



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIO SUPERIORES
CUAUTITLAN**

**ESTUDIO PRELIMINAR SOBRE LA ACCION
ANTIPARASITARIA DEL SULFOXIDO DE
ALBENDAZOL INYECTABLE CONTRA *Haemonchus*
contortus EN OVINOS INFESTADOS
ARTIFICIALMENTE.**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA
P R E S E N T A :
MARIO CRUZ ANGELES**

ASESOR: JORGE ALFREDO CUELLAR ORDAZ

CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. DE MEXICO.

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.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AVENIDA DE
MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES

U. N. A. M.
FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES-CUAUTITLAN



DEPARTAMENTO DE
EXAMENES PROFESIONALES

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

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

AT'N: Ing. Raimel Rodriguez Ceballos
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la F.E.B. - C.

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la TESIS:

Estudio preliminar sobre la acción antiparasitaria del sulfóxido de albendazol inyectable contra Haemonchus contortus en ovinos infestados artificialmente.

que presenta el pasante: Mario Cruz Angeles
con número de cuenta: 9156675-7 para obtener el TITULO de:
Médico Veterinario 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 RAZA HABLARA EL ESPIRITU"
Cuautitlan Izcalli, Edo. de Méx., a 24 de octubre de 1997

PRESIDENTE	<u>M.V.Z. Jorge Alfredo Cuéllar Ordoz</u>	
VOCAL	<u>M.V.Z. Gabriel Ruiz Cervantes</u>	
SECRETARIO	<u>M.en C. Fernando Alba Hurtado</u>	
PRIMER SUPLENTE	<u>M.V.Z Carlos Flores Vázquez</u>	
SEGUNDO SUPLENTE	<u>M.V.Z. Osvelia Serna Husca</u>	

AGRADECIMIENTOS

A Dios :

Por prestarme vida y permitir estar donde ahora estoy.

A mis padres :

Petra y Francisco

- Por darme la vida y dejarme estar entre ustedes.
- Por el apoyo incondicional y la confianza que depositaron en mí para poder cumplir con este objetivo.

No me alcanzara una vida para agradecer todo su esfuerzo puesto en mí , pero será la herencia más valiosa que recibo de ustedes...

Por siempre gracias

A mis hermanos :

Vicente

- Por enseñarme esa manera constante y dedicada para lograr lo que uno quiere.

Raúl

- por la perfecta orientación el ánimo y la disciplina que creaste en mí.
- por inculcarme siempre un espíritu de aprendizaje y superación .

Sergio

- Por brindarme tu ayuda siempre que la necesite .
- Por mostrarme el camino a seguir en todo este tiempo como estudiante.

Susy y Lulú

- Por ser mis confidentes y apoyarme en los momentos más difíciles.

A mi tío

Chalo

- Por darme su confianza y ayuda con sus recursos para ejercer mi profesión.

A mi pareja

Marlen

- Por compartir conmigo momentos de alegría, felicidad y amor .

A mi Asesor :

Dr. Jorge Alfredo Cuéllar Ordaz

- Por su paciencia, dedicación y por ser un ejemplo de profesionalismo a seguir.

A mis sinodales, Asesores y coasesores

- por sus acertadas observaciones para la satisfactoria realización de este trabajo

A la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán y en especial a la Universidad Nacional Autónoma de México.

- Por ser la institución que me dio la oportunidad de formarme profesionalmente.

A mis amigos

Pepe

Chelo

Chabe

Salvador

Esteban

Tere

Enrique

Chente

Edil

Olga

Juan Carlos

Juan Carlos Cruz

- por brindarme su amistad sincera que es un tesoro difícil de encontrar.

A todos los profesores que laboran en esta institución

- Por darme parte de su conocimiento y lograr tener las bases fundamentales para desempeñar mi profesión.

Í N D I C E

	Páginas
RESUMEN.....	1
INTRODUCCIÓN.....	3
OBJETIVOS.....	16
MATERIAL Y MÉTODOS.....	17
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	21
CONCLUSIONES.....	27
BIBLIOGRAFÍA.....	28

RESUMEN

El objetivo del presente trabajo fue evaluar la eficacia antiparasitaria del sulfóxido de albendazol (ABSO) inyectable en ovinos. Se emplearon 21 animales hembras y machos de 6 a 8 meses de edad con peso corporal promedio de 28.7 kg, se inocularon con 3,000 larvas infestantes de *Haemonchus contortus* a cada animal. Cuando se eliminaron huevos del nemátodo en las heces, se formaron tres grupos de siete animales cada uno en base a los conteos de huevos por gramo de heces (hgh), y recibieron 0 mg/kg (grupo I), 5 mg/kg (grupo II) y 7.5 mg/kg (grupo III) de ABSO en microcristales cubiertos de lecitina por vía intramuscular. A los cinco días post tratamiento se realizó el último examen coproparasitológico, sacrificando a los animales, obteniendo el abomaso para la identificación y conteo de nematodos adultos. En cuanto a la cantidad de hgh, los animales del grupo I siempre mostraron eliminaciones constantes, las reducciones en los que recibieron ABSO a dosis de 5 y 7.5 mg fueron de 59.9 y 38.9% respectivamente, con una eficacia de 63.7% para el grupo II y 49.3% para el grupo III a los 5 días posteriores a su aplicación. Se observó una menor cantidad de fases adultas de *H. contortus* en los dos grupos de ABSO, siendo esa reducción mayor (47.2%) en los que se dosificaron con 7.5 mg/kg. La mejor eficacia antihelmíntica 59.3% se obtuvo cuando se empleó la dosis mayor del ABSO, existiendo una eficacia del 56.3% en los animales que recibieron 5 mg/kg. El moderado efecto antiparasitario del ABSO inyectable pudo ser consecuencia de la baja solubilidad del fármaco en el sitio de aplicación y al corto tiempo de evaluación postratamiento. En conclusión, la actividad antiparasitaria del ABSO inyectable en ovinos con infestación inducida de *H. contortus* fue moderada cuando se consideró la carga parasitaria a los cinco días postratamiento. Una evidencia

más objetiva de la actividad del tratamiento se logrará empleando una dosis mayor u otra vía de administración y, desde luego, un estudio de la biodisponibilidad del ABSO inyectable.

INTRODUCCION

Actualmente en México la mayoría de las explotaciones ovinas están sometidas a un manejo sanitario muy deficiente, principalmente las de tipo extensivo y semintensivo, donde los animales pasan la mayoría del día en la búsqueda de alimento y por la noche son encerrados en corrales reducidos en condiciones de hacinamiento y mala higiene (Pijoan, 1986)

Aunado a lo anterior los ovinos están expuestos a un gran número de enfermedades causadas por diversos agentes etiológicos, como bacteria, virus y parásitos. Dentro de los parásitos están los protozoarios, artrópodos, platelmintos y nematelmintos, en estos últimos se ubican los nemátodos (Finsminger, 1973; Vázquez, 1996)

Los nemátodos son miembros del *Phylum Nematoda*, poseen un tracto intestinal y una cavidad orgánica. Los nematodos son cilíndricos, sin segmentar y están recubiertos por una cutícula segregada por la capa celular situada inmediatamente por abajo de ella, la hipodermis (Norman, 1978).

Las nematodiasis están conformadas por una gran diversidad de parásitos, los cuales se localizan en diferentes partes del organismo de los rumiantes, siendo los más importantes, tanto por su frecuencia como por su patogenicidad, las que afectan el tracto gastroentérico. Estas representan un problema que afecta considerablemente a la producción ganadera, tendiendo a comportarse de forma endémica en todas las poblaciones de diferentes edades.

En los sistemas de explotación animal, el impacto económico causado por las nematodiasis gastrointestinales se refleja principalmente en la disminución de la producción, pérdida de apetito, mala absorción del alimento y baja conversión de peso llegando incluso a causar la muerte (Quiroz, 1986; Blood *et al.*, 1988; Vázquez, 1996).

Actualmente existe una identificación exacta de los nemátodos que integran la verminosis gastroentérica dividiéndolos en tres grupos de acuerdo a su localización en el aparato digestivo de los pequeños rumiantes (Cuéllar, 1986; Quiroz, 1986; Soulsby, 1987)

- a) En abomaso: *Haemonchus*, *Ostertagia* y *Trichostrongylus*.
- b) En intestino delgado: *Trichostrongylus*, *Cooperia*, *Nematodirus*, *Bunostomum* y *Strongyloides*.
- c) En ciego: *Trichuris* y *Skrjabinema*.
- d) En colon: *Oesophugostomum* y *Chabertia*

La mayoría de la información disponible coincide en que dentro de los generos antes mencionados, *Haemonchus* sp. es considerado uno de los nemátodos de mayor virulencia además de ser uno de los de mas alta diseminación en las praderas debido a su gran prolificidad, ya que una hembra sexualmente madura llega a ovopositar de 5,000 a 10,000 huevos por día (Blood *et al.*, 1988; Vázquez, 1996).

Haemonchus contortus se localiza en el abomaso de los rumiantes y tiene una morfología característica. Los parásitos machos miden de 10 a 20 mm de largo son de color rojizo y presentan una gran bolsa copulatoria con un rayo dorsal asimétrico; las hembras miden de 18 a 30 mm de largo. En las hembras la disposición de los ovarios (color blanco) están enrollados en espiral alrededor del intestino (color rojo), dan origen al término de "palo de barbería". Presentan además una lengüeta supravulvar (Vázquez, 1986). Los huevos son ovales de cascarón delgado, midiendo de 70 a 85µm de largo por 41 a 48 µm de ancho y son encontrados en las heces del hospedador (Dunn, 1983; Vázquez, 1996).

Para que esta enfermedad se presente hay que considerar los siguientes factores: ambientales, del hospedador y del parásito.

Esta parasitosis es común en las explotaciones de tipo extensivo, principalmente cuando hay pastoreo en praderas o pastizales contaminados con larvas infestantes, se presentan una variación en la población de éstas cuando la interacción del ambiente externo, constituido por factores físicos que influyen sobre el tipo de clima como son la temperatura ambiental, la humedad relativa y la precipitación pluvial, así como el conjunto de fenómenos meteorológicos que actúan en una región y que ejercen una acción sobre la población de los parásitos (Cuellar, 1986, Vázquez, 1996).

Las larvas poseen un geotropismo negativo, un hidrotropismo positivo y un fototropismo a la luz tenue, por lo que cuando hay presencia de rocío en los vegetales durante la mañana o al anochecer, aumentaran las probabilidades de infestación ya que van a existir grandes cantidades de larvas en la punta de los pastos (Cuellar, 1986). Las larvas pueden encontrarse a 90 cm de los residuos fecales en 24 horas, este número disminuye logarítmicamente a medida que aumenta la distancia a las heces (Blood *et al.*, 1988).

El desarrollo biológico de los nemátodos gastroentericos de los rumiantes es de ciclo directo. Los parásitos adultos machos y hembras copulan en el abomaso, los huevos son expulsados junto con las heces del animal parasitado; se encuentran en estado de mórula, cayendo en el pasto o suelo donde eclosiona la larva 1 (L1); esta L1 dependiendo de las condiciones de humedad y temperatura evoluciona a larva 2 (L2) en aproximadamente tres días excepto en el caso de *Nematodirus* que dentro del huevo se desarrolla hasta la tercera larva; y posteriormente a larva 3 (L3) o larva infestante en aproximadamente 3 días, cabe mencionar que las L1 y L2 se alimentan de microorganismos existentes en su entorno, mientras que las L3 emplean sus propias reservas

nutritivas. Las larvas infestantes junto con el forraje son ingeridas por los animales, una vez dentro mudan y penetran a la mucosa gástrica o intestinal donde se desarrolla la larva 4 (L4), posteriormente sale al lumen y alcanza su madurez sexual en un periodo de 15 a 21 días (Quiroz, 1986; Vázquez, 1996)

Las L4 de los nemátodos gastrointestinales pueden retardar su desarrollo (hipobiosis o larva arrestada) en la submucosa abomasal o intestinal, que sirve a los parásitos para asegurar su supervivencia cuando las condiciones ambientales no son óptimas para su desarrollo

En cuanto a el hospedador, la enfermedad es más frecuente en los ovinos que en las cabras. Esta diferencia está basada en los hábitos alimenticios de esta especie ya que es sabido que los ovinos pastorean al ras del suelo y los caprinos ramonean en arbustos o árboles donde es muy difícil que se encuentren las larvas infestantes. La enfermedad varía en severidad según el tipo de animal afectado, los ovinos nativos o "criollos" son considerados más resistentes de adquirir la enfermedad en relación a los animales exóticos, esto se puede explicar ya que los primeros han tenido con el paso del tiempo, una selección natural sobreviviendo los animales más resistentes a los parásitos gastrointestinales presentes en la región (Cuéllar, 1986).

En particular la hemoncosis es un padecimiento agresivo hacia los mecanismos de defensa, por romper la integridad de la mucosa abomasal. En condiciones normales la mucosa atrapa y expulsa a los estados evolutivos de los parásitos y se sensibiliza contra este nemátodo, pero si la parasitosis es muy alta e invade la mucosa abomasal en forma masiva sin dar tiempo para su reposición, impide una pronta respuesta por células fagociticas o inmunoglobulinas Ig G, las cuales están presentes en animales que han padecido de hemoncosis. Los animales jóvenes son más susceptibles que los animales adultos, debido a que el sistema inmune aún inmaduro no es capaz de responder a la agresión del parásito (Blood *et al.*, 1988; Vázquez, 1996).

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad se presentan principalmente en animales jóvenes, aunque éste tolera bien la presencia de unos cuantos gusanos, pero si la invasión es copiosa se suelen presentar manifestaciones clínicas, a veces graves e incluso en casos extremos de condiciones fatales (Lapage, 1981; Soulsby, 1987).

El estado nutricional del hospedador tiene influencia sobre el curso y la patogenicidad de las infestaciones. El grado de nutrición puede influir en la respuesta inmunológica y también modificar la capacidad del animal para reparar la mucosa gastrointestinal y mantener aumentado el intercambio de proteínas hemáticas que con frecuencia acompaña a la infestación (Martin, 1988).

Se ha observado que corderos sometidos a una dieta baja en proteínas son menos resistentes a los efectos patógenos de *H. contortus* que los corderos que reciben una dieta alta en proteína, notándose también que la manifestación clínica se hace más aparente en estos primeros (Abbott *et al.*, 1986).

Una serie de observaciones han demostrado que el número de huevos eliminados por un hospedador aumenta considerablemente 4 a 8 semanas después del parto para disminuir posteriormente siendo a lo que se le llama alza "post-parto" ó "lactacional" (Alba, 1983; Quiroz, 1986).

La mayoría de las veces, la enfermedad es subclínica con ausencia de signos observables. Este tipo de presentación es importante ya que pasa inadvertida, trayendo como consecuencia grandes pérdidas económicas a largo plazo (Cuéllar, 1986).

Generalmente una nematodiasis gastroentérica incluye mucosas y conjuntivas sumamente pálidas. En casos más crónicos se advierten letargia y debilidad muscular, edema submaxilar y de la porción ventral del abdomen. Suelen descubrirse los animales afectados cuando el rebaño se

encuentra en marcha, los cuales se quedan rezagados, respiran con dificultad y su marcha es tambaleante, hay pérdida de peso y/o retraso en el crecimiento, presencia de diarrea intermitente, la lana es quebradiza y fácil de arrancar, en muchos casos el animal muere por los trastornos digestivos y metabólicos que causan los parásitos (Cuellar, 1986, Blood *et al.*, 1988; Martin, 1988).

Las lesiones estarán restringidas a las porciones del tracto gastrointestinal afectado. En abomaso como en los intestinos se observa una inflamación catarral con excesiva producción de moco, con la presencia de *Haemonchus* se presentan hemorragias y cambios en el pH abomasal, desde valores normales de 2 a 3 hasta valores de 6 a 7. También pueden observarse úlceras en la mucosa y nódulos en la pared intestinal. En ocasiones pueden verse los parásitos con una minuciosa búsqueda en el contenido abomasal (Sykes y Coop, 1982; Haresign, 1989).

En infestaciones del abomaso, particularmente con *H. contortus* y *O. circumcincta*, las células parietales y principales se dañan por el cuarto estado larval a medida que emergen de las glándulas gástricas durante su desarrollo al estado adulto (Haresign, 1989).

Para el diagnóstico de la nematodiasis gastroentérica se deben considerar los antecedentes sanitarios y el manejo del rebaño. Aunque algunos signos clínicos son sugestivos de la verminosis gastroentérica, debe comprobarse enviando al laboratorio, muestras de excremento colectado del recto de los animales, para que al examinarlo, se detecten los huevos eliminados por los parásitos. Lo anterior debe hacerse en forma cuantitativa (técnica de Mc Master) y cualitativa (cultivo larvario). Es de utilidad efectuar una biometría hemática para conocer el estado general del animal y evaluar el efecto parasitario (Cuellar, 1986; Jensen y Swift, 1988).

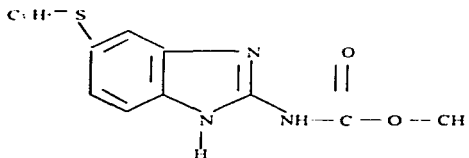
En la actualidad para el tratamiento de estas parasitosis existen una gran variedad de fármacos, entre los cuales se encuentran el grupo de los benzimidazoles que poseen una amplia acción

antiparasitaria, elevado grado de eficacia, con un buen margen de seguridad y versatilidad de administración (Booth y Mc. Donald, 1991; Sumano y Ocampo, 1988).

Los derivados y principios activos de los benzimidazoles son: el tiabendazol, oxfendazol, febendazol, flubendazol, mebendazol, abazol, parabendazol y albendazol. (Sumano y Ocampo, 1988; Booth y Mc Donald, 1991).

El albendazol fue descubierto en el año de 1976 e introducido como antihelmíntico de amplio espectro en 1979 y es uno de los benzimidazoles usado en borregos, con un 95-100% de eficacia en las nematodiasis gastroentérica y pulmonar (Jensen y Swift, 1988). También se han realizando pruebas clínicas para usarlo en el tratamiento del quiste hidatídico. Un informe reciente describe su eficacia en la cisticercosis (Bertram y Katzung, 1991).

El albendazol tiene como nombre químico: Metil-5-tiopropil-1-H-benzimidazol-2 y un carbamato, la fórmula química es la siguiente (Sumano y Ocampo, 1988) :



Es un producto estable, blanco amarillento y sin olor, se funde a 214 - 215 °C con descomposición, es insoluble en agua y sólo ligeramente soluble en dimetilsulfóxido y ácido acético, la adición de alcohol incrementa su solubilidad (Martínez, 1980; Sumano y Ocampo, 1988).

Su absorción es generalmente rápida por vía gastrointestinal y a dosis de 10 mg/kg de peso corporal, alcanza concentraciones plasmáticas máximas en 2 horas (Goth *et al.*, 1993; Smith y Reynard, 1993).

La actividad del albendazol incluye una acción antiparasitaria contra nemátodos gastroentéricos y pulmonares, céstodos (*Moniezia* y *Thysanosoma*) y tremátodos como *Fasciola hepatica* (Sumano y Ocampo, 1988).

Taylor y Hunt (1993) compararon la eficacia de varios antihelmínticos contra nemátodos de ovinos resistentes a los benzimidazoles, donde, solamente el albendazol mostró un porcentaje de eficacia mayor al 90 % contra *H. contortus*. Por su parte, el levamisol, la ivermectina y el closantel solo cuando fueron combinados con el mebendazol mostraron una alta eficacia. De estos solo las combinaciones de levamisol-mebendazol y la ivermectina-mebendazol fueron los únicos antihelmínticos con acción contra *O. circumcincta*.

Diez *et al.* (1995) evaluaron la aplicación del albendazol contra nemátodos pulmonares en ovinos, obteniendo un porcentaje de reducción del 86.4% del número total de larvas de protostrongilidos. Las larvas 1 de *N. linearis* se redujeron 88.4%; *C. ocreatus*, 62.6% y *M. capillaris*, 45.7%.

Se cree que la vida media del compuesto es de aproximadamente diez horas. Los principales metabolitos del fármaco son los derivados sulfóxido y sulfona, responsables de la mayor parte de la actividad antihelmíntica en ovejas (Booth y Mc Donald, 1991).

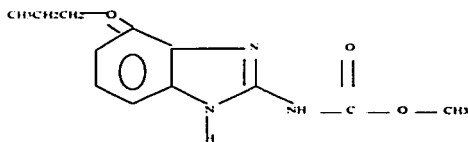
Mc Kellar y col. (1995) mencionan que el albendazol (ABZ), sulfóxido de albendazol (ABSO), y netobimin (NTB) son antihelmínticos químicamente relacionados, puesto que el NTB es una prodroga la cual es reducida y ciclada en el rumen o intestino por la microflora hasta ABZ, y este es absorbido desde intestino y extensamente oxidado por el hígado hasta ABSO, metabolito más

detectado en el plasma, y con la mayor actividad antihelmíntica. Posteriormente este es transformado hasta albendazol sulfona (ABSO:) que no cuenta con actividad antiparasitaria alguna.

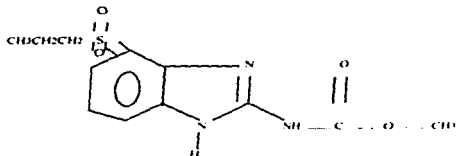
Marriner y Bogan (1980), citado por Martínez y Jaramillo (1978), realizaron el estudio farmacocinético del albendazol, empleando un grupo de ovejas a las cuales se les administro una dosis de 10 mg/kg de peso corporal como suspensión al 2.5% por vía oral. Después de la aplicación , tanto el albendazol, como sus principales metabolitos que son el sulfóxido y la sulfona fueron detectados en plasma, fluido ruminal y abomasal en cantidades de 0.02 mg/ml para el albendazol inalterado, de 3.2 a 26.2 y 0.7 a 1.8 mg/ml para sulfóxido de albendazol y sulfona respectivamente.

La estructura química de los principales metabolitos del albendazol es la siguiente (Marriner y Bogan, 1980 citado por Martínez y Jaramillo 1978) :

sulfóxido



sulfona



La forma de acción del albendazol es bloqueando la captación de glucosa en las etapas larvaria y adulta de los parásitos sensibles agotando sus reservas de glucógeno disminuyendo la formación de ATP. Como resultado, el parásito queda inmovilizado y muere (Bertram y Katzung, 1991).

La mayoría de los antihelmínticos precisan periodos de suspensión si la leche o la carne de los animales tratados se destina a consumo humano. Los benzimidazoles modernos se retienen en el cuerpo por periodos de suspensión muy largos; el febendazol, oxfendazol y albendazol se absorben desde el rumen más lentamente y se excretan durante un periodo más prolongado, lo que exige periodos de suspensión de 14 días antes de sacrificarse el animal para el consumo, y de 3 a 5 días antes de ordeñar leche para consumo humano (Merck, 1988).

El producto es eliminado por las vías urinaria y fecal principalmente (Sumano y Ocampo 1988). Cuando el albendazol es empleado a dosis terapéuticas al parecer no tiene efectos secundarios significativos, lo que indica que es bien tolerado por los animales domésticos (Booth y McDonald, 1991). Con una dosis de 300 mg/kg en perros se ha observado, anorexia, letargo, leve pérdida de peso y en algunos casos muerte con signos nerviosos previos. A dosis de 150 mg/kg el pelo se tornó hirsuto (Sumano y Ocampo, 1988).

Los estudios de toxicidad a largo plazo en animales mostraron, diarrea, anemia, hipotensión, depresión de la médula ósea, anormalidades en las pruebas de función hepática y toxicidad fetal, variando con las especies (Bertram y Katzung, 1991).

Hay efectos teratogénicos y embriotóxicos asociados con la administración del albendazol en ovejas con una dosis individual de 10 mg/kg y para ratas y conejos a una dosis de 30 mg/kg durante los primeros días de la preñez (6-15 días en ratas; 7-19 días en conejos). No hay indicaciones de embriotoxicidad o teratogenicidad en vacas asociado con la administración del albendazol en la preñez temprana. Aun así es contraindicado el uso del albendazol tanto en vacas como en ovejas durante los primeros 45 días de preñez (Booth y Mc Donald, 1991).

La solubilidad de un compuesto rige en gran medida la selección de la vía de administración. Los antihelmínticos insolubles por lo general deben administrarse por vía oral en forma de suspensiones, pastas o granulaciones (Merck, 1988).

El albendazol (ABZ) y otros antihelmínticos químicamente relacionados como el sulfóxido de albendazol (ABSO) y el netobimín (NTB) administrados por vía oral tienen variaciones importantes en su biodisponibilidad por lo que su eficacia terapéutica se puede ver afectada

Uno de los factores que afectan esa biodisponibilidad del ABZ en su forma activa es la edad del animal desparasitado. Mc Kellar y col. (1995) en un estudio sobre la farmacocinética de los metabolitos del ABZ, por medio de la aplicación de ABZ, ABSO y NTB en ovinos de uno y ocho meses de edad, encontraron una significativa diferencia en la concentración plasmática de ABSO y albendazol sulfona (ABSO₂) en los corderos más jóvenes después de la administración del ABSO que en la del NTB, así también fue más alta la concentración plasmática del ABSO y ABSO₂ después de la aplicación del ABSO que en la del ABZ pero en los animales de ocho meses de edad. La edad no afecta la disposición de metabolitos subsiguientes al ABZ o ABSO.

pero la concentración plasmática del metabolito ABSO subsiguiente al NTB fue significativamente más bajo en corderos de un mes que en los de ocho meses de edad, lo cual sugiere que la conversión metabólica de NTB a ABZ y/o ABSO es reducida en los animales jóvenes y es atribuible a la menor capacidad y función del rumen. También encontraron que la biodisponibilidad de ABZ o ABSO no se altera significativamente en poco tiempo, pero si la del NTB, lo cual se atribuye al diferente metabolismo ruminal en los ovinos de un mes en comparación con los de ocho meses de edad.

También se menciona que la presencia de algunos parásitos en el hospedador pueden modificar el efecto de las drogas antihelmínticas, principalmente la cinética del producto y la absorción a nivel gastrointestinal. El hígado es el mejor órgano para el metabolismo de productos químicos en el organismo por lo que la presencia de *Fasciola hepatica* puede disminuir la metabolización de la droga. Así también la presencia de parásitos gastrointestinales modifican la absorción de antiparasitarios suministrados oralmente, debido a que ocasionan una baja en la motilidad y absorción intestinal. Puede también disminuir la solubilidad del fármaco debido al incremento en el PH abomasal que es ocasionado por los mismos parásitos (Mc Kellar y col. 1991)

Por otra parte, Pandey y col. (1994) mencionan que la resistencia de nemátodos gastrointestinales a los antihelmínticos de amplio espectro es reconocida como un problema en muchas partes del mundo, por lo que se requiere de frecuentes tratamientos con productos distintos. Como es sabido la poca biodisponibilidad de un antiparasitario se refleja como una baja eficacia del mismo, ocasionando que los parásitos sobrevivientes dentro del hospedador logren una resistencia al producto usado.

Pandey y col. (1994) realizaron un estudio de la resistencia de *H. contortus* a algunos antihelmínticos (albendazol, oxfendazol, febendazol, levamisol, closantel, ivermectina y

febantel) en ovinos, encontrando un alto nivel de resistencia a el grupo de los benzimidazoles, mientras que para el closantel, levamisol y febantel no hubo resistencia alguna. Una opción para lograr un mejor efecto antihelmíntico es el emplearlo por otra vía para obtener mayores y mejores concentraciones plasmáticas y así aumentar la eficacia y el efecto antihelmíntico en el animal tratado, especialmente cuando se trata del ABSO, que es el metabolito del albendazol que tiene actividad antiparasitaria (Mc Kellar y col. 1995).

Anderson y col. (1991) mencionan que usando mezclas de compuestos con diferente modo de acción pueden demorar el desarrollo de resistencia en los parásitos por periodos largos.

Rodríguez y col. (1995) desarrollaron una formulación inyectable de albendazol y evaluaron la eficacia contra el metacestodo *Echinococcus multilocularis*, obteniendo un buen porcentaje de eficacia y prácticamente una nula toxicidad en ratones.

Es importante obtener una nueva vía de administración por medio de la cual se pueda lograr un porcentaje más alto, en la biodisponibilidad del medicamento que se está aplicando. El albendazol en su presentación oral, posee una baja disponibilidad resultado de su insolubilidad, (Rodríguez *et al.*, 1995).

OBJETIVOS

1.- Evaluar la eficacia del sulfóxido de albendazol inyectable a dosis de 5 y 7.5 mg/kg de peso vivo sobre la eliminación de huevos de nemátodos gastroentéricos en las heces de ovinos infestados artificialmente con *Haemonchus contortus*.

2.- Observar la eficacia del sulfóxido de albendazol inyectable contra *Haemonchus contortus* en estudios posmortem del abomaso de ovinos infestados artificialmente.

MATERIAL Y MÉTODOS

LOCALIZACIÓN:

El presente trabajo se realizó en el Módulo de Ovinos y el Laboratorio de Parasitología de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán de la Universidad Nacional Autónoma de México, ubicada en el km. 2.5 de la carretera Cuautitlán - Teoloyucan y el rastro de San Lorenzo en Cuautitlán Izcalli, Estado de México.

La FES Cuautitlán, se encuentra localizada entre las coordenadas 19° 40' de latitud norte y 99° 110' de longitud oeste y presenta una altitud aproximada de 2,240 msnm (INEGI, 1987).

ANIMALES

Se emplearon 21 corderos machos resultado de la cruce entre hembras raza Pelibuey y Suffolk con sementales Columbia. Tenían entre 4 y 6 meses de edad con un peso promedio de 28.7 kg y se mantuvieron en corrales por grupos de 7 animales cada uno, los cuales tenían piso de cemento, malla borreguera y techos de lámina galvanizada. Cada corral contaba con bebedero y comedero para el total de animales.

La alimentación consistió en un alimento balanceado comercial (14 % de proteína) y paja de avena como fuente de fibra.

DISEÑO EXPERIMENTAL

Se seleccionaron 21 corderos negativos a verminosis gastroentérica a los cuales se inocularon 3.000 larvas de *Haemonchus contortus* por animal. Se hicieron muestreos de heces cada 5 días

hasta que se presentó la eliminación y estabilización de los conteos de huevos por gramo de heces (hgh) del nemátodo.

Se formaron tres grupos de siete animales cada uno, en base a los conteos de hgh que fueron asignados a los siguientes tratamientos:

Grupo	n	Conteo de H. contortus (hgh)	Mediana de H. contortus (hgh)
I	7	+	0
II	7	+	5
III	7	+	7.5

Según los lineamientos de la Asociación Mundial para el Avance de la Parasitología Veterinaria (Powers y col., 1982), a los cinco días postratamiento todos los animales fueron sacrificados para la cuantificación de las formas adultas de *H. contortus* para obtener el promedio de la carga parasitaria para cada uno de los grupos.

INÓCULO

Los huevos de *H. contortus* provenientes de un ovino donador, fueron incubados a temperatura ambiental durante una semana en el laboratorio de Parasitología de la FES Cuautitlán y se cosecharon las larvas tres (L-3) en un aparato de Baermann, las L-3 obtenidas se cuantificaron por dilución y se prepararon inóculos individuales con 3.000 L-3 cada uno.

La administración de las L-3 se efectuó por medio de una sonda esofágica para que fueran depositadas directamente en la luz ruminal.

APLICACION DEL ALBENDAZOL

Se empleó una fórmula experimental de sulfóxido de albendazol en microcristales cubiertos de lecitina elaborado en el laboratorio de Pharma-Logic Inc. de Miami, Florida y proporcionada por el laboratorio LAPISA, la cual poseía una concentración de albendazol al 15% p/v.

Para la administración exacta de la dosis del principio activo, los borregos fueron pesados en forma individual empleando un dinamómetro con una capacidad máxima de 50 kg. El fármaco fue aplicado por vía intramuscular siempre en la masa muscular (entre los músculos semimembranoso y semitendinoso) de la pierna derecha de cada animal.

EXAMENES COPROPARASITOSCÓPICOS

A todos los animales se les efectuaron muestreos periódicos de materia fecal directamente del recto, antes del experimento y a los cinco días posteriores a la inoculación de *H. contortus* hasta el sacrificio. Las muestras fueron enviadas al Laboratorio de Parasitología para su procesamiento por la técnica de Mc Master para conocer el número de hgh que estaban eliminando.

CONTEO POSMORTEM DE FORMAS ADULTAS DE Haemonchus contortus

Cinco días posteriores al tratamiento, todos los animales fueron sacrificados en el rastro Tipo Inspección Federal de San Lorenzo en Cuautitlán Izcalli, Estado de México. Se obtuvieron los abomasos y se enviaron al Laboratorio de Parasitología para la identificación y conteo de adultos del nemátodo.

ANALISIS DE RESULTADOS

La media geométrica de la cantidad de hgh en materia fecal y adultos de *H. contortus* en abomaso fue calculado de la siguiente manera (Taylor y Kenny, 1993) :

Media geométrica = antilogaritmo (promedio de (log₁₀ hgh + 1)) - 1

Para el porcentaje de eficacia del ABSO se empleo la siguiente formula (Powers y col., 1982)

$$\%E = \frac{x - y}{x} \times 100$$

Donde:

%E= Porcentaje de eficacia

x= Media geométrica del grupo testigo (I)

y= Media geométrica de los grupos tratados (II ó III)

RESULTADOS Y DISCUSION

Una de las interrogantes más frecuente de los ganaderos y técnicos que los asesoran, es la elección del producto con el que deben aplicar los tratamientos antiparasitarios para lograr un máximo efecto económico con una disminución en el número de aplicaciones.

Desde luego, ese objetivo se logra al emplear productos parasiticidas de amplio espectro y alto poder residual, por lo que se decide conocer la eficacia del sulfóxido de albendazol inyectado contra *Haemonchus contortus* el cual fue evaluado en base a la eliminación de huevos y conteo de parásitos adultos en ovinos con infestación artificial

Durante el estudio, la excreción de huevos de *Haemonchus contortus* inicio de manera constante hasta el día 23 posterior a la infestación. Por lo que al inicio del trabajo todos los animales mostraron una eliminación promedio de hgh similar con 3,235.7, 4421.4 y 4178.6 hgh para los grupos I, II Y III respectivamente (cuadro 1). A los cinco días postratamiento las reducciones fueron de 59.9 % para las dosis de 5 mg y de 38.9% para la de 7.5 mg de ABSO, obteniéndose una eficacia de 63.7% para el grupo II y 49.3%, para el grupo III (cuadro 2).

En cuanto a la carga parasitaria en los animales, evaluada en el estudio posmortem, mostró una menor cantidad promedio de fases adultas de *H. contortus* (908.6 y 705.7) en los dos grupos que recibieron el ABSO, (cuadro 3) siendo esa reducción mayor (47.2%) en los que se dosificaron con 7.5 mg/kg pv. La máxima eficacia antihelmíntica (59.3%) se obtuvo cuando se empleó la dosis mayor del ABSO, existiendo una diferencia de 3 puntos porcentuales en relación a la eficacia (56.3%) obtenida en la dosis de 5.0 mg/kg pv (cuadro 4). Como se puede apreciar existió un efecto ligero (5 mg/kg pv) o moderado (7.5 mg/kg pv) por la administración del albendazol inyectable contra la infestación artificial por *H. contortus* en ovinos, que contradice lo

reportado en la literatura para este benzimidazol donde alcanza una eficacia del 100% cuando se aplica por vía oral Theodorides y col. (1976) y Onar. (1990). Parte de ese efecto pudo ser consecuencia de la baja solubilidad del fármaco en el sitio de aplicación (músculos de la pierna), ya que a la necropsia se pudo comprobar que se presentó un acúmulo del medicamento en ese lugar. Otro factor que pudo contribuir a esa baja eficacia fue el tiempo de evaluación postratamiento (5 días), que es el recomendado por las instancias internacionales para la evaluación de productos contra nematodos adultos Powers y col. (1982)

Una evidencia más objetiva de la actividad del tratamiento se lograra una dosis mayor u otra vía de administración y, desde luego, un estudio de la biodisponibilidad del ABSO inyectable Rodríguez y col. (1995).

Dueñas (1997) evaluó los posibles efectos adversos por la aplicación intramuscular de albendazol inyectable en ovinos, y menciona que el comportamiento post aplicación se asocio con el producido por cualquier inyección por vía intramuscular. Respecto a las constantes fisiológicas no se afectaron en los animales tras la aplicación del antiparasitario que desencadenara alguna alteración. En cuanto a los cambios presentes en el sitio de aplicación no son atribuibles al medicamento, así también las alteraciones perceptibles a través de las pruebas elaboradas para el funcionamiento renal y hepático, debido a que algunos de los animales presentaron problemas de músculo blanco.

Datos no publicados de pruebas de campo empleando el mismo albendazol inyectable en ovinos con infestación natural, donde se realizaron evaluaciones coproparasitoscópicas varios días posteriores al tratamiento, muestran una drástica disminución en la cantidad de hgh eliminados hacia los 7 y 14 días después de aplicado el medicamento, que son los periodos en que se deberían efectuar las evaluaciones posmortem en los animales.

Cuadro 1. Efecto de la aplicación del sulfóxido de albendazol inyectable sobre el conteo de huevos por gramo de heces en ovinos infestados experimentalmente con 3000 larvas de *Haemonchus contortus*.

GRUPO	DOSIS mg/kg	n	Días posttratamiento	
			0	5
I	0.0	7	3,235.7	2,635.7
II	5.0	7	4,421.4	2,650.0
III	7.5	7	4,178.6	1,628.6

Cuadro 2. Eficacia del sulfóxido de albendazol inyectable en ovinos infestados experimentalmente con 3000 larvas de *Haemonchus contortus*.

- Conteo de huevos por gramo de heces -

GRUPO	DOSIS mg/kg	n	% Eficacia
I	0.0	7	0.0
II	5.0	7	63.7
III	7.5	7	49.3

Cuadro 3 Acción antiparasitaria del sulfóxido de albendazol inyectable en ovinos infestados experimentalmente con 3000 larvas de *Haemonchus contortus*

- conteo de parásitos adultos -

GRUPO	DOSIS mg/kg	n	PROMEDIO (NUMERO)	D.E.
I	0.0	7	1,494.3	723.7
II	5.0	7	908.6	541.9
III	7.5	7	705.7	402.7

D.E= Desviación estándar

**Cuadro 4. porcentaje de eficacia del sulfóxido de albendazol
inyectable en ovinos infestados artificialmente con
3000 larvas de *Haemonchus contortus***

- conteo de parásitos adultos -

GRUPO	DOSIS mg/kg	n	% Eficacia
I	0.0	7	0
II	5.0	7	56.3
III	7.5	7	59.3

CONCLUSIONES

El sulfóxido de albendazol inyectable en ovinos infestados con larvas de *Haemonchus contortus* mostró una mayor eficacia contra parásitos adultos (56.3% y 59.3%) que en la eliminación de huevos por gramo de heces (63.7% y 49.3%) para los grupos que se les suministro 5 mg y 7.5 mg, respectivamente lo cual indica una clara evidencia de que el albendazol tiene una mejor eficacia contra parásitos adultos.

La actividad antiparasitaria del albendazol inyectable en ovinos con infestación inducida de *Haemonchus contortus* fue moderada cuando se evaluó la carga parasitaria a los cinco días postratamiento, lo cual se le atribuyo a la baja solubilidad del fármaco en el sitio de aplicación y al poco tiempo de evaluación. Una evidencia más objetiva de la actividad del tratamiento se logrará empleando un número más grande de animales, una dosis mayor, incrementar el periodo de evaluación u otra vía de administración y, desde luego, un estudio de la biodisponibilidad del albendazol inyectable.

BIBLIOGRAFÍA

- Abbott, E.M., Parkins, J.J., Halmes, P.H.** 1986. The effect of dietary protein on the pathogenesis of acute ovine haemonchosis. *Vet. Parasitology* 275-289.
- Alba, H. F.** 1983. Evaluación del conteo de huevos de nemátodos gastroentéricos después del parto en borregas criollas. Tesis de licenciatura. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, UNAM.
- Anderson, N., Martin, P.J., Jarrett, R.G.** 1991. The efficacy of albendazole sulfoxide and levamisole against sheep nematodes resistant to benzimidazole and levamisole. *Aust. Vet. J* 68 127-132
- Angus, M.D.** 1983. Helminthología veterinaria. Editorial el Manual Moderno. 2ª edición. México, D.F.
- Blood, D.C., Radostits, O.M., Henderson, J.A., Arandel, J.H. y Gay, C.C.** 1988. Medicina Veterinaria D.C. Editorial Interamericana Mc Graw-Hill. 6ª Edición. México, D.F.
- Booth, N.H., Mc Donald, L.E.** 1991. Veterinary pharmacology and therapeutics. Editorial Iowa State University Press/Ames. 6th Edition. USA.
- Borchert, A.** 1975. Parasitología veterinaria. Editorial Acriba. Zaragoza, España.
- Cuéllar, O.J.A.** 1986. Parasitosis del aparato digestivo. En: Principales enfermedades de los ovinos y caprinos. Edit. Por: Pijoan, A.P. y Tórtora P.J. México.
- Diez, B.P., Morrondo, P., Carrillo, E. B., López, C., Feijóo, A.** 1995. Evaluación de la aplicación del albendazol contra nemátodos pulmonares en ovinos en el noroeste de España. *Vet. Méx.* 26 (2) 117-121
- Dueñas, S. M.C.** 1997. Evaluación de los posibles efectos adversos por la aplicación intramuscular de albendazol inyectable en ovinos. Tesis de licenciatura. Facultad de Estudios profesionales Cuautitlán, UNAM.
- Einsminger, M.E.** 1973. Producción ovina. Editorial El Ateneo. Argentina.
- Goth, C.W., Brather, D., Johnson, A.** 1993. Farmacología médica. Editorial Mosby. 13ª Edición. España.
- Haresign, W.** 1989. Producción ovina. Editorial AGT Editor. México, D.F.
- Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática.** 1987. Síntesis geográfica del estado de México.
- Jensen, R., Swift, B.L.** 1988. Diseases of sheep. Editorial Lea Febiger. 3ª Edición. Philadelphia.

- Katzung, A., Bertram, G.** 1993. Farmacología básica. 4a. ed. Edit. Manual Moderno. México.
- Lapage, G.** 1981. Parasitología veterinaria. Editorial Continental. México, D.F.
- Martín, W.B.** 1988. Enfermedades de la oveja. Editorial Acribia. Zaragoza, España.
- Martínez, J.I., Jaramillo, M.G.** 1987. Estudio bibliográfico de la actividad antihelmíntica de los benzimidazoles más frecuentemente empleados contra la parasitosis gastrointestinal en rumiantes. Tesis de licenciatura. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán. UNAM.
- Martínez A.F.** 1980. Evaluación de la actividad del albendazol contra *Thysanosoma actinioides* en ovinos. Tesis de licenciatura Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán. UNAM.
- Mc Keller, Q.A., Coop, R.L., Jackson, F.** 1995. The pharmacokinetics of albendazole metabolites following administration of albendazole, albendazole sulfoxide and netobimin to one-month - old sheep. Int. J. Parasitol. 25 : 1207-1212.
- Merk & Co., Inc.** 1988. El manual Merck de veterinaria. De Centrum. Madrid, España.: 1802-1809
- Norman, D.L.** 1978. Tratado de parasitología veterinaria. Editorial Acribia. Zaragoza, España.
- Onar, E.** 1990. Efficacy of thiophonato and albendazole agains natural infections of *Dicrocoelium dentriticum*, *Fasciola hepatica* and gastrointestinal nematodes and cestodes in sheep. Vet. Parasitol. 35 : 139-145.
- Pandey, V.S., Sivaraj, S.** 1994. Anthelmintic resistance in *Haemonchus contortus* from sheep in Malaysia. Vet. Parasitol. 53 : 67-94.
- Powers, K.G., Wood, I.B., Eckert, J., Gibson, T., Smith, H.J.** 1982. World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology (WAAP) guidelines for evaluating the efficacy of anthelmintics (bovine and ovine). Vet. Parasitol. 10: 265-284.
- Quiroz, R.H.** 1986. Parasitología y enfermedades parasitarias de los animales domésticos. Editorial Limusa. México, D.F.
- Rodríguez, J.M., Borries, C., Emery, Y., Fessi, H., Devissaguet, P.T., 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.
- Sikes, A.R., Coop, R.L.** 1982. Efectos del parasitismo sobre el metabolismo del huésped. En : Manejo y enfermedades de las ovejas. Edit. por Cunningham, M.J.M., Stamp, J.T. y Martin, B.W. Editorial Acribia. Zaragoza, España.

Smith, C.M., Reynard, A.M. 1993. Farmacología. Editorial Médica Panamericana S.A. Buenos Aires. Argentina.

Sumano, L.H., Ocampo, C.L. 1988. Farmacología veterinaria. Editorial Mc Graw-Hill. México, D.F.

Taylor, M. A., Hunt, K. R. 1993. Comparative efficacies of various anthelmintics against benzimidazole resistant strains of sheep nematodes. 132 : 134 - 135.

Theodorides, V.J., Nawalinski, T., Chang, J. 1976. Efficacy of albendazole against *Haemonchus contortus*, *Nematodirus*, *Dyctiocaulus* and *Moniezia* of sheep.

Vázquez, V.P. 1996. Hemoncosis; un costo adicional para el ganadero. Virbac México. 3(13): 2-3.