteban, Edi, Bernabe, Verónica, Témoc, Abner, Pepe Fajardo, Bruno, Mónica, Sandra, Manuel, Pedro, J. Verduzco, Gramllo, Rotache, Luis y Ale

A mis compañeros de maestría: Juan Carlos, Tere, Hilda, Fernando, Toño, Erick, Victor, Silvia, Daniel y Memo

A Juan Carlos, Tere, Chabela, porque con pequeños detalles me han enriquecido tanto

A mi asesor J. Alfredo Cuéllar Ordaz: por el tiempo dedicado a la realización de este trabajo y reconocer que cuando se quiere, se puede, basandome en sus experiencias y conocimiento. Gracias

A los integrantes del jurado A. Cuéllar, G. Ortiz, J.G. Ruiz, F. Alba, F. Morales: por la comprensión brindada a la tesis, enriqueciéndola con su experiencia

A mis profesores que siempre serán un ejemplo a seguir: A. Trejo, A. Cuéllar, R. Ibarrola, A. Martínez, R. Córdoba, H. Pañeda, R. Mar, F. Morales, B. Chavez, J. Rico, M. Oliver, R. Avila, G. Oviedo, F. Esperón, C.G. Alcaraz, Dora Luz, J. Ropo, G. Valdivia, A. Gomez, J. Hernandez, F. Alba, M.A. Velasco, F. Bravo, J. Ocampo, V. Quintero, J. Tortora, P. Martínez, J. Del Rio, Crisotoro. Gracias

A la Universidad Nacional Autónoma de México: por permitirme realizar en ella, como un segundo hogar, el mayor de mis sueños. Gracias a la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán

A todos los animales que son la razón de estudio y que han aportado al hombre su vida, esfuerzo y cariño, sobre todo mis borregos y chivitos.

INDICE

	<i>Página</i>
RESUMEN	1
INTRODUCCION	2
OBJETIVO GENERAL	11
OBJETIVOS PARTICULARES	12
HIPOTESIS	13
MATERIAL Y METODOS	14
RESULTADOS	20
DISCUSION	41
CONCLUSIONES	56
LITERATURA CTEADA	57

RESUMEN

La administración intramuscular de albendazol aumenta la biodisponibilidad del medicamento y por lo tanto su eficacia, comparada con la vía oral ya existente, por lo que en el presente trabajo se evaluaron los posibles efectos adversos al ser aplicado en ovinos. Se emplearon 27 animales hembras y machos de 6 a 8 meses de edad, con peso corporal promedio de 32 kg. Se inocularon con 3,000 larvas infestantes (L.) de *Haemonchus contortus*. Los animales se dividieron al azar en 3 grupos: 1) Grupo 1 con infestación de *H. contortus* que no recibieron ninguna dosis de albendazol inyectable; 2) Grupo 2 con infestación de *H. contortus* que con dosis experimental de 5 mg/kg de peso vivo de albendazol inyectable; 3) Grupo 3 con infestación de *H. contortus* que recibieron la dosis experimental de 7.5 mg/kg de peso vivo de albendazol por vía intramuscular. A 3 animales de cada grupo de albendazol se les realizó evaluación clínica que consistió en registrar la frecuencia cardíaca, la frecuencia respiratoria y la temperatura rectal. Se obtuvieron muestras sanguíneas antes y después del tratamiento con albendazol para determinar hemoglobina, hematocrito, globulos rojos y diferencial de leucocitos, proteínas plasmáticas y pruebas de funcionamiento hepático y renal donde se estudiaron los niveles de las enzimas transaminasa glutámica oxalacética (TGO) y transaminasa glutámica piruvica (TGP) y los niveles de los metabolitos urea y creatinina. A partir del sitio de la inyección de albendazol se tomaron muestras de tejido muscular, ligado y riñón al momento del sacrificio, para su estudio histopatológico. De los resultados obtenidos, se percibió dolor al momento de la inyección prolongándose de 1 a 4 minutos y su comportamiento fue de desplazarse o realizar movimientos expresivos. Los animales presentaron el mecanismo de detección, solamente uno de seis animales lo presentó posaplicación. En la temperatura corporal hubo un alza de 1°C de los animales tratados al momento de la inyección y posteriormente a las seis horas posaplicación relacionándolo con una probable absorción del medicamento, excepto en las mediciones a las seis y ocho horas posaplicación se rebasa el punto crítico para esta especie. En la frecuencia respiratoria se resalta que en los registros de mayor temperatura corporal de los animales desparasitados, también se llevaba a cabo una alza en esta constante fisiológica. La frecuencia cardíaca de los animales inyectados con 5 y 7.5 mg/kg mantienen registros ascendentes hasta las seis horas. En los valores iniciales y finales de proteínas plasmáticas, linfocitos, monocitos, basófilos, neutrófilos en banda y la enzima TGP, así como los metabolitos urea y creatinina permanecieron sin diferencias estadísticas significativas ($P > 0.05$) después del tratamiento. El hematocrito se mantuvo dentro de los niveles normales sin diferencia significativa ($P > 0.05$), destacando que la dosis más alta de albendazol mantiene un nivel mínimo superior de hematocrito. La tendencia de la hemoglobina a descender su nivel después del tratamiento no presenta diferencias estadísticas ($P > 0.05$) postratamiento. Respecto a los leucocitos, los eosinófilos, a pesar de ser una de las células presentes en los análisis histopatológicos de músculo tampoco causan alteraciones postratamiento con significancia ($P > 0.05$). Los neutrófilos segmentados presentaron una disminución significativa ($P < 0.05$) solo en el grupo testigo. En la enzima TGO los niveles variaron solamente en el grupo testigo, permaneciendo en los grupos tratados con albendazol inyectable en los rangos normales y sin diferencia significativa. Las lesiones encontradas en riñón, ligado y músculo a nivel histológico, no corresponden al efecto del medicamento inyectado, ya que las mismas lesiones se presentan en los tres grupos. Finalmente, en base a los análisis efectuados, el albendazol inyectable no causa ningún daño que afectará el funcionamiento de los órganos evaluados, recomendando esta vía de administración del albendazol.

INTRODUCCION

En sistemas de producción, los pequeños rumiantes en pastoreo son extremadamente susceptibles a los efectos de una gran variedad de especies de parásitos, los cuales ocupan un lugar primordial en la frecuencia y son de alto impacto en la producción animal, sin embargo, es casi imposible estimar las pérdidas económicas que estos parásitos ocasionan. Las parasitosis más importantes son las causadas por los parásitos internos, variando su efecto en una menor velocidad de crecimiento, disminución de la digestibilidad, retraso en la madurez sexual, susceptibilidad a enfermedades, deceso de órganos y canales, llegando a causar hasta la muerte (Soulsby, 1988; Sykes *et al.*, 1992; Torrejon, 1994).

Durante los últimos años, se ha desarrollado tecnología que permite un mejor control de estas enfermedades parasitarias. El desarrollo de químicos con un grado del 95% de eficacia al administrarse en el hospedador, no solo da un control de la población parasitaria si no que también permite asegurar la máxima productividad de los animales hospedadores, por ello, un elemento clave para el tratamiento contra parásitos internos es la elección del fármaco adecuado, ya que, recientemente se han producido importantes avances en la quimioterapia antiparasitaria para enfermedades específicas, siendo importante estar a la expectativa de una variación en la resistencia genética de los parásitos a los antihelmínticos, debido a que en algunas regiones geográficas ciertas familias de químicos son usados exhaustivamente (Sykes *et al.*, 1992; Gith *et al.*, 1993).

La actividad antiparasitaria se traduce en una mejora sensible de los parámetros zootécnicos como el nivel de fertilidad, el índice de prolificidad, la productividad del rebaño al mejorar la ganancia diaria promedio de los corderos provenientes de las ovejas tratadas y una reducción en la duración del periodo de engorda, mejorando la conformación de los corderos (Alzieu *et al.*, 1990).

Los antihelmínticos se emplean para eliminar o reducir el número de parásitos en el tubo digestivo, éstos tienen una predilección por sitios particulares estando asociados con

las características fisicoquímicas del lumen, de ambiente de aerobiosis y anaerobiosis, inmunidad del tracto digestivo, ocasionando diversos grados de lesión, por ejemplo, el *Haemonchus contortus*, en el abomaso, causa un daño en las células secretoras de este órgano que podría resultar en una reducción de la secreción ácida y una consecuente elevación del pH, lo cual afecta la solubilidad y absorción de nutrientes. Los nematodos y trematodos tienen una dependencia metabólica, utilizando material digerido o semidigerido ingiriendo y moviéndolo activamente a través del aparato digestivo, con el fin de mantener un estado de energía apropiado para el helminto, para esto se necesita que el parásito tenga una coordinación neuromuscular adecuada. La base farmacológica del tratamiento de helmintos por lo general involucra una interferencia con una o más de las funciones antes descritas, es decir produce trastornos en los procesos de energía dando por resultado la inactivación del parásito o bien produce incoordinación neuromuscular que conduce a parálisis del parásito y por consiguiente su expulsión. Respecto a los procesos de energía, el grupo de antihelmínticos comúnmente usados en la práctica veterinaria incluye varias clases químicas de compuestos y muchos tipos de inhibidores metabólicos (Quiroz, 1990, Sykes *et al.*, 1992, Merck, 1993, Goth *et al.*, 1993).

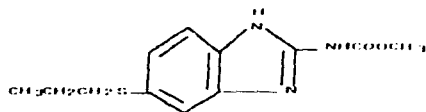
Los benzimidazoles son compuestos heterocíclicos nitrogenados que presentan intensa actividad farmacológica y que actúan como antifúngicos, antihelmínticos, antineoplásicos, cardiotónicos, analgésicos, entre otros efectos. Son usados principalmente por su amplio espectro de acción antiparasitaria, alto grado de eficacia, un elevado margen de seguridad y versatilidad en la vía de administración (Booth y Mc Donald, 1991).

Dentro de este grupo se consideran los siguientes compuestos: albendazol, triabendazol, mebendazol, febendazol, parabendazol, cambendazol, oxiabendazol, oxfendazol, flubendazol y abazol. Todos los benzimidazoles tienen una misma estructura central (1,2-diaminobenceno), diferenciándose en tener un sustituto en el carbono 5 del anillo benzénico (Sumano y Ocampo, 1988, Booth y Mc Donald, 1991).

El tiabendazol, albendazol, mebendazol y oxfendazol, se absorben en el aparato digestivo del hospedador y sólo una parte se absorbe, lo que permite reducir la cantidad del principio activo que se suministra al animal. El epitelio de la mucosa gástrica y el epitelio intestinal, actúan como una barrera lipídica a la absorción del albendazol y mebendazol desde el lumen, la solubilidad de estas drogas se da en base a la acidificación del estómago, siguiendo su paso hasta el sistema circulatorio (El-Mufti *et al.*, 1993). La absorción limitada por la acidez está probablemente relacionada con la pobre solubilidad de estos fármacos en el agua, existiendo diferentes vías de biotransformación y excreción, lo cual depende del tipo de radicales que contenga el núcleo de cada producto en particular (Sumano y Ocampo, 1988).

Uno de los benzimidazoles más utilizados es el albendazol, el cual se ha evaluado en todo el mundo, desde su introducción en 1979, como un antihelmíntico de vía oral de amplio espectro, aunque varía su eficacia entre especies (Katzung y Bertram, 1993).

La fórmula estructural del albendazol es la siguiente: Metil-5-(4-propil-1H-benzimidazol-2-yl) carbamato y su fórmula molecular es $C_{12}H_{15}N_3O_2 \cdot S_1$ (Sumano y Ocampo, 1988; Whitaker y Faustman, 1992; Lacey y Gill, 1994).



El albendazol se prepara a partir del 4-n-propil-0-fenilendamina y carboximetilcianamida. Es un polvo cristalino de color blanco, insoluble en agua, pero siendo soluble en solventes orgánicos como el dimetil sulfóxido y el ácido acético y en ácidos y bases acuosas fuertes, puede ser precipitado por neutralización de un solvente, el

alcohol incrementa su solubilidad, es menos activo si se llega a almacenar por periodos largos (Bogan, 1984 citado por Soto, 1985, Sumano y Ocampo, 1988, Booth y Mc Donald, 1991)

Generalmente respecto a los benzimidazoles, los niveles plasmáticos nunca son mayores al 1% de la dosis administrada, excluyendo a los de formulación oral. El albendazol se absorbe moderadamente bien, a un grado mayor por ejemplo al 5% (Booth y Mc Donald, 1991). Sus niveles plasmáticos máximos son alcanzados dentro de las 6-30 horas después de administrado. La curva de agotamiento indica que el albendazol es una droga que posee una vida media de diez horas aproximadamente (Sumano y Ocampo, 1988, Fitzpatrick *et al.*, 1995). Es metabolizado principalmente en el hígado por un sistema enzimático que incluye tanto a la mono-oxigenasa que contiene flavina como al citocromo (Delatour *et al.*, 1991), sugiriendo que se realiza una biotransformación microsomal en el órgano. El metabolismo del albendazol es similar tanto en el ovino como en el caprino y en su forma farmacológica no puede ser detectado en el plasma, si no que se identifican algunos de sus metabolitos como el sulfoxido y la sulfona, que son los responsables de la mayor parte de la actividad antihelmíntica del albendazol, estos compuestos son eliminados por vía fecal y urinaria. El metabolito sulfona se obtiene como resultado de la oxidación del metabolito sulfoxido, la sulfona se encuentra en menor cantidad en plasma y esto puede ser resultado de una rápida excreción urinaria del sulfoxido antes de que ocurra su oxidación para transformarse en sulfona, por lo tanto el metabolito de mayor excreción en el ovino (Hennessy *et al.*, 1989, Sumano y Ocampo, 1988, Booth y Mc Donald, 1991, Hennessy *et al.*, 1992, Katzung y Bertram, 1993, Smith y Reynard, 1993, Lanusse *et al.*, 1998).

Estudios detallados sugieren que el albendazol actúa en las células intestinales de los helmintos ocasionando la desaparición selectiva de los microtubulos citoplasmáticos en las células del parásito y se alteran las sustancias secretadas por el aparato de Golgi, como la acetilcolinesterasa, el consumo de glucosa se bloquea en las etapas larvaria y adulta, agotando las reservas de glucógeno, generando alteraciones en el retículo endoplasmático y mitocondrias, disminuyendo la producción de ATP necesario para la sobrevivencia e

incrementando los lisosomas, lo que conduce a la inmovilización y muerte. La expulsión de los helmintos es lenta, ocurriendo alrededor de 2 o 3 días postratamiento (Booth y Mc Donald, 1991, Katzung y Bertram, 1993, Teggi *et al.*, 1993, Química y Farmacia, 1995)

En la mayoría de los estudios clínicos al albendazol se le considera trematodocida, cestodocida y nematodocida atacando la ascariasis, tricuriasis, infestaciones por oxuros, estrogiloidiasis, quiste hidatídico, verminosis pulmonar, fasciolosis, infestaciones por *Alomezia*, *Thysanosoma* y nematodos gastrointestinales de ruminantes (Sumano y Ocampo, 1988, Booth y Mc Donald 1991, Katzung y Bertram, 1993, Smith y Reynard, 1993) La dosis para ovinos contra helmintos es de 5-10 mg/kg de peso vivo x de 10-20 mg/kg de peso vivo contra *Fasciola hepatica* (Jensen y Swift, 1988, Legra *et al.*, 1993)

En tratamientos contra neurocisticercosis, microsporidiasis intestinal causada por *Enterocytozoon bieneisi*, *Ancylostoma braziliense* y equinococcosis en humanos, no se mencionan resultados significativos asociados al tratamiento con albendazol al no observarse daños aparentes en la arquitectura citológica del epitelio del intestino delgado al realizar una biopsia, ni se han observado efectos adversos hepatotóxicos, toxicidad renal o alteraciones atribuibles al químico (Khon *et al.*, 1993, Dieterich *et al.*, 1993, Cruz *et al.*, 1995) Sin embargo, hay que considerar que el albendazol produce efectos colaterales a altas dosis o durante periodos extensos de dosificación (Caumes *et al.*, 1993) Los benzimidazoles, están libres de efectos colaterales a dosis terapéuticas, presentándose estos efectos colaterales solamente en animales jóvenes, enfermos o débiles (Booth y Mc Donald, 1991)

En la terapia contra quiste hidatídico en humanos, Steiger (1990), menciona que después de realizar un monitoreo estrecho de los pacientes tratados con albendazol observo un incremento en las enzimas transaminasas durante el periodo de tratamiento con albendazol, incluyendo hepatotoxicidad, neutropenia y alopecia, por lo que el autor concluyo que el medicamento inhibe parcialmente las funciones de las enzimas microsomas pero induce su propio metabolismo. También se ha reportado en un tratamiento semejante en

humanos contra el parásito, efectos colaterales como elevación sérica de las enzimas transaminasas glutámica oxalacética y piruvato glutamilo transferasa en un 20% sobre los niveles normales, dolor abdominal, cefalea, vértigo, urticaria, alopecia, trombocitopenia, taquicardia y fiebre, sugiriendo que cada quiste tiene una sensibilidad intrínseca al mebendazol y albendazol (Legg *et al.*, 1993). Se menciona de igual manera la presentación de leucopenia, incremento de los niveles séricos de la enzima aspartato transaminasa. Todos ellos reversibles después de terminado el tratamiento con albendazol en el mismo padecimiento (Meneghelli *et al.*, 1992).

Otras reacciones en humanos consisten en alteraciones gastrointestinales ocasionales como dolor abdominal, náuseas, vómito, mareos y cefaleas. En forma rara se ha observado alopecia reversible, adelgazamiento del cabello o pérdida moderada. Se ha informado fiebre durante los primeros días del tratamiento, muy probablemente debido a la acción del albendazol en el parásito que libera diferentes metabolitos al ser afectado. Pueden ocurrir ocasionalmente anemias, depresión de la médula ósea, leucopenia, alteria neutropenia reversible, agranulocitosis e hipespermia (Armstrong Laboratorios de México, 1995).

En humanos se ha recomendado que antes de iniciar un tratamiento contra neurocisticercosis con dosis altas de albendazol, deben practicarse pruebas de funcionamiento hepático, si las enzimas se elevan por arriba de dos veces sus valores normales, no se debe practicar dicho tratamiento y puede estar contraindicado en presencia de cirrosis (Booth y Mc Donald, 1991, Armstrong Laboratorios de México, 1995).

Los estudios experimentales en animales han mostrado que cuando se emplea albendazol en dosis terapéuticas por uno o tres días al parecer no tiene efectos secundarios significativos (Katzung y Bertram, 1993). Los resultados de estudios en el laboratorio mostraron poca toxicidad al aplicar la dosis letal 50% (DL50), lo que representa un rango mayor a 10,000 mg/kg peso vivo para el hamster y de 500 mg/kg peso vivo en el conejo. El albendazol polvo (1,000 mg) fue depositado en el ojo y sobre la piel depilada cicatrizada de conejo, para evaluar el potencial a la sensibilidad química, concluyendo que el albendazol

no produce irritación o efectos colaterales en ningún sitio de contacto (Kinstner, 1970 citado por Soto, 1985)

Los estudios de toxicidad a largo plazo en animales, mostraron diarrea, hipotensión y toxicidad fetal variando en las especies (Booth y Mc Donald, 1991). En perros a dosis de 300 mg/kg de peso vivo se observó anorexia, letargo, leve pérdida de peso y en algunos casos, muerte con signos nerviosos como incoordinación del tren posterior. A dosis de 150 mg/kg de peso vivo presentaban el pelo hirsuto (Sumano y Ocampo, 1988)

Obwolo (1989), da a conocer la toxicidad de un rebano mixto de ovinos y caprinos, al emplear un producto comercial que contenía albendazol al 1.9% y closantel al 3.0%, presentando los siguientes signos clínicos: debilidad y ceguera en cuatro cabras y muriendo una después del tratamiento seguida por una cabra que presentó anorexia y ceguera, muriendo dos días después del tratamiento, los animales afectados presentaban temperatura normal, pero la frecuencia y pulso cardíaco estaban elevados, dolor a la inspiración y tos suave con edema pulmonar a la auscultación, algunos animales presentaban diarrea de color verde obscuro, signos nerviosos como cabeza y cuello extendidos e inclinación de la cabeza y ocasionalmente torticollis. A la necropsia, las lesiones presentes eran edema y congestión pulmonar, hidrotorax, hidropericardio, cambios degenerativos en el cerebro y degeneración de la retina en dos cabras y tres borregos, neumonía, nefritis y cistitis en unos cuantos animales, fundándose las lesiones de los cabritos en cambios espongiiformes en el nervio óptico y tracto fascicular, la condición física de 15 cabras y 4 borregos mejoró gradualmente, recobrando una de las cabras la vista, cinco borregos murieron entre los 5 y 18 días postratamiento y nueve cabras entre los 6 a 8 días después de la dosificación. Las lesiones en los cabritos causadas por el closantel fueron los cambios espongiiformes en el cerebro y degeneración de la retina, así como las lesiones a nivel pulmonar son probablemente provocadas por la intoxicación con albendazol o por altas dosis de la mezcla de este con closantel

Dosis únicas de 300 mg/kg peso vivo para el ganado bovino así como 200 mg/kg peso vivo en el ovino, ocasionalmente son letales (Katzung y Bertram, 1993). En el tratamiento de cisticercosis porcina con albendazol, Gonzalez (1995), reporta como efectos colaterales a una sola dosis de 50 mg/kg los siguientes postración, anorexia y letargia, muriendo uno de los cerdos a los tres días postratamiento, los que recibieron la terapia por tres días a una dosis de 30 mg/kg/día los efectos fueron letargia y anorexia, siendo menos acentuados que en el grupo anterior.

En estudios realizados sobre los efectos de los analogos de benzimidazoles en sistemas de cultivos celulares de mesencefalo, se establecieron dos parametros para el desarrollo de su toxicidad, diferenciacion y citotoxicidad; la potencia relativa de los analogos de los benzimidazoles en el sistema microsomal reflejan su eficacia en un ensayo *in vitro* con la inhibicion de la polimeracion de la tubulina en mamíferos, ya que muchos agentes anti-tubulina son teratogenicos en rata, y el desarrollo de su toxicidad *in vivo* puede reflejar una alteracion en la estructura microtubular o su funcion. Con excepcion del tabendazol, estos agentes podrian ser considerados como potenciales para el desarrollo de toxicidad, inhibiendo el crecimiento celular y la diferenciacion de cultivos celulares (Whittaker y Faustman, 1992).

Efectos embriotoxicos y teratogenicos se han asociados con la administracion de albendazol en ovinos en una dosis unica de 10 mg/kg de peso vivo, en ratas y en conejos a una dosis de 30 mg/kg de peso vivo durante la etapa inicial de la gestacion (6-15 dias en ratas y 7-19 dias en conejos) (Booth y Mc Donald, 1991). Pruebas de inmunofluorescencia sugieren que el albendazol y su metabolito sulfoxido probablemente ejercen su actividad antihelmintica y efecto teratogenico sobre los embriones mediante la alteracion del huso acromatico en la mitosis (Whittaker y Faustman, 1991). Estudios realizados en animales, sobre la embriotoxicidad del albendazol han demostrado que es producida por sus metabolitos que al unirse al tejido embrionario (Tecnofarma, 1995). Por lo tanto, el albendazol esta contraindicado en el ganado bovino y ovino, durante los primeros 45 dias de gestacion (Booth y Mc Donald, 1991, Blood *et al.*, 1992). Respecto al rango de seguridad

del albendazol en el crecimiento de fetos bovinos, administrado a una dosis de 25 mg/kg entre los días 7 y 14 de gestación, aparentemente hay un decremento en la tasa de concepción y letalidad embrionaria, pero no tiene un efecto teratogénico. Dosis únicas de 25 mg/kg en los últimos tres meses de gestación no induce el aborto. No se presentaron efectos adversos a una dosis de 10 o 15 mg/kg en el desarrollo fetal cuando se aplicó al inicio de la gestación (Theodorides *et al.*, 1993).

En el albendazol no hay evidencia de mutagenos o genotoxicidad en pruebas *in vitro* e *in vivo*. En estudios de toxicidad a largo plazo efectuados en ratas y ratones con dosis diarias por arriba de 30 veces de las dosis recomendadas para el humano, no se observó formación tumoral con el tratamiento (Armstrong Laboratorios de Mexico, 1995).

Por lo que en este trabajo se pretende evaluar, la vía de administración intramuscular para el albendazol, ya que se facilitaría el manejo de los animales al tratarlos y se mejoraría su absorción a nivel intestinal, lo que provee una mejor biodisponibilidad, comparado con la actual vía oral de administración. Sin embargo no existen publicaciones de trabajos en los que el albendazol se haya aplicado por vía intramuscular por lo que se estudiarán los posibles efectos secundarios de este fármaco.

OBJETIVO GENERAL

Evaluación de los efectos adversos por la aplicación intramuscular del albendazol en ovinos infestados experimentalmente con larvas 3 de *Haemonchus contortus*.

OBJETIVOS PARTICULARES

- 1 - Evaluar del albendazol una nueva administración, la vía intramuscular, como una opción antiparasitaria no tóxica**
- 2 - Conocer el comportamiento posaplicación en los ovinos tratados con albendazol inyectable**
- 3 - Evaluar las constantes fisiológicas temperatura, frecuencia respiratoria y frecuencia cardíaca tras la aplicación del antiparasitario**
- 3 - Conocer las posibles alteraciones hemáticas de los animales tratados**
- 4 - Realizar el estudio histopatológico del sitio de aplicación posmortem**
- 5 - Analizar las posibles alteraciones hepáticas y renales posteriores a la aplicación**

HIPOTESIS

Si el albendazol por vía intramuscular no es tóxico, entonces, al aplicarlo en ovinos infestados artificialmente con *Haemonchus contortus*, no presentarán alteraciones en el comportamiento posaplicación, constantes fisiológicas como temperatura, frecuencia respiratoria y frecuencia cardíaca, biometría hemática, niveles séricos de las enzimas transaminasa glutámica oxalacética y transaminasa glutámica pirúvica, urea y creatinina, así como a nivel histológico de hígado, riñón y músculo.

MATERIAL Y METODOS

LOCALIZACION:

El presente trabajo se realizó en el Módulo de Ovinos y Caprinos y en los Laboratorios de Parasitología Veterinaria, Análisis Clínicos y Patología de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlan de la Universidad Nacional Autónoma de México y en el Rastro de San Lorenzo - Río Tenco en Cuautitlan Izcalli, Estado de México.

El área de influencia de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlan, se encuentra localizada entre las coordenadas 19° 40' de latitud norte y 99° 11' de longitud oeste y presenta una altitud aproximada de 2240 m sobre el nivel medio del mar (I N E G I , 1987).

Son dos climas los que se pueden apreciar en el área, con algunas variantes: en la zona norte y oriente se observa un clima templado semiseco con lluvias en verano y en el resto del área se observa un clima templado subhúmedo con lluvias en verano.

La temperatura media anual es de 12 a 16 °C con la temperatura más cálida (18 a 19 °C) en mayo y la más fría (11 a 12 °C) en los meses de diciembre y enero (I N E G I , 1987).

ANIMALES

Se emplearon 27 animales: 9 hembras y 18 machos de cruces diversas de las razas Rambouillet, Suffolk, Columbia y Pelibuey, de 6 a 8 meses de edad, con peso corporal promedio de 32 kg.

Los animales se mantuvieron bajo un régimen de estabulación completa en corrales de malla ciclónica con las siguientes dimensiones 10 m de largo por 6 m de ancho, con piso de cemento, techo de lámina galvanizada, con comederos y bebederos de metal con capacidad de 100 litros. Se les suministró alimento a base de un concentrado de granos, pajas de avena y de rastrojo de maíz como forraje y agua *ad libitum*.

APLICACION DEL ALBENDAZOL.

El compuesto que se utilizó en el presente trabajo fue sulfóxido de albendazol en microcristales cubiertos de lecitina, al 15% peso/volumen. El medicamento se aplicó entre los músculos semitendinoso y semimembranoso de la pierna derecha en todos animales.

DISEÑO EXPERIMENTAL.

Se tomaron 5 muestras de heces con intervalos de 7 días previo a la inoculación. Los animales se inocularon experimentalmente con 3000 larvas infestantes en el tercer estado larvario (L3) de *Haemonchus contortus*, realizándose después de la inoculación muestreos periódicos de heces cada 5 días, con el fin de verificar que se presentó una infestación detectable.

Posteriormente los animales se dividieron al azar en 3 grupos en base al peso corporal, conteo de huevos eliminados y al sexo, los cuales recibieron los siguientes tratamientos:

- 1) 9 animales con infestación de *Haemonchus contortus* que no recibieron ninguna dosis de albendazol inyectable
- 2) 9 animales con infestación de *Haemonchus contortus* que recibieron como dosis experimental 5 mg/kg de peso vivo de albendazol inyectable por vía intramuscular
- 3) 9 animales con infestación de *Haemonchus contortus* que recibieron como dosis experimental 7.5 mg/kg de peso vivo de albendazol inyectable por vía intramuscular

Una vez formados los grupos, se eligieron al azar 3 animales de cada uno al que se le administró albendazol para realizar la evaluación clínica. Esta última consistió en registrar la frecuencia cardíaca, la frecuencia respiratoria y la temperatura rectal. Excepcionando el estudio histopatológico, el resto de las pruebas se les realizó a la totalidad de los animales tratados.

En el presente trabajo, se consideró tres días antes de la desparasitación como pretratamiento, siendo sacrificados los animales por el método de deguello a los cinco días considerando este periodo para el postratamiento.

Se tomaron muestras sanguíneas de los animales tratados con albendazol para determinar en cada una, los siguientes valores hematícos: hemoglobina, hematocrito, conteo de glóbulos rojos y recuento diferencial de leucocitos así como pruebas de funcionamiento hepático y renal.

Comportamiento posaplicación

Al momento de la aplicación del medicamento, se observaron algunos parámetros de conducta como movimientos físicos, mecanismo de micción y defecación que presentaron los animales, con el fin de determinar el grado de dolor que pudiera causar la inyección.

Pesaje

El pesaje se efectuó en forma individual, utilizando un dinamómetro de resorte con capacidad máxima para 50 kg y división mínima de 0.5 kg, para agrupar a los animales homogéneamente en el periodo de pretratamiento

Examen coproparasitoscópico

Las muestras de heces se obtuvieron directamente del recto del ovino, depositandolas en bolsas de plástico e identificandolas inmediatamente con el número de muestra y número del animal y se mantuvieron en refrigeración para ser procesadas posteriormente mediante la técnica de Mc Master y verificar la cantidad eliminada de huevos

Evaluación clínica

Se realizaron registros de las constantes fisiológicas de 3 animales seleccionados por grupo, la temperatura rectal se tomó con un termómetro clínico de mercurio con división mínima de décimas de grado, la frecuencia respiratoria se midió directamente en los ollares registrando en la palma de la mano las espiraciones y la frecuencia cardíaca por medio de un estetoscopio

Al momento de registrar las constantes fisiológicas, los animales se confinaron en un corral de manejo de aproximadamente 9 m² bajo techo

Muestras sanguíneas

La recolección de sangre se realizó en todos los animales, se llevó a cabo por punción en la vena yugular, utilizando agujas de doble punta calibre 21 depositando la sangre directamente en tubos al vacío. Para las muestras destinadas a la biometría hemática, los tubos contenían EDTA como anticoagulante y con el fin de obtener el suero para las

muestras de funcionamiento hepático y renal, se utilizaron tubos sin aditivos y una vez recolectada la sangre se centrifugo inmediatamente, conservandolo a -20 C

Biometria hemática

A las muestras de sangre utilizadas para biometria hemática, se les determinó el valor de hematocrito por medio de la tecnica de microhematocrito, la determinación de hemoglobina por el metodo de oxihemoglobina, determinacion de proteínas plasmáticas mediante la prueba de determinacion de fibrinogeno, el conteo celular por hematocitómetro o camara de Neubauer y finalmente el recuento diferencial de leucocitos por frotis teñidos por el metodo de Wright

Funcionamiento hepatico y renal

Con el fin de estudiar algunos efectos toxicos del albendazol sobre el higado y el riñon, se incluyen en este apartado algunas pruebas que tradicionalmete se estudian como parte de la quimica sanguinea. A estas muestras, se les determinaron los niveles de las enzimas transaminasa glutamica oxalacetica (TGO) y transaminasa glutamica piruvica (TGP) para funcionamiento hepatico, asi como los niveles de los metabolitos urea y creatinina para funcionamiento renal, por medio de pruebas estandarizadas comerciales (BECTON DICKINSON de Mexico, S A de C V)

Examen histopatologico

Del sitio de aplicacion de la inyeccion de albendazol, se tomaron muestras de tejido muscular cuando se aprecio una lesion macroscopica externa aparente despues de retirar la piel en los animales sacrificados por el método de degollamiento

Tanto las muestras de higado como de riñon se tomaron al momento del sacrificio, cortando piezas de tejido con dimensiones de 1 cm³, la cuales se fijaron en fórmol al 10%,

para subsecuentemente someterlas a un proceso histológico y realizar cortes que se procesaron mediante la técnica de tinción de hematoxilina-eosina, para su estudio histopatológico (Banks, 1986)

Análisis estadístico

La evaluación estadística de los datos obtenidos se efectuó por medio del análisis de varianza, de dos vías con arreglo factorial (2×3), de acuerdo al siguiente modelo matemático (Steel y Torrie, 1980)

$$Y_{ijk} = \mu + T_i + D_j + E_{ijk}$$

Donde Y_{ijk} es la variable de respuesta (temperatura, frecuencia respiratoria, frecuencia cardíaca, biometría hemática, TGO, TGP, urea, creatinina) para la j -ésima dosis y la i -ésima etapa del tratamiento

μ es la media poblacional constante

T_i es el factor de la etapa de tratamiento (i = pretratamiento, postratamiento)

D_j es el factor de la dosis de albendazol (j = 0, 5, 7.5 mg/kg)

E_{ijk} es el error aleatorio \sim NID ($0, \sigma^2$)

Se realizó la comparación entre medias de forma particular utilizando el método de Tukey, usando el paquete estadístico de S A S (Camacho *et al.*, 1992)

RESULTADOS

Comportamiento posaplicación.

En el cuadro 1 se expone el tiempo en que los animales tratados con albendazol inyectable, presentaron las siguientes manifestaciones de dolor al momento de la aplicación del medicamento los animales sacudían la pierna inyectada, algunos corrían para posteriormente postrarse, y otros inmediatamente se dejaban caer. Respecto al tiempo de registro de la manifestación del dolor fue similar en los dos grupos tratados siendo el valor de moda estadística el de dos minutos, registrando solamente un animal de un minuto y otro de cuatro minutos para el grupo de 7.5 mg/kg y uno de tres minutos para el grupo de 5 mg/kg. La acción de orinar al momento de la aplicación del medicamento fue general en los dos grupos excluyendo un animal en cada uno. En relación al acto de defecar solamente se presentó en un animal tratado con 7.5 mg/kg de albendazol.

Constantes fisiológicas.

1 - Temperatura corporal

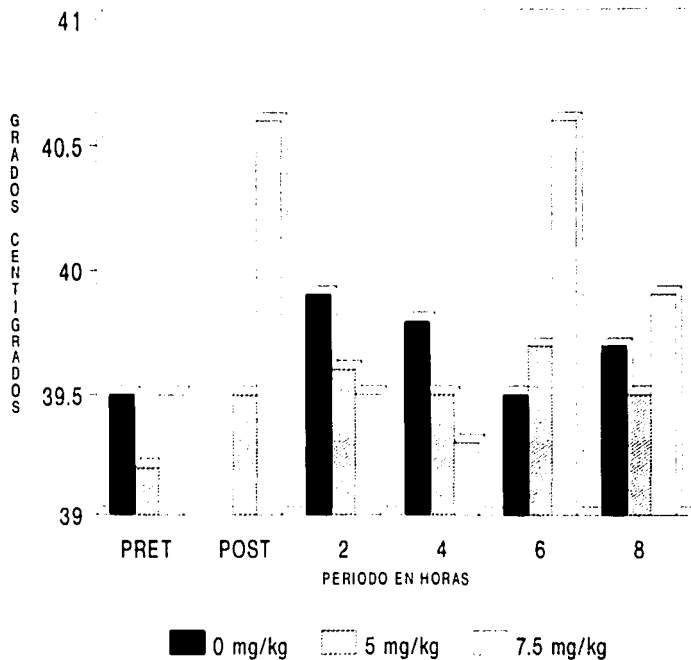
En la figura 1 se puede apreciar que al momento del tratamiento existió una elevación de temperatura alrededor de los 40.5 °C en el grupo tratado con dosis de 7.5 mg/kg de albendazol. Posteriormente la temperatura disminuyó a 39.5 °C en promedio para los grupos tratados (5 y 7.5 mg/kg de albendazol), mientras que el control se mantuvo cercano a 40 °C durante los muestreos a las dos y cuatro horas después del tratamiento. A las seis horas postratamiento, nuevamente se elevó la temperatura de ambos grupos tratados, incrementándose con un promedio de 39.5 °C en el de 5 mg/kg y superando los 40.5 °C en el grupo de 7.5 mg/kg, mientras que en el grupo testigo la temperatura promedio descendió a los 39.5 °C. En el último muestreo a las ocho horas postratamiento la temperatura disminuyó en los grupos tratados. Todas estas variaciones no presentan diferencias estadísticas significativas ($P > 0.05$).

CUADRO 1. Efecto del albendazol inyectable en ovinos infestados artificialmente con larvas 3 de *Haemonchus contortus* sobre el comportamiento de los animales al momento de la aplicación.

Tratamiento	Animal	Micción	Tiempo (1) minutos.	Defecación
5gm/kg	1	Negativo	3	Negativo
	2	Positivo	2	Negativo
	3	Positivo	2	Positivo
7.5 mg/kg	1	Positivo	2	Negativo

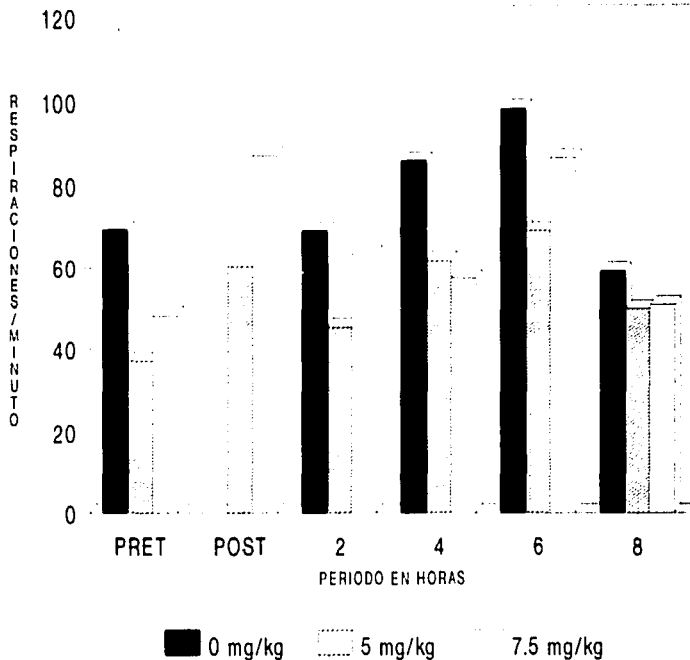
1) Tiempo durante el cual los animales expresaron síntomas de dolor

FIGURA 1. EFECTO DEL ALBENDAZOL INYECTABLE EN OVINOS INFESTADOS ARTIFICIALMENTE CON LARVAS 3 DE *Haemonchus contortus* SOBRE LA TEMPERATURA CORPORAL.



PRET: Pretratamiento
 POST: Postratamiento

FIGURA 2. EFECTO DEL ALBENDAZOL INYECTABLE EN OVINOS INFESTADOS ARTIFICIALMENTE CON LARVAS 3 DE *Haemonchus contortus* SOBRE LA FRECUENCIA RESPIRATORIA.



PRET: Pretratamiento
POST: Postratamiento

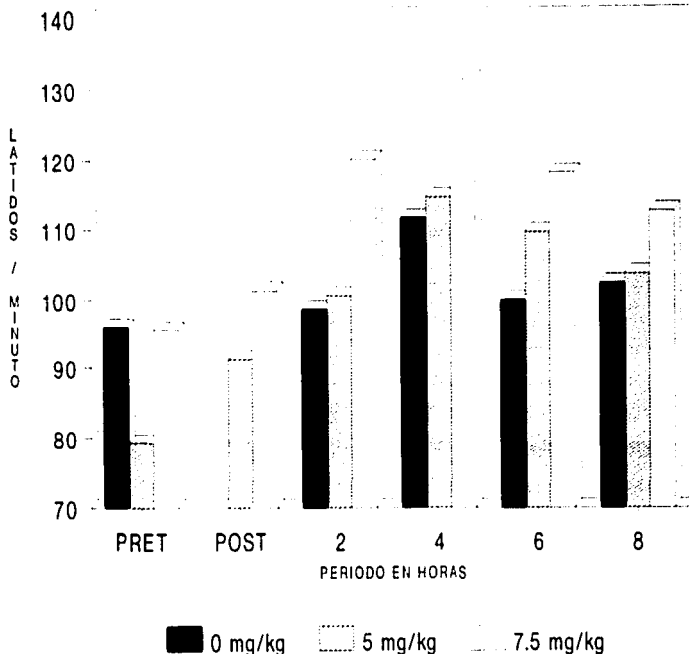
2 - Frecuencia respiratoria

Los promedios para la frecuencia respiratoria se representan en la figura 2, en la cual se destaca una coincidencia marcada con la figura 1 de temperatura corporal en los animales tratados, presentando al momento de la aplicación una elevación de 60 y 85 respiraciones por minuto para los grupos de 5 y 7.5 mg/kg respectivamente, repitiéndose este suceso a las seis horas postratamiento, con un mismo índice para el último grupo citado y con un aumento alrededor de las 70 respiraciones por minuto para el grupo de 5 mg/kg, pero no para el caso del grupo no desparasitado, el cual eleva su frecuencia respiratoria (68.8 a 98 respiraciones por minuto) de manera constante hasta las seis horas para disminuir nuevamente a las ocho horas presentando una frecuencia de 59 por minuto. En todos los grupos no hubo diferencia significativa postratamiento ($P > 0.05$).

3 - Frecuencia cardíaca

El perfil de la frecuencia cardíaca, que se muestra en la figura 3, se comportó de manera similar en los dos grupos tratados mostrando un incremento constante hasta las cuatro horas postratamiento para disminuir a las seis y ocho horas. La intensidad fue mayor de acuerdo al tratamiento, siendo más alto en el grupo de 7.5 mg/kg con 130 latidos por minuto en promedio a las cuatro horas postratamiento como registro más alto dentro del mismo, para disminuir alrededor de los 115 latidos por minuto a las ocho horas, seguido por el grupo de 5 mg/kg que antes del tratamiento presentaban un promedio de 80 latidos por minuto, alcanzando su pico a las cuatro horas con 115 latidos por minuto en promedio y disminuyendo alrededor de 105 latidos por minuto a las ocho horas. Finalmente el grupo testigo presentó un comportamiento uniforme alrededor de los 95 latidos por minuto y solamente registró un ascenso en la frecuencia a las cuatro horas con 110 latidos por minuto. Para todos los grupos no existió diferencia estadística significativa ($P > 0.05$) postratamiento.

FIGURA 3. EFECTO DEL ALBENDAZOL INYECTABLE EN OVINOS INFESTADOS ARTIFICIALMENTE CON LARVAS 3 DE *Haemonchus contortus* SOBRE LA FRECUENCIA CARDIACA.



PRET: Pretratamiento
POST: Postratamiento

Biométrías hemáticas.

1 - Hematocrito

En el cuadro 2, los promedios observados para los tres grupos fueron comprendidos entre los rangos de 31.3 a 33.3 %. Antes del tratamiento, no existieron diferencias significativas entre grupos, pero posteriormente al tratamiento, en el grupo de 7.5 mg se observó una diferencia estadísticamente significativa tanto para los otros grupos pretratamiento como postratamiento ($P < 0.05$). Este valor significativo fue de 30.00 ± 3.46 lo que representó una diferencia de 2.6% con respecto al pretratamiento.

2 - Hemoglobina

Los niveles sanguíneos de hemoglobina se reportan en el cuadro 3, teniendo los valores de 11.31 g/100ml para el grupo de 0 mg/kg, de 11.07 g/dl y de 11.06 g/dl para los grupos de 5 y 7.5 mg/kg respectivamente. En el postratamiento, se encontró una disminución de 16.8% en promedio para los grupos tratados con 5 y 7.5 mg/kg de albendazol, y del 15.8% para el grupo no desparasitado. Estos grupos no presentaron diferencias significativas entre ellos ni antes ni después del tratamiento pero sí existió diferencia en todos los grupos entre los valores pre y postratamiento ($P < 0.05$).

3 - Proteínas plasmáticas

Los valores de las proteínas plasmáticas en los grupo control y tratados, se presentan en el cuadro 4, y se aprecia que no hay cambios ni antes ni después de los tratamientos ni entre grupos experimentales ($P > 0.05$). Estos valores presentan un promedio de 6.5 g/dl. Después del tratamiento los niveles plasmáticos de proteínas presentaron los siguientes cambios: aumenta un 0.4% para el grupo de 0 mg/kg con valores de 6.84 g/dl, para el

CUADRO 2. Efecto del albendazol inyectable en ovinos infestados artificialmente con larvas 3 de *Haemonchus contortus* sobre el hematocrito.

(Valores de hematocrito media \pm DS)

M u e s t r e o

Grupo	Pretratamiento	Postratamiento
	- 3 días - %	- 5 días - %
0 mg / kg	33.30 \pm 3.6 <i>a</i>	29.44 \pm 3.35 <i>b</i>
5 mg / kg	31.03 \pm 2.9 <i>a</i>	28.11 \pm 2.42 <i>b</i>
7.5 mg / kg	32.67 \pm 1.7 <i>a</i>	30.00 \pm 3.46 <i>a</i>

Letras distintas en los renglones representan diferencias estadísticamente significativas (P<0.05).

CUADRO 3. Efecto del albendazol inyectable en ovinos infestados artificialmente con larvas 3 de *Haemonchus contortus* sobre los niveles de hemoglobina.

(Valores de hemoglobina media \pm DS)

M u e s t r e o

Grupo	Pretratamiento	Postratamiento
	- 3 días- (g/dl)	- 5 días- (g/dl)
0 mg / kg	11.31 \pm 1.19 <i>a</i>	9.52 \pm 0.65 <i>b</i>
5 mg / kg	11.07 \pm 1.18 <i>a</i>	9.20 \pm 0.75 <i>b</i>
7.5 mg / kg	11.06 \pm 1.46 <i>a</i>	9.26 \pm 1.34 <i>b</i>

Letras distintas en los renglones representan diferencias estadísticamente significativas (P<0.05)

CUADRO 4. Efecto del albendazol inyectable en ovinos infestados artificialmente con larvas 3 de *Haemonchus contortus* sobre los niveles de proteínas plasmáticas.

(Valores de proteínas plasmáticas - media \pm DS)

M u e s t r e o

Grupo	Pretratamiento	Posttratamiento
	- 3 días - (g/dl)	- 5 días - (g/dl)
0 mg / kg	6.81 \pm 0.98 <i>a</i>	6.84 \pm 0.46 <i>a</i>
5 mg / kg	6.55 \pm 0.61 <i>a</i>	6.85 \pm 0.43 <i>a</i>
7.5 mg / kg	6.36 \pm 1.00 <i>a</i>	6.88 \pm 0.61 <i>a</i>

Letras distintas en los renglones representan diferencias estadísticamente significativas (P<0.05)

grupo de 5 mg/kg con 6.85 g/dl mostró un ascenso del 4.5% y del 8.1% en el grupo de 7.5 mg/kg de albendazol

4.- Leucocitos

En el cuadro 5, aparece el porcentaje de linfocitos encontrados y se aprecia un cambio significativo después del tratamiento para cada grupo ($P < 0.05$), pero no entre grupos ni antes ni después de cada tratamiento. Después del tratamiento con albendazol, los niveles en todos los grupos se incrementaron en un promedio de 9.8 %.

El porcentaje de monocitos presente en los animales, no presentó diferencia significativa ni entre tratamientos ni entre periodos ($P < 0.05$), aunque existió una tendencia a disminuir después del tratamiento.

Los porcentajes de los eosinófilos en los animales estudiados, se observa que no existieron diferencias significativas ni antes o después del tratamiento ni entre tratamientos ($P < 0.05$).

En los porcentajes de los basófilos, las diferencias no son significativas por que los valores son de cero ($P < 0.05$) y solamente aparecen antes del tratamiento en los animales con la dosis de 5 mg/kg con valores de 0.1%.

En los porcentajes de los neutrófilos segmentados, se aprecia que hubo una tendencia a disminuir en todos los tratamientos pero no existieron diferencias significativas antes de los tratamientos ($P < 0.05$) y solamente el tratamiento de 0 mg/kg tuvo una baja significativa con respecto a antes del tratamiento y contra los grupos de 5 mg/kg y 7.5 mg/kg ($P < 0.05$), cuyos valores fueron de 40.3% para el grupo control, de 33.4 y 33.7% para los grupos de 5 y 7.5 mg/kg de albendazol. En el postratamiento, en el grupo testigo con un 24.6% de neutrófilos segmentados presenta una disminución del 38.9%, para el grupo de 5 y 7.5

mg/kg con porcentajes de 23.6 y 26.6% de dichas células, tuvieron un incremento del 29.4 y 21.9% respectivamente

Los porcentajes de los neutrófilos en banda no tuvieron diferencias significativas ni entre tratamientos ni pre y postratamiento ($P > 0.05$), obteniendo los valores de 0.22% para el grupo control, para el grupo de 5 mg/kg de 0.11% y finalmente para el grupo de 7.5 mg/kg de albendazol inyectable de 0.12%. Posteriormente al tratamiento, el primer grupo mencionado, obtuvo valores de 0.11% denotando una disminución del 50% en sus niveles de dichas células, para el grupo de 5 mg/kg el cambio fue tres veces más sobre los neutrófilos en banda con un valor de 0.33% y de 0.37% finalmente para el último grupo, expresando un incremento del 300%.

Funcionamiento hepático

En el cuadro 6, se presentan los niveles plasmáticos de la enzima transaminasa glutámica oxalacética y se aprecia que antes del tratamiento no hubo diferencia significativa entre grupos ($P > 0.05$), sin embargo, después del tratamiento se observó una disminución significativa para el grupo que no recibió albendazol pasando de 71.8±13.80 U/L a 22.7±13.80 U/L ($P < 0.05$), este valor también tuvo una diferencia significativa 5 días después del tratamiento con los grupos que recibieron dosis de 5 y 7.5 mg/kg ($P < 0.05$). En el grupo que recibió 5 mg/kg el valor pasó de 75.71 U/L pretratamiento a 52.5 U/L en el postratamiento sin que la diferencia fuera significativa ($P > 0.05$), el último grupo de 7.5 mg/kg pasó de 43.9 a 22.8 U/L, sin que la diferencia fuera significativa.

En los valores plasmáticos de la enzima transaminasa glutámica piruvica (Cuadro 7), se aprecia que no existieron diferencias significativas entre tratamientos ni antes ni después de aplicar el medicamento ($P > 0.05$). Los tres grupos tuvieron valores comprendidos entre los 20.3 y 27.08 U/L. Posteriormente al tratamiento (5 días), los grupos control y de 7.5 mg/kg tuvieron una disminución del 6.9% en promedio, al resultar los valores del 19.1 y

CUADRO 5. Efecto del albendazol inyectable en ovinos infestados artificialmente con larvas 3 de *Haemonchus contortus* sobre los valores de leucocitos.

(Valores de leucocitos: media \pm DS)

Célula.	Tratamiento		
	0 mg/kg (%)	5 mg/kg (%)	7.5 mg/kg (%)
<i>Linfocitos</i>			
Pretratamiento ¹	56.4 \pm 10.1 a	62.3 \pm 19.3 a	60.8 \pm 8.8 a
Postratamiento ²	73.2 \pm 13.0 b	73.2 \pm 11.1 b	70.2 \pm 13.1 b
<i>Monocitos</i>			
Pretratamiento ¹	3.2 \pm 1.7 a	3.3 \pm 2.3 a	2.7 \pm 1.3 a
Postratamiento ²	0.3 \pm 0.7 a	0.7 \pm 0.8 a	2.3 \pm 4.7 a
<i>Eosmófilos</i>			
Pretratamiento ¹	0.8 \pm 0.7 a	1.3 \pm 1.3 a	2.5 \pm 2.1 a
Postratamiento ²	1.7 \pm 1.4 a	0.1 \pm 0.3 a	1.5 \pm 1.9 a
<i>Basófilos</i>			
Pretratamiento ¹	0 a	0.1 \pm 0.3 a	0 a
Postratamiento ²	0 a	0 a	0 a
<i>Neutrófilos segmentados</i>			
Pretratamiento	40.3 \pm 9.4 a	33.4 \pm 18.6 a	33.7 \pm 7.6 a
Postratamiento	24.6 \pm 13.0 a	23.6 \pm 10.8 a	26.6 \pm 14.2 a
<i>Neutrófilos en banda</i>			
Pretratamiento	0.2 \pm 0.4 a	0.1 \pm 0.3 a	0.1 \pm 0.3 a
Postratamiento	0.1 \pm 0.3 a	0.3 \pm 0.7 a	0.3 \pm 0.7 a

¹ 3 días

² 5 días

Letras distintas en los renglones representan diferencias estadísticamente significativas (P<0.05)

CUADRO 6. Efecto del albendazol inyectable en ovinos infestados artificialmente con larvas 3 de *Haemonchus contortus* sobre los niveles plasmáticos de la enzima transaminasa glutámica oxalacética.

M u e s t r e o

Grupo	n	Pretratamiento	Postratamiento
		- 3 días - (U/L)	- 5 días - (U/L)
0 mg/kg	9	71.8 ± 13.80 <i>a</i>	22.7 ± 13.80 <i>b</i>
5 mg/kg	9	75.71 ± 13.80 <i>a</i>	52.5 ± 13.80 <i>a</i>
7.5 mg/kg	9	44.9 ± 14.63 <i>a</i>	22.8 ± 14.63 <i>a</i>

Letras distintas en los renglones representan diferencias estadísticamente significativas (P < 0.05).

CUADRO 7. Efecto del albendazol inyectable en ovinos infestados artificialmente con larvas 3 de *Haemonchus contortus* sobre los niveles plasmáticos de la enzima transaminasa glutámica pirúvica.

M u e s t r e o

Grupo	n	Pretratamiento	Postratamiento
		- 3 días - (U/L)	- 5 días - (U/L)
0 mg/kg	9	20.8 ± 5.45 <i>a</i>	19.1 ± 5.45 <i>a</i>
5 mg/kg	9	27.08 ± 5.45 <i>a</i>	27.8 ± 5.45 <i>a</i>
7.5 mg/kg	9	20.3 ± 5.78 <i>a</i>	19.2 ± 5.78 <i>a</i>

Letras distintas en los renglones representan diferencias estadísticamente significativas (P < 0.05)

19.2 U/L, respectivamente, y en el grupo de 5 mg/kg presentó un aumento del 2.6%, recalcando que los tres grupos se comportaron en forma similar.

Funcionamiento renal

En el cuadro 8, referente a los niveles plasmáticos de creatinina, se observa que no existieron diferencias significativas ni entre tratamiento y antes y después del tratamiento ($P > 0.05$). Siendo los valores observados de 0.19, 0.27 x 0.35 g/dl para los tratamientos de 0, 5 y 7.5 mg/kg antes del tratamiento respectivamente, después de ser aplicado el medicamento, los niveles de creatinina tuvieron una tendencia a subir, sin embargo este incremento no fue significativo ($P > 0.05$) siendo estos valores de 0.40, 0.50 y 0.53 g/dl respectivamente. El grupo control tuvo un valor de 0.19 g/dl mientras que para los de 5 y 7.5 mg/kg fueron de 0.27 x 0.35 g/dl. Cinco días posteriores al tratamiento, el grupo no desparasitado presentó una elevación a 0.40 g/dl de creatinina representando un aumento del 210.5% seguido por el grupo de 5 mg/kg con 0.50 g/dl incrementándose un 185.18% y finalmente un 151.4% de aumento al tener valores de 0.53 g/dl de creatinina para el grupo de 7.5 mg/kg.

En el cuadro 9, referente a los niveles plasmáticos de urea, antes del tratamiento no existieron diferencias significativas entre tratamientos ($P > 0.05$), sin embargo en el posttratamiento se incrementaron los niveles de 34.7±27.8 a 66.8±31.2 g/dl en el grupo testigo que no recibió medicamento y en el grupo de que recibió 5 mg/kg de albendazol los niveles se incrementaron de 31.7±18.8 a 64.7±28.9 g/dl, no siendo estos valores diferentes entre sí ($P > 0.05$), pero sí son estadísticamente significativos con respecto al pretratamiento y con respecto al tercer grupo que fue inyectado con 7.5 mg/kg de albendazol ($P > 0.05$). En el

CUADRO 8. Efecto del albendazol inyectable en ovinos infestados artificialmente con larvas 3 de *Haemonchus contortus* sobre los niveles plasmáticos de creatinina.

M u e s t r e o

Grupo	n	Pretratamiento	Postratamiento	Cambio
		- 3 días - (g/dl)	- 5 días - (g/dl)	
0 mg/kg	9	0.19 ± 0.19 <i>a</i>	0.40 ± 0.28 <i>a</i>	+ 0.20
5 mg/kg	9	0.27 ± 0.14 <i>a</i>	0.50 ± 0.18 <i>a</i>	+ 0.23
7.5 mg/kg	9	0.35 ± 0.31 <i>a</i>	0.53 ± 0.43 <i>a</i>	+ 0.18

Letras distintas en los renglones representan diferencias estadísticamente significativas (P < 0.05)

CUADRO 9. Efecto del albendazol inyectable en ovinos infestados artificialmente con larvas 3 de *Haemonchus contortus* sobre los niveles plasmáticos de urea.

M u e s t r e o

Grupo	n	Pretratamiento	Postratamiento	Cambio
		- 3 días - (g/dl)	- 5 días - (g/dl)	
0 mg/kg	9	34.70 ± 27.87 a	66.53 ± 31.21 b	+ 31.71
5 mg/kg	9	31.74 ± 18.80 a	64.75 ± 28.99 b	+ 33.01
7.5 mg/kg	9	36.82 ± 21.37 a	54.85 ± 21.97 a	+ 18.03

Letras distintas en los renglones representan diferencias estadísticamente significativas (P < 0.05)

postratamiento, el grupo no desparasitado mostró una elevación del 191.7% con 66.53 g/dl, seguido por el grupo de 5 mg/kg con 64.75 g/dl representando un aumento del 204% y finalmente el grupo 7.5 mg/kg se incrementó solamente en 148.96%.

Estudio histopatológico

En el cuadro 10, las lesiones encontradas en ríñon fueron semejantes en todos los grupos: nefrosis, glomerulos hinchados, material amorfo en la capsula de Bowman, hiperemia, a excepcion de la hemorragia encontrada solo en tres animales del grupo testigo y del material eosinofílico en el espacio glomerular el cual no se presentó en los animales tratados con 7.5 mg/kg.

Respecto a las lesiones encontradas en el hígado: cariólisis de hepatocitos y necrosis focal periportal, con infiltración mononuclear, estas lesiones fueron similares tanto en el grupo control como en los grupos tratados con albendazol inyectable.

En el estudio histopatológico de músculo que se expone en el cuadro 11, la distrofia muscular de origen posiblemente nutricional, se presentó en tres de los cuatro animales con daño patológico macroscópico aparente del grupo con tratamiento de 7.5 mg/kg y en el único animal estudiado del grupo de 5 mg/kg. La miositis reportada en ambos grupos tratados fue clasificada como supurativa crónica, con zonas de necrosis y proliferación de núcleos de algunas fibras musculares esqueléticas. Solamente en uno de los animales del grupo de 7.5 mg/kg no se reportó la presencia del tejido adiposo y fibroso a diferencia del resto de los animales estudiados. Al tipo celular encontrado, solamente en un animal por grupo tratado se localizaron células plasmáticas y solo en dos animales tratados del grupo de 7.5 mg/kg se reportó la presencia de polimorfonucleares, mismos a los que se les encontró calcificación de fibras musculares esqueléticas. Finalmente, la hemorragia estuvo presente tanto en el animal tratado con 5 mg/kg y en dos animales de 7.5 mg/kg.

CUADRO 10. Efecto del albendazol inyectable en ovinos infestados artificialmente con larvas 3 de *Haemonchus contortus* sobre incidencia de lesiones microscópicas en hígado y riñón.

Tratamientos

DESCRIPCION	0 mg/kg	5 mg/kg	7.5 mg/kg
Nefritis intersticial.	0/0	0/0	5/5
Glomérulos hinchados.	0/0	0/0	5/5
Congestión.	0/0	0/0	5/5
Hemorragia.	3/0	0/0	3/5
Material eosinófilo en espacio glomerular.	0/0	0/0	0/5
Cariolisis de hepatocitos y necrosis focal periportal con infiltración mononuclear.	0/0	0/0	5/5

CUADRO 11. Efecto del albendazol inyectable en ovinos infestados artificialmente con larvas 3 de *Haemonchus contortus* sobre incidencia de lesiones microscópico del músculo en el sitio de la inyección con lesión macroscópica aparente.

DESCRIPCION	Tratamiento	
	5 mg/kg	7.5 mg/kg
Distrofia muscular nutricional.	1/1	3/4
Miositis supurativa crónica.	1/1	4/4
Necrosis.	1/1	4/4
Proliferación nuclear.	1/1	4/4
Tejido adiposo fibroso.	1/1	3/4
Células plasmáticas.	1/1	1/4
Exudado profundo interfascicular.	1/1	2/4
Calcificación.	0/1	3/4
Polimorfonucleares.	0/1	2/4
Hemorragia.	1/1	2/4

DISCUSION

El objetivo central del presente trabajo, fue el de evaluar en una nueva administración del albendazol, la vía intramuscular, y la posible toxicidad que pudiera causar a su aplicación. La vía común de este medicamento es oral, existiendo reportes en diferentes tratamientos y a diferentes dosis, tanto en humanos como en animales (Obwolo, 1989, Steiger, 1990, Booth y Mc Donald, 1991, Meneghelli *et al.*, 1992, Caumes *et al.*, 1993, Teggi *et al.*, 1993, Laboratorios Armstrong de Mexico, 1995), de una serie de alteraciones en diferentes órganos, que al apoyarse en el diagnóstico de laboratorio, básicamente se enfocan a órganos y tejidos vitales como la médula ósea, hígado y riñón. En base a lo anterior, el presente trabajo se enfocó principalmente en detectar alguna posible alteración o efecto indeseable, en estos órganos principalmente, como consecuencia de la aplicación inyectable del albendazol y poder finalmente, recomendar o no su uso, como un futuro desparasitante inyectable a ser usado en el manejo sanitario de los rumiantes en general.

Comportamiento posaplicación

Respecto al tiempo de manifestación al dolor, en el presente trabajo, es importante indicar que no suele percibirse dolor después de producida la lesión, si no solamente mientras se está produciendo, el que se registró desde el momento de la inyección, prolongándose de 1 a 4 minutos, sin repetirse este comportamiento en las observaciones posteriores de cada dos horas.

Las terminaciones nerviosas libres y receptores somáticos situados en la profundidad de los tejidos en relación con los músculos, clasificados como sensaciones propioceptivas, pueden ser excitados directamente por diversos agentes nocivos (mecánicos, térmicos, eléctricos, químicos, etc.), que al actuar sobre ellos provocan dolor. Estas terminaciones nerviosas receptoras del dolor son excitadas además por un factor químico (sustancias algógenas), liberado por las células traumatizadas en los procesos de inflamación, y aunque

la misma inyección ya es un agente mecánico que puede desencadenar la reacción del dolor (Houssay *et al.*, 1960, Dukés y Swenson, 1981, Guyton, 1984, Smith, 1990)

Al tratar de clasificar el dolor provocado en los animales al aplicarles el medicamento, se describe al dolor lento el que se siente como una quemadura, de iniciación lenta, que disminuye gradualmente y es más difuso y menos localizado, debido a que los impulsos aferentes no son concientes, originándose en las estructuras somáticas profundas, como el músculo, explica el por que las sensaciones profundas no tienen un signo local preciso (Dukés y Swenson, 1981, Guyton, 1984, Smith, 1990)

El comportamiento posaplicación en los animales fue de desplazarse o realizar movimientos expresivos como el de dejarse caer inmediatamente después de aplicado el medicamento, estableciendo una reacción de defensa y de rechazo destinados a librarse el animal del estímulo doloroso

Encontrando las reacciones somáticas al dolor de dos tipos a) aumento de la actividad muscular en forma de reflejos defensivos y del cuadro de reacciones que acompañan a la lucha o fuga, b) la depresión de la actividad muscular (quietud) acompañada por contracturas localizadas que inmovilizan las regiones dolorosas. Blood *et al.* (1982) señala que los estados de excitación varían en intensidad. Un estado de ansiedad o temor es la forma más atenuada en estas circunstancias, el animal está atento, mirando constantemente en todas direcciones, pero con movimientos normales. Se trata muchas veces de un dolor constante pero moderado. A las manifestaciones más intensas responde el animal con inquietud, o sea que se mueve constantemente, se echa y se levanta, e incluso puede demostrar su estado con otros movimientos como el de huciquear los costados, revolcarse y mugir lastimeramente (Houssay *et al.*, 1960, Guyton, 1984, Smith, 1990)

Respecto al mecanismo de micción, solamente dos de los animales no lo presentaron después de haber aplicado el medicamento. Es importante denotar que los estímulos dolorosos pueden ocasionar una disminución de la secreción urinaria por dos mecanismos.

a) por vasoconstricción renal y humoral (adrenalina), b) por aumento reflejo de la secreción de la hormona antidiurética del lóbulo posterior de la hipófisis, modificando la permeabilidad de los ductos colectores del riñón, así como también los cambios fisicoquímicos de las células del organismo de lo que se observa una retención de agua y iones de cloro, resultando finalmente en una orina más concentrada (Houssay *et al.*, 1960, Smith, 1990) En base a lo anterior, se puede decir que la sensación dolorosa solo se caracterizó por movimientos bruscos pero en un tiempo relativamente corto volvieron a un estado tranquilo, sin llegar a inhibir el mecanismo de micción

En el presente trabajo también se registró el mecanismo de defecación aunque solamente uno de seis animales defecó al momento de la aplicación. La defecación no se ha demostrado claramente que se asocie directamente con el dolor, sin embargo, bajo condiciones de estrés o emociones violentas, puede ser posible que inhiban al tono del esfínter interno del recto y se presente la defecación, aunque, por otro lado, existe la evidencia de que durante los periodos de estrés también exista contracción de los esfínteres (Houssay *et al.*, 1960), lo que es indicativo de que quizá los animales no fueron afectados ni por la inyección ni por el estrés de manejo

Finalmente, es importante resaltar que el dolor de los animales es más difícil de diagnosticar que en el humano, debido a la falta de expresión verbal, aunque un animal consciente puede arreglárselas usualmente para dar al menos alguna indicación de la naturaleza no satisfactoria de un estímulo (Dukes y Swenson, 1981) En base a los criterios utilizados en este trabajo para medir el dolor, se puede mencionar que las manifestaciones registradas y evaluadas, causadas por las molestias de la inyección pueden considerarse dentro de lo normal para algunas inyecciones que utilicen la vía intramuscular

Constantes fisiológicas.

El aumento de 1°C en la temperatura corporal de los animales tratados (figura 1), en el momento de la aplicación del medicamento y posteriormente a las seis horas de inyectado, se relaciona con una probable absorción del medicamento, que en la literatura se cita una absorción por vía oral entre las 6 a 30 horas de administrado (Sumano y Ocampo, 1988, Goth *et al.*, 1993), también puede influir la presentación del medicamento en cristales cubiertos de lecitina en que está el albendazol en esta nueva vía de administración, siendo importante resaltar que los animales no sobrepasan, en el tiempo en que se registraron los parámetros, la temperatura normal para los ovinos siendo esta de 38.9 - 40.0 °C (Sporni y Stunzi, 1969, Kelly, 1988, Blood *et al.*, 1992), excepto en las mediciones a las seis y ocho horas posaplicación que rebasan el punto crítico estipulado para esta especie.

En relación a las constantes fisiológicas, específicamente para la temperatura, su equilibrio entre aumentos y pérdidas de calor está controlado por la función termorreguladora del hipotálamo, hipófisis, tiroides y adrenales siendo la influencia de cambios leves sean reconocidos pero no bien valorados. La mayoría de los clínicos coinciden en que las fluctuaciones de la temperatura constituyen una forma de estrés que pueden influir en la frecuencia de afecciones, pero no se conocen los mecanismos que lo fundamentan. Uno de los trastornos clínicos de los animales es la hipertermia que es de origen físico como temperaturas ambientales elevadas y ejercicio muscular intenso. Es un hecho importante que, según se ha demostrado, ocurre hipertermia en ovinos después de administrarles algún agente químico, indicando la posibilidad de que en algunos casos determinados fármacos predispongan al golpe de calor (Sporni y Stunzi, 1969, Smith y Jones, 1980, Rubin y Farber, 1990, Blood *et al.*, 1992). Es importante de la misma forma recalcar que en los animales que están bajo observación clínica se pueden producir elevaciones fisiológicas hasta de 1.5 °C, después de un ejercicio forzado o cuando el animal está excitado. No se debe olvidar que incluso los mismos trastornos que se ocasionan al llevar a cabo el examen clínico pueden, por sí solos, provocar una elevación de la temperatura corporal en ovinos (Kelly, 1988).

A no ser que la temperatura del cuerpo llegue a un punto crítico, un corto período de hipertermia es ventajoso en toda enfermedad, por el hecho de que la misma facilita la fagocitosis y la formación de anticuerpos (Correa *et al.*, 1975, Runells *et al.*, 1975, Weinstein y Swarts, 1990, Blood *et al.*, 1992)

En base a lo anterior se recomendaria hacer una comparacion con los datos de biodisponibilidad del medicamento manejando diferentes concentraciones para saber en que momento inicia su absorcion y asi poder descartar una elevación de la temperatura corporal debido a la influencia del ambiente o del manejo por el examen clinico, asi como el prolongar el tiempo en que se registraron las mediciones para confirmar una posible causa en la produccion de fiebre aséptica al provocarse un complejo en el cual la hipertermia y la toxemia son producidas por sustancias circulantes en la sangre, que son las de origen quimico, causadas por inyeccion de proteomas extrañas o por sustancias que causan lesiones tisulares con reaccion a los productos de degradacion de las proteinas (Sporti y Kuntzi, 1969, Blood *et al.*, 1992)

Con el aumento termico van unidos frecuentemente ademas una serie de alteraciones de importancia clinica en el organismo, especialmente en los aparatos respiratorios y circulatorio, por lo cual fueron medidos sus constantes en el momento de la aplicacion para conocer una posible afeccion secundaria, ya que normalmente el calor se pierde por el control mediante del sistema nervioso autonomo, del riego sanguineo de la piel (perdida de calor), aumentando el consumo de oxigeno como consecuencia del aumento del metabolismo, que es aportado mediante intensificacion de la respiracion y actividad cardiaca. Los resultados del presente trabajo respecto a la frecuencia respiratoria (figura 2), se resalta que en los registros de mayor temperatura corporal de los animales tratados, tambien se llevaba a cabo una alza en esta constante fisiologica, como un posible mecanismo de compensacion. En el aparato respiratorio hay hiperventilacion, quizá por influencia del centro termorregulador sobre el centro neumotoxico del hipotalamo, lo que provoca alcalosis. Las respiraciones aumentan en numero y profundidad por el exceso de temperatura en el centro respiratorio, mediante el calentamiento del aire inspirado y la transpiracion

aunque se pierden en proporción menores cantidades de energía térmica en este mecanismo (Sporri y Stunzi, 1969, Weinstein y Swartz, 1978, Smith y Jones, 1980, Rubin y Farber, 1990, Blood *et al.*, 1992)

La frecuencia cardíaca de los animales tratados con 5 y 7.5 mg/kg (figura 3), mantiene un aumento constante como mecanismo compensatorio de respuesta al agente químico que provoca una elevación de la temperatura corporal hasta las cuatro horas postratamiento. La aceleración cardíaca se debe directamente a la elevación de la temperatura de la sangre e indirectamente a la caída de la presión arterial como resultado de la vasodilatación periférica. En gran parte la pérdida de calor está regulada por el volumen de sangre que perfunde las arcadas vasculares superficiales de la piel. Intervienen dos factores principales, en el sistema regulador de la dermis el flujo sanguíneo de la piel y el uso de esta energía térmica para calentar la porción de la superficie cutánea que se moja con el sudor. La dilatación de estas arcadas, para aproximar la sangre a la superficie de la piel, facilita la transferencia de calor, y es responsable de la rubidez durante el ejercicio (Sporri y Stunzi, 1969, Weinstein y Swartz, 1978, Smith y Jones, 1980, Rubin y Farber, 1990, Blood *et al.*, 1992)

Hematocrito.

Los benzimidazoles son antiparasitarios que bloquean procesos metabólicos como la secreción de sustancias por el aparato de Golgi, consumo celular de la glucosa y reducción en la producción de energía a partir del ATP (Sumano y Ocampo, 1988, Booth y McDonald, 1991, Química y Farmacia, 1995), por lo que se elige la sangre como un tejido a estudiar para determinar la toxicidad del producto ya que algunos valores sanguíneos dependen del funcionamiento adecuado de los órganos vitales como lo son el hígado, riñón y médula ósea

El hematocrito puede verse afectado entre otras cosas por diversos tipos de anemias y por daño hepatocelular que ha sido atribuible al albendazol, aunque en baja incidencia en

animales tratados, así como las de parásitos hematófagos que causan un problema de absorción de nutrientes al realizar la digestión extracorpórea de los tejidos y una punción de los tejidos de la mucosa, ambas circunstancias en el presente trabajo (Quiroz *et al*, 1990, Benjamin, 1991, Armstrong Laboratorio de México, 1995)

Aunque los animales habían sido infestados con una carga parasitaria de cantidad relativamente alta durante 45 días, sus valores iniciales y finales de hematocrito se mantuvieron dentro de los niveles normales reportados para la especie $28.3 \pm 3.4\%$ (Schalman, 1975) El hecho de que la dosis más alta sea la que mantiene un nivel superior de hematocrito, es indicativo de que prácticamente no existió un efecto tóxico del medicamento

Es importante resaltar que la distrofia muscular presente en tres de los cuatro animales con lesión macroscópica aparente y en los animales testigo, ocasiona bajos en la cuenta eritrocítica, por lo que se puede explicar una disminución, dentro de los rangos normales, en el hematocrito

Hemoglobina.

En el presente estudio se realizaron las pruebas de determinación de hemoglobina debido a que se ha reportado ocasionalmente anemias, depresión de la médula ósea y en el caso que resultara alguna lesión, la formación de hemoglobina sería deficiente, su porcentaje en las células disminuiría considerablemente y también el volumen de glóbulos rojos, por la menor cantidad de hemoglobina que llena la célula. De esta manera el contenido de hemoglobina tiene, igual que el número de elementos formes, un valor solamente comparativo, puesto que están en dependencia tanto con la cantidad de agua de la sangre así como con las variaciones fisiológicas de origen nutricional como la distrofia muscular o de origen sanitario en el caso específico del trabajo en que se encontraban los animales parasitados por *Haemonchus contortus* (Marek y Moesv, 1973, Kelly 1988, Benjamin, 1991, Armstrong Laboratorio de México, 1995)

La tendencia de la hemoglobina a descender su nivel después del tratamiento, se asocia con lo sucedido con el hematocrito ésto parece estar relacionado, como ya se mencionò anteriormente, con una posible anemia por parasitosis, que con un posible efecto del albendazol sobre la médula ósea o la síntesis e incorporación del hierro por las moléculas de hemoglobina, destacando que los resultados obtenidos en las mediciones de hemoglobina en este trabajo quedan dentro de los parámetros establecidos para la especie que son desde 9.14-12.2 g/dl (Benjamin, 1991). El hecho de que los animales tratados con dosis altas de albendazol inyectable (7.5mg/kg), el hematocrito no haya tenido diferencias estadísticas ($P < 0.05$) en el periodo postratamiento y en el caso de la hemoglobina si existiera esta diferencia, puede ser atribuido al hecho de la sensibilidad de la prueba, ya que el hematocrito mide porcentajes del paquete sobre una columna de cristal, mientras que la prueba más sensible de hemoglobina se mide por colorimetría. También puede suceder, que los glóbulos rojos que se han roto por hemólisis, liberen su hemoglobina que queda contenida en el paquete rojo del hematocrito, mientras que la hemoglobina libre no es considerada por el hemoglobímetro (Marek & Moess, 1973; Benjamin, 1991).

Proteínas plasmáticas.

Las proteínas plasmáticas son de gran importancia debido a que alguna variación existente, principalmente una disminución, indicaría por un lado una deficiencia en la síntesis y metabolismo en el hígado al no ser capaz de utilizar por completo los aminoácidos, por otro lado una glomerulonefritis así como una parasitosis gastrointestinal que disminuya una absorción de nutrientes (Sporti & Stunki, 1969; Quiroz *et al.*, 1990; Benjamin, 1991; Sykes *et al.*, 1992) y a pesar de tener estas características presentes en los animales tanto del grupo testigo como en los que se les aplicó albendazol inyectado, no se encontraron diferencias significativas postratamiento ($P < 0.05$) así mismo no se presentó una posible afección hepática por el tratamiento del medicamento que pudiera ocasionar un desbalance significativo en los niveles de las proteínas plasmáticas, permaneciendo los niveles, en los tres grupos dentro de los reportados en la literatura 6.0-7.9 g/dl

Leucocitos.

La importancia del análisis de alguna alteración en el recuento diferencial de los leucocitos, es debido a una posible afección de la médula ósea que resultaría en una leucopenia o específicamente en una neutropenia reversible que ha sido atribuible como parte de la toxicidad del medicamento que se analizó en el presente trabajo (Guyton, 1984, Armstrong Laboratorios de Mexico, 1995)

Es importante destacar que puede ocurrir con muy poca frecuencia una leucocitosis fisiológica debido a la excitación, temor, aprensión o dolor en los ovinos, así como una leucocitosis patológica debido a una necrosis tisular de cualquier causa (Guyton, 1984, Benjamin, 1991)

Los linfocitos tienen la capacidad de iniciar respuestas inmunes por dos vías como células (linfocitos T) y de la producción de anticuerpos (linfocitos B) En este trabajo se observó una ligera linfocitosis en todos los grupos, incluyendo a los animales no desparasitados, por lo que es probable que ese cambio no se asocie a la aplicación del albendazol. Es importante destacar que este aumento celular queda dentro de los establecidos para la especie (41-83%) (Guyton, 1984, Benjamin, 1991)

Los monocitos se originan de la médula ósea y migran hacia las lesiones inflamatorias transformándose en macrófagos, en el presente trabajo no existió una diferencia significativa ($P > 0.05$) posttratamiento en los grupos de 5 y 7.5 mg/kg así como el grupo testigo, permaneciendo en los rangos establecidos de 1-12% (Guyton, 1984, Benjamin, 1991)

Las sustancias extrañas y las proteínas corporales en descomposición pueden detoxificarse por medio de los eosinófilos, para luego ser fagocitadas, con una proporción de 0-15% en ovinos normalmente (Guyton, 1984, Benjamin, 1991) y a pesar de ser una de las células presentes en los análisis histopatológicos de músculo con lesión macroscópica

Escuela de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad de Colima, Colima, México

aparente, se asocia a la distrofia muscular, pero sin causar alteraciones postratamiento con significancia ($P > 0.05$)

Los basófilos son leucocitos que normalmente se encuentran en muy baja proporción o incluso llegan a estar ausentes (0-2% (Guyton, 1984, Benjamin, 1991) pero que representan importancia en este estudio, ya los estímulos antigénicos que pueden desencadenar su diferenciación y producción, que en este caso sería el albendazol, resultando sin diferencia significativa ($P > 0.05$) después de aplicado el medicamento, sugiriendo que este no desarrolla una respuesta antigénica

Los neutrófilos segmentados son células de suma importancia, encontrando que su disminución fue significativa ($P > 0.05$) solo en los animales del grupo testigo, permaneciendo en los parámetros normales de 20-40%, para los animales que recibieron las dosis de 5 y 7.5 mg/kg. Asociando una baja en los niveles sanguíneos, al acumularse en el sitio de lesión o infección, no relacionados con el albendazol. Una de las características de la presencia de neutrófilos segmentados o con "desviación a la derecha", es el efecto de los corticosteroides liberados por el estrés, que previene parcialmente la diapedesis de los neutrófilos, los cuales tienen mucho tiempo en la circulación, las leucocitosis neutrófila pueden ser producidas por parásitos hematofagos y determinadas sustancias venenosas (Guyton, 1984, Benjamin, 1991).

En todos los grupos, los neutrófilos segmentados permanecieron en los parámetros publicados en la literatura de 0-2%, siendo importante este dato ya que son células indicativas de procesos inflamatorios agudos, en donde su cantidad aumenta, con "desviación a la izquierda" o en banda, ya que la velocidad del movimiento de los neutrófilos hacia la sangre es mayor que su movimiento en los tejidos. A medida que la inflamación se va estableciendo, hay un aumento en la proliferación de la médula ósea con el incremento subsecuente del caudal de maduración, siendo todo esto importante para reconocer una posible afección aguda en el sitio de infección o en la médula ósea, así como

la reducción en su índice debido a la destrucción o utilización excesivas (Guyton, 1984, Benjamin, 1991)

Funcionamiento hepático.

En terapias contra quiste hidatídico en humanos empleando el albendazol, se han reportado efectos colaterales asociados a un aumento en las enzimas transaminasa glutámica pirúvica (TGP) y transaminasa glutámica oxalacética (TGO), durante el periodo de tratamiento (Steiger, 1990, Teggi *et al.*, 1993, Pedini *et al.*, 1994), por lo que fueron seleccionadas en el presente trabajo para conocer una posible afección hepática con el tratamiento en dicho medicamento

La TGO es una enzima que se localiza en la mitocondria y en el citoplasma de las células hepáticas, encontrando en la especie ovina niveles normales de 40-123 U/L (Sporni y Stunzi, 1969, Merck, 1988, Benjamin, 1991). En el caso específico de la TGO, los niveles disminuyeron solamente en el grupo testigo, permaneciendo en los grupos tratados con albendazol inyectable en las dosis de 5 y 7.5 mg/kg en los rangos publicados en la literatura.

La enzima TGP se halla solamente en el citoplasma (hialoplasma) de las células hepáticas, siendo relativamente poca la cantidad en el ovino (4.8-43.8 U/L (Sporni y Stunzi, 1969, Merck, 1988), permaneciendo sin cambios significativos ($P < 0.05$) tanto en el grupo sin desparasitar como en los grupos tratados con albendazol.

Es importante destacar que el hígado posee una gran reserva funcional y una singular capacidad de regeneración, por eso, muchas de las afecciones del hígado originan trastornos clínicos evidentes en fase avanzada. De aquí que es difícil detectar la fase precoz de una hepatopatía, sin embargo empleando pruebas de diagnóstico modernas como los test hepáticos y microscopía electrónica, se puede obtener el estado real del hígado (Sporni y Stunzi, 1969).

Una de las principales vías indicativas del funcionamiento hepático, es la determinación de las enzimas TGP y TGO que realizan su función en el metabolismo propio del hígado, miocardio y músculo esquelético por lo que no es específica del hígado (Sporri y Stunzi, 1969, Kelly, 1988). Ellas no deben escaparse de las células, pese al activo intercambio de sustancias a través de la membrana de la célula hepática y a pesar de la elevada concentración enzimática. Normalmente en la sangre se libera una pequeña cantidad de estas enzimas celulares hepáticas, sobre todo en la renovación celular permanente, asociándose así la necrosis de estas células con la elevación de los valores séricos. Después de la necrosis hepática es lógico un aumento en la concentración sanguínea de estas enzimas, en caso de que el resto de los tejidos que poseen estas enzimas se encuentren sanos. Los valores séricos de TGO y TGP varían en cada especie y también depende de la edad. Ciertas enfermedades tal como la distrofia muscular, dan lugar además de la enfermedad hepática, a un aumento de los valores de TGO (Kelly, 1988, Benjamin, 1991).

La estabilidad de las enzimas séricas durante su almacenamiento en congelación (a una temperatura de -20°C), en la especie ovina disminuyen los niveles de TGO y permanece estable en el caso de la TGP (Benjamin, 1991).

Funcionamiento renal.

Los riñones se encuentran entre los órganos vitales, encargados de eliminar los metabolitos ya no utilizables y de acción en parte tóxica (Sporri y Stunzi, 1969). La principal vía de eliminación de los metabolitos del albendazol es la orina (Sumano y Ocampo, 1988, Booth y Mc Donald, 1991, Goth *et al.*, 1993, Katzung y Bertram, 1993, Smith y Reynard, 1993), por lo que fue de importancia para este estudio, realizar estudios para detectar una afección del riñón causada por el medicamento. Obwolo (1989), da a conocer una posible nefritis causada por una toxicidad del albendazol combinado con closantel en rebaños mixtos de ovinos y caprinos.

general son el resultado sus valores por acumulacion de estas sustancias en la sangre son indicadores de daño renal por lo tanto, debido a una eliminaci3n renal defectuosa

Respecto a la creatinina las cifras encontradas en el presente trabajo, se encuentran dentro de los establecidos por la literatura. 1 a 2 g/dl, para todos los grupos, lo que indica que el albendazol no causo un da1o renal, en base a la medici3n o determinaci3n de creatinina. La creatinina se forma del metabolismo de la creatina muscular y la fosfocreatina, sin afectarse por las proteinas de la dieta, el catabolismo proteico, la edad, el sexo o el ejercicio y su excreci3n despues de haber sido filtrada por los glomerulos es por la orina (Kelly, 1988; Benjamin, 1991)

En este estudio, se encontraron aumento en los niveles de urea tanto en el grupo testigo como en el grupo con el tratamiento de 5 mg/kg de albendazol, lo que sugiere que el medicamento no causo este aumento y posiblemente ese incremento estuvo muy probablemente asociado a una variaci3n proteica en el alimento o enfermedades renales, todo esto independiente al tratamiento con albendazol. La urea es el principal producto terminal del catabolismo de las proteinas que se forman en el hgado, una vez filtrada por los glomerulos, posteriormente se reabsorbe entre el 25 y el 40% entre el tubulo distal y las papilas renales y los tubulos colectores. Sus valores varian entre 10 a 30 g/dl (Sporn y Stunzi, 1969; Kelly, 1988)

Estudio histopatol3gico

En el hgado y ri1on las enzimas TGO y TGP, asi como de los metabolitos urea y creatinina, pueden indicar una posible afecci3n de hgado y ri1on respectivamente, uno de los mecanismos para poder dar un diagnostico definitivo era el hecho de apovarse en el estudio histopatol3gico, para poder descartar una posible afecci3n del albendazol en estos 3rganos

Las lesiones encontradas en ri1on e hgado no se pueden asociar al efecto del medicamento inyectado, ya que las mismas lesiones se presentan tanto en los grupos que

recibieron 5 y 7.5 mg/kg de albendazol como en el grupo testigo, ocasionadas por efecto de otro agente independiente del medicamento. Es importante destacar que las lesiones encontradas en el hígado y riñón no afectan el funcionamiento normal de estos órganos que tuvieron una manifestación detectable al momento de evaluar a los animales clínicamente o que pudiera involucrar la vida de los mismos (Spotti y Stunzi, 1969).

Las lesiones encontradas en las preparaciones histológicas de músculo, tanto en los animales de dosis de 5 y 7.5 mg/kg de albendazol como en el grupo no desparasitado, sugieren que el medicamento inyectado no provocó alteraciones musculares. Muchas de estas lesiones son características de la distrofia muscular nutricional, relacionada con la deficiencia de vitamina E y selenio que incluye depósitos de Ca. Las fibras se observan hinchadas, material eosinófilo hialino, el núcleo de estas fibras se observa ocasionalmente picnoticos, infiltración de mononucleares, áreas de hemorragia y edema, proliferación de núcleos, en los animales afectados es frecuente observar anemia, alteraciones en la enzima transaminasa glutámica oxalacética, necrosis hepática y degeneración renal, siendo estas características presentes en este trabajo (Mendez, 1986; Blood *et al.*, 1992).

Finalmente, en base a todos los análisis y resultados efectuados, el albendazol inyectable no causó ningún daño que afectara el funcionamiento de los órganos evaluados. Respecto al comportamiento de dolor que presentaron los animales, es de considerarse dentro de lo normal a cualquier inyección intramuscular, sin llegar a causar un daño a nivel histológico. En el caso de las células sanguíneas, eritrocitarias de la médula ósea que podía verse afectada por la aplicación del medicamento, no se observaron alteraciones en sus proporciones ni morfología asociado a la inyección del medicamento. La evaluación de una posible alteración del hígado fue a través de la determinación de proteínas plasmáticas, las enzimas TGO y TGP, así como cortes histológicos del hígado, en donde ningún rubro se afectó por la aplicación del albendazol inyectable. En el caso del riñón también se utilizaron tres métodos de diagnóstico, la determinación de urea y creatinina así como el estudio histológico, encontrando en estos que la administración del desparasitante no ocasionó inconvenientes en el funcionamiento del órgano.

Para obtener resultados más precisos, se recomienda la aplicación de alguna sustancia inerte, como solución salina fisiológica, en los animales testigo, comparándolos con los animales desparasitados con albendazol inyectable y reafirmar o no la ausencia de toxicidad en esta nueva vía de administración del medicamento.

Es importante obtener una nueva vía de administración por medio de la cual, se pueda aumentar en un porcentaje más alto la biodisponibilidad del medicamento que se está aplicando. En este caso, el albendazol en su presentación oral, posee una baja disponibilidad resultado de su insolubilidad, donde es metabolizado a sulfóxido en el hígado (Rodríguez *et al.*, 1995). Una de las opciones para mejorar la absorción del albendazol es la asociación con otro componente como la dexametasona, cimetidina o como es el caso de este trabajo la lecitina. El adicionar estos compuestos incrementan su absorción a nivel intestinal y conjuntamente a la aplicación parenteral provee una mejor eficacia del medicamento. En base a lo anterior, es importante la búsqueda de nuevas vías de administración que optimicen los medicamentos como opciones en el manejo sanitario de los animales.

CONCLUSIONES

1 - En los animales tratados con albendazol inyectable, el comportamiento posaplicación se considera dentro de las reacciones manifestadas en cualquier inyección que utilice la vía parenteral

2 - Las constantes fisiológicas no se afectaron en los animales tras la aplicación del antiparasitario que desencadenara alguna alteración fisiológica

3 - Los animales tratados no presentaron ninguna alteración en sus valores hemáticos y química sanguínea asociado a la aplicación del medicamento

4 - Los cambios presentes en el sitio de aplicación no se relaciona por efecto del albendazol inyectado

5 - No se presentó ninguna alteración perceptible a través de las pruebas elaboradas, en el funcionamiento renal y hepático por efecto del antiparasitario

6 - La administración de solución inyectable de albendazol, representa una nueva opción farmacológica libre de efectos adversos en base a los resultados obtenidos de las pruebas realizadas en el presente trabajo

LITERATURA CITADA

- 1 - Alzieu, J.P., Bichel, H., Dorchies, Pothier, F. 1990. Bilan de quatre ans d'essais cliniques d'un diffuseur intraruminal d'albendazole * chez le mouton. *Revue Méd Vét.* 141: 199-204
- 2 - Armstrong Laboratorios de Mexico. 1995. Nota técnica. *Prontuario de especialidades veterinarias*
- 3 - Banks, W.S. 1986. *Histología veterinaria aplicada*. Edit. El Manual Moderno S.A. de C.V. Mexico, D.F.
- 4 - Benjamin, M.M. 1991. *Manual de patología clínica en veterinaria*. 3ª ed. Edit. Limusa Mexico, D.F. 58, 212-394
- 5 - Blood, D.C., Radostits, O.M., Henderson, J.A., Arundel, J.H. y Gay, C.C. 1992. *Medicina veterinaria D.C.* 6ª ed. Ed. Interamericana Mc Graw-Hill. Mexico, D.F. 1248
- 6 - Booth, N.H. y Mc Donald, L.E. 1991. *Veterinary pharmacology and therapeutics*. 6th de Edit. Iowa State University Press/Ames. U.S.A. 887-937
- 7 - Caumes, E., Carriere, J., Detry, A., Gavotte, P., Danis, H. y Migrans, L. 1993. A randomized trial of ivermectin versus albendazole for the treatment of cutaneous larva migrans. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 49: 641-644
- 8 - Camacho, C.O., Del Valle, P.D.H. y Ruelas, A. G.A. 1992. *Statistical analysis system para microcomputadoras*. Universidad de Guadalajara
- 9 - Correa, P., Arias, S.J., Tamayo, P.R. y Carbonell, L.M. 1975. *Patología*. 2ª ed. Edit. La Prensa Médica Mexicana. Mexico. 71-77

- 10 - Cruz, I., Cruz, M.E., Carrasco, F. y Horton, J. 1995. Neurocysticercosis: optimal dose treatment with albendazole. *J. of Neurol. Sci.* 133: 152-154.
- 11 - Delatour, P., Garnier, F., Benoit, F. y Caude, I. 1991. Chiral behaviour of metabolite albendazole sulphoxide in sheep, goats and cattle. *Res. Vet. Sci.* 50: 134-138.
- 12 - Dieterich, D.T., Lew, E.A., Kotler, D.P., Poles, M.A. y Orenstein, J.M. 1993. Treatment with albendazole for intestinal disease due to *Enterocytozoon bieneusi* in patients with AIDS. *J. Infect. Dis.* 169: 178-183.
- 13 - Dukes, H.H. y Swenson, M.J. 1981. *Fisiología de los animales domesticos*. Tomo II. Edit. Aguilar, México, D.F. 1254-1260.
- 14 - El-Mufti, A., Kamag, H., Tartuk, I., Swaisi, A., Zaidan, A., Sammen, F., Bouzghaiba, S., Haasi, A. y Unazi, A. 1993. Albendazole of hidatid disease: 2-year follow-up of 40 cases. *Ann. Trop. Med. Parasitol.* 87: 241-246.
- 15 - Fitzpatrick, S.C., Brynes, S.D. y Guest, G.B. 1995. Dietary intake estimates as a means to the harmonization of maximum residue levels for veterinary drugs. I. Concept. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 18: 325-327.
- 16 - Gonzalez, A.E., Garcia, H.H., Gilman, R.H., Lopez, M.T., Gavida, C., Mc Donald, J., Pilcher, J.B. y Tsang, V.C. 1995. Treatment of porcine cysticercosis with albendazole. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 53: 571-574.
- 17 - Goth, C.W., Brather, D. y Johnson, A. 1993. *Farmacología médica*. 13ª ed. Edit. Mosby España. 699-701.

- 18.- Guyton, C.A 1984 *Tratado de fisiología médica*. 5ª ed Edit Interamericana. México, D.F. 729-736
- 19.- Hennessy, D.R., Steel, J.L., Lacey, E., Eagleson, G.K. y Pichard R.K. 1989 The disposition of albendazole in sheep. *J.Vet. Pharmacol. Therap.* 12: 421-429
- 20.- Hennessy, D.R., Sangter, N.C., Steel, J.W. y Collins, G.H. 1992 Comparative pharmacokinetic behaviour of albendazole in sheep and goats. *Int. J. Parasitol.* 23: 321-325
- 21.- Houssay, A.B., Lewis, J., Orías, O., Braun, M.E., Hug, E., Foglia, G.V., Leloir, F.L. 1960 *Fisiología humana*. 3ª ed Edit El Ateneo Buenos Aires, Argentina. 1103-1134
- 22.- Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática (I.N.E.G.I.) 1987 Síntesis geográfica del Estado de México
- 23.- Jensen, R y Swift, B.L. 1988 *Diseases of sheep*. 3ª ed Edit Lea Febiger Philadelphia 89-93
- 24.- Katzung, A. y Bertram, G. 1993 *Farmacología básica*. 4ª ed Edit manual Moderno S.A de C.V Mexico 671-684
- 25.- Kelly, W.R. 1988 *Diagnóstico clínico veterinario*. 7ª ed Edit Continental Mexico, D.F. 26-29
- 26.- Klion, A.M., Massougbdji, A., Horton, J., Ekoué, S., Lanmasso, T., Ahouissou, N.L. y Nutman, T.B. 1993 Albendazole in human loiasis. Results of a double-blind, placebo-controlled trial. *J. Infect. Dis.* 168: 202-206

ESTA TESIS NO PUEDE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

- 27 - Lacey, E. y Gill, JH 1994 Biochemistry of benzimidazole resistance. *Acta Tropica*, 56: 245-262
- 28 - Lannuse, C E., Gascon, L.H y Pichard, R K 1995 Comparative plasma disposition kinetics of albendazole, oxfendazole and their metabolites in adult sheep. *J. Vet. Pharmacol Therap.* 186: 196-203
- 29 - Mendez, G A 1986 *Deficiencia de selenio-vitamina E*. En Pijoan, P y Tórtora, J Edit. Coordinación de Posgrado. Facultad de Estudios Superiores Cuautlan, Mexico, D.F. 275-281
- 30 - Meneghelli, U G., Martinelle, A D., Bellucci, Villanova, M G., Llorach, V y Magro, J E 1992 Polycystic hydatid disease (*Echinococcus vogeli*) Treatment with albendazole. *Ann. Trop. Med. Parasitol.* 86: 151-156
- 31 - Marek, J., Moesly, J 1973 Diagnostico clinico de las enfermedades internas de los animales domesticos 4ª ed Edit. Labor. Madrid, España. 490-574
- 32 - Merck & Co., I.N.C 1988 *El manual merck de veterinaria*. Ed. CENTRUM Madrid, España. 1802-1809
- 33 - Obwolo, M J., Odhwo, G O y Oga, J S 1989 Toxicity of closantel-albendazole mixture in a flock of sheep and goats. *Aust. J. Vet.* 66: 229-230
- 34 - Pedini, M., De-Meo-G., Ricci, A., Tassi, C y Bastamini, L 1994 New heterocyclic of benzimidazole with germicidal activity. N-In vitro toxicity of 5-fluoro-2-(5'-nitro-2'-furyl)-benzimidazole (F-O-NO₂), preliminary observations. *Farmaco*. 49 ISS 4, P303-4

- 35.- Prieto, J G , Justel, A , Del Éstal, J L , Berrio, J P y Alvarez, A I 1991 Comparative study on gastric absorcion of albendazole and mebendazole in rats *Comp. Biochem. Physiol.* 100C 199-204
- 36.- Química y Farmacia 1995 Nota técnica Prontuario de especialidades veterinarias
- 37 - Quiroz, R H 1990 *Parasitología y enfermedades parasitarias de animales domésticos* 4ª ed. Edit Limusa Mexico, D F 468-475
- 38 - Rodriguez, J M , Bories, C , Emery, I , Fessi, H , Devissaguet, P T y Liance, M 1995 Development of an injectable formulation of albendazole and *in vivo* evaluation of its efficacy against *Echinococcus multilocularis* metacestode *Int. J Parasitol* 25 1437-1441
- 39 - Rubin, E v Farber, S L 1990 *Patología*. Edit Médico Panamericana Mexico 273-275.
- 40 - Runnells, R A , Monlux, W S y Monlux, A W 1975 *Veterinaria patológica* 5ª ed Ed Continental 275-276
- 41 - Schalm, O W 1975 *Veterinary hematology* 3ª ed Edit Lea and Febiger Philadelphia, Estados Unidos
- 42.- Smith, H A y Jones, T C 1980 *Patología veterinaria*. Edit Union Tipográfica Editorial Hispanoamericana 148-150
- 43.- Smith, C M y Reynard, A M , 1993 *Farmacología*. Edit Médica Panamericana S A Buenos Aires, Argentina 866-869

- 44.- Smith, B P 1990 *Large animal internal medicine*. Edit. The C.V. Mosby Co. St Louis, U S A
- 45 - Soto, F A 1985 Actividad antihelmintica del albendazol con dosis de 100 mg/kg p.v. contra larvas tisulares de *Toxocara canis* en ratones albinos infestados experimentalmente. Tesis de Licenciatura. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán. Universidad Nacional Autónoma de México
- 46 - Soulby, E J L 1988 *Parasitología y enfermedades parasitarias en los animales domésticos*. 7ª ed. Edit. Interamericana. México, D.F.
- 47 - Spotti, H y Stunzi, H 1969 *Enzootología veterinaria*. Edit. Acribia. Zaragoza, España. 669-673
- 48 - Steel, R G H y Torrie, J H 1980 *Principles and procedures of statistics. A Biometrical Approach*. 2nd ed. McGraw-Hill. U.S.A.
- 49 - Steger, U , Cotting, J y Reichert, J 1990 Albendazole treatment of echinococcosis in humans. Effects on microsomal metabolism and drug tolerance. *Clin. Pharmacol Ther* 47: 347-353
- 50 - Sumano, L H y Ocampo, C L 1988 *Farmacología veterinaria*. Edit. Mc Graw-Hill. México, D.F. 231-235
- 51 - Sykes, A R , McFarlane, R G y Familton, A S 1992 *Parasites, immunity and anthelmintic resistance*. Edit. C A B International. En: Progress in sheep and goat research. UK. 179-190
- 52 - Tecnofarma 1995 Npta Técnica. Prontuario de especialidades veterinarias

- 53 - Teggi, A., Lastilla, M.G. y De Rosa, F. 1993. Therapy of human hidatid disease with mebendazole and albendazole. *Antimicrob. Ag. Chemother.* 37: 1679-1684
- 54 - Theodorides, V.J., Carakostas, M.C., Colaianne, J.J., Freeman, J.E. y Stephen, W.P. 1993. Safety of albendazole in developing bovine fetuses. *Am. J. Vet. Res.* 54: 2171-2174
- 55 - Torrejon, H.P. 1994. Evaluación de dos vías de desparasitación oral e intraruminal con el principio activo oxfendazol (Synanthic) en una explotación ovina en el Estado de México. Tesis Licenciatura. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán. Universidad Nacional Autónoma de México.
- 56 - Weinstein, I. y Swartz, M.N. 1978. *Parasitología clínica*. 5ª ed. Edit. Interamericana México. 451-464
- 57 - Whittakers, S.G. y Faustman, E.M. 1991. Effects of albendazole and albendazole sulfoxide on cultures of differentiating rodent embryonic cell. *Toxicol Appl. Pharmacol.* 109: 73-84
- 58 - Whittakers, S.G. y Faustman, E.M. 1992. Effects of benzimidazoles analogs on cultures of differentiating rodent embryonic cell. *Toxicol Appl. Pharmacol.* 113: 144-151