

33
rej



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN

"EVALUACION DE LA EFICACIA DEL ALBENDAZOL ORAL Y EL SULFOXIDO DE ALBENDAZOL CONTRA *Haemonchus contortus* EN OVINOS INFESTADOS ARTIFICIALMENTE".

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
MEDICA VETERINARIA ZOOTECNISTA
P R E S E N T A :
LAURA HERNANDEZ GARCIA

ASESOR: MVZ. JORGE ALFREDO CUELLAR ORDAZ

CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. DE MEX.

1999

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

270120



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS



DEPARTAMENTO DE
EXAMENES PROFESIONALES

DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN
PRESENTE

ATN: Q. Ma. del Carmen García Mijares
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES Cuautitlán

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

"Evaluación de la eficacia del albendazol oral y el sulfóxido de
albendazol contra Haemonchus contortus en ovinos infestados
artificialmente".

que presenta la pasante: Laura Hernández García
con número de cuenta: 8906687-6 para obtener el TITULO 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 RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"

Cuautitlán Izcalli, Edo. de Méx., a 19 de Noviembre de 1998

PRESIDENTE	M. en C. Rita del Castillo Rodríguez	
VOCAL	MVZ. Jorge Alfredo Cuéllar Ordaz	
SECRETARIO	MVZ. Rodolfo Ibarrola Uribe	
PRIMER SUPLENTE	MVZ. Rocío Silva Mendoza	
SEGUNDO SUPLENTE	MVZ. Valentino Villalobos García	

Agradecimientos

A DIOS

Por haberme permitido vivir y culminar el primer escalón de un aprendizaje constante, hay tanto que agradecer, que no acabaría nunca. Gracias por estar siempre conmigo.

A MIS PADRES

No solo es un logro mío, sino también de ustedes, ya que han sabido educar con firmeza, confianza y mucho amor a su pequeño retoño; ustedes han sido parte importante de esta carrera, aunque con altibajos hemos salido adelante, como pagar todo lo que han hecho por mí. Gracias a DIOS tengo estos padres tan maravillosos, que siempre han estado en los momentos más difíciles de mi vida, no terminaría nunca de agradecer y nombrar todas y cada una de las cualidades para conmigo y demás personas. Solo me resta decir que los quiero mucho y que este triunfo también es suyo

MARTHA

Eres la mejor hermana que DIOS me haya podido dar, quizás no se da uno cuenta en seguida, pero más vale tarde que nunca, gracias por todos esos pequeños detalles y los grandes también, tu apoyo; perdona las caminatas, pero al fin y al cabo nos divertimos. Sabes que siempre contarás conmigo. Te quiero mucho. Después de tanto llegaste querer a los animalitos tanto como yo. Gracias.

Todos aquellos que han contribuido a que sea posible este sueño, lo que han muerto en batalla y los que aun viven, gracias por tanto amor, sin ustedes no hubiera llegado a lograrlo.

Y los protagonistas son: Maya, musa, melón, golis, casito, casquito, zorris, muse, yolo, gina, boris, clodmiro.

Un agradecimiento especial a Concho por ser el pionero en las manos de una futura veterinaria: YO

Como dejar de incluir a mis inocentes víctimas de esta tesis, el pequeño rebaño al que vi crecer y sin más, se fue al rastro, gracias por su sacrificio en favor del conocimiento en especial al 30-30 por su gran afecto.

A los amigos que ya saben quienes son pero no menciono, ya que no quisiera omitir a nadie, ya que todas fueron parte importante a lo largo de la carrera, gracias por los momentos que nunca olvidare, esperando que nuestra amistad no termine nunca.

Al Servicio Social en el Instituto de Higiene en la Sección de Veterinaria, gracias por la gran amistad de los médicos, su confianza y enseñanzas, nunca olvidare los bellos momentos, los juegos y todas las cosas compartidas, Alejandro, Carlos y Lety, claro no puedo olvidar a Demo y a todos los caballitos en especial al Satelite y Shergar mi caballito de felpa. .

Al MCZ Rene Guzman y a la Clínica para Animales parte importante en mi formación. El conocimiento trasmitado fue excepcional así como el instructor. Así como también agradezco a la MVZ Alejandra Ayanegui, por su paciencia para conmigo y sus enseñanzas y no podría olvidar todo el cariño incondicional de Dimi, Cristina y Gabriela.

A mi asesor el MVZ Alfredo Cuéllar, por su disponibilidad y paciencia sobre todo para la elaboración de este trabajo; así como a los miembros del jurado : M en C. Rita del Castillo, MVZ. Rodolfo Ibarrola, MVZ. Rocío Silva y al MVZ. Valentino Villalobos

Silvia tu ya sabes lo que pienso de ti (que estas loca) no es cierto, eres la mejor amiga, compartimos y tenemos muchas cosas en común, gracias por estar conmigo a lo largo de 7 años, que esperemos aumenten.

Claudia la separación temporal, no es el olvido para nuestra amistad, quizás solo un receso, pero no importa si eso implica tu felicidad, ya sabes a quien me refiero, pero sabes que siempre ocupas un lugar en mi corazón.

Noemí que decirte, si tu sabes cuanto te aprecio y que nunca olvidare los momentos que pasamos juntas.

Rosalía mi admiración y respeto te mereces, por que me has puesto el mejor ejemplo de superación y lucha que alguien pudiera dar, por eso se que triunfarás, gracias por tu amistad .

A todos los que hicieron posible la culminación de este trabajo, mil gracias.

Y claro que hay un reconocimiento para mí, ya que de no ser por mí esfuerzo no se hubiera terminado esta pequeña recopilación de conocimientos. Más vale tarde que nunca.

INDICE

Resumen.....	1
I. Introducción.....	2
II. Objetivos.....	28
III. Material y métodos.....	29
IV. Resultados y discusión.....	33
V. Conclusiones.....	38
VI. Bibliografía.....	39

RESUMEN

El objetivo del presente trabajo fue evaluar la eficacia antiparasitaria de el albendazol oral (ABZ) y el sulfóxido de albendazol (ABSO) inyectable en ovinos. Se emplearon 18 animales machos de 3 a 4 meses de edad con peso corporal promedio de 14 kg, se inocularon 4,000 larvas infestantes de *Haemonchus contortus* a cada animal. Cuando se eliminaron huevos del nemátodo en las heces, se formaron tres grupos de 6 animales cada uno al azar, y recibieron 7.5 mg/kg de ABZ oral (Grupo I), 7.5 mg/kg (Grupo II) de ABSO en microcristales cubiertos de lecitina por vía intramuscular y el Grupo III no recibió ningún tratamiento. A los 30 días postratamiento se sacrificaron a los animales, obteniendo el abomaso para la identificación y conteo de nemátodos adultos. Se observó una disminución en la cantidad de fases adultas de *H. contortus* en los dos grupos de ABZ y ABSO. La mejor eficacia antihelmíntica fue del 100% en los animales que recibieron 7.5 mg/kg de ABSO (Grupo II) y del 87.3% en los animales que recibieron 7.5 mg/kg de ABZ (Grupo I). La actividad antiparasitaria del ABSO fue mayor con respecto al ABZ oral en ovinos con infestación inducida de *H. contortus* en cuanto a la presencia de parásitos adultos.

En la ganancia de peso solo se observaron ligeras diferencias aritméticas, sin embargo, no fueron estadísticamente significativas.

Se recomienda el uso del ABSO para el control de las parasitosis de los rumiantes en general, dado que su efecto se detecta en un plazo más corto y disminuyen las probabilidades de desarrollar la resistencia antiparasitaria.

I. INTRODUCCION

Uno de los mayores problemas a los que se enfrenta la explotación pecuaria es el de las enfermedades, provocando anualmente cuantiosas pérdidas económicas; no solo por el número de animales muertos, sino porque los que enferman disminuyen su rendimiento productivo, incrementando los costos de producción por el tratamiento, así como de la mano de obra, ocasionando una escasez de productos para consumo directo y de subproductos para la industria (Ocádiz, 1995).

El parasitismo gastrointestinal tiene un efecto bastante marcado sobre el metabolismo y comportamiento productivo de los ovinos, de lo que se ha reconocido hasta ahora (Haserling, 1989), siendo uno de los obstáculos más graves y frecuentes a los que se enfrenta la ganadería nacional, siendo imposible formular un cálculo exacto de su importancia económica (Martínez, 1980).

Dentro de enfermedades parasitarias, la gastroenteritis parasitaria, se considera la enfermedad económicamente más grave del ganado ovino; las pérdidas causadas por infestaciones subclínicas en ovejas sanas son de consideración, pues una ligera infestación llega a causar una disminución en la ganancia del peso de un 25% que el obtenido por una oveja sana libre de parásitos (Cuéllar, 1986; Fraser y Stamp, 1989; Ocádiz, 1995).

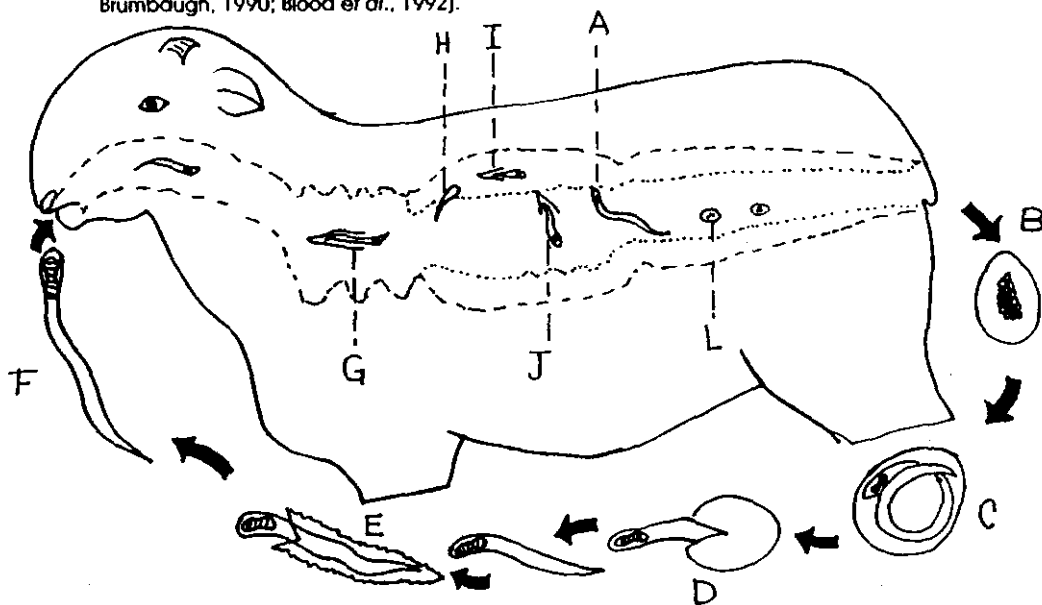
Las especies que se presentan con más frecuencia son (Daykin, 1965; Ducar, 1982; Cuéllar, 1986):

Localización	Nombre del parásito
Abomaso	<i>Ostertagia</i>
	<i>Ostertagia</i>
	<i>Teladorsagia</i>
	<i>Trichostrongylus</i>
	<i>Haemonchus</i>

Localización	Parásito
Intestino delgado	<i>Nematodirus</i> <i>Trichostrongylus</i> <i>Cooperia</i> <i>Bunostomum</i> <i>Strongyloides</i>
Ciego	<i>Trichuris</i> <i>Skjabinema</i>
Colon	<i>Oesophagostomum</i> <i>Chabertia</i>

Todos los nemátodos gastroentéricos poseen un ciclo biológico directo y llevan a cabo una fase no parásita en el suelo, con la formación de larva tres (L3), que es la infestante (Dunn, 1983; Cuéllar, 1986).

Ciclo biológico de *Haemonchus contortus* (Olsen, 1977; Cuéllar, 1986; Uhlinger y Brumbaugh, 1990; Blood *et al.*, 1992).



- A. Parásito adulto fijado a la mucosa del abomaso
- B. Eliminación de huevos en heces
- C. Desarrollo de la larva uno (L1) dentro del huevo
- D. La larva uno sale del huevo
- E. Formación de la larva dos(L2)
- F. Formación de la larva tres(L3)
- G. La larva tres en rumen pierde la cutícula remanente de la larva dos
- H. La larva tres se introduce a la mucosa abomasal
- I. En la mucosa abomasal se forma la larva 4
- J. Formación de la larva 5 en la luz intestinal
- K. Alcanzar la madurez sexual en el abomaso
- L. Ovoposición y eliminación de huevos en heces

EPIDEMIOLOGIA

Existe un elevado interés por la epidemiología de las enfermedades parasitarias, incrementándose las investigaciones y encaminando los mecanismos de control y tratamientos preventivos contra estos parásitos (Ducar, 1982; Dunn, 1983; Blood *et al.*, 1992).

La epidemiología de los diferentes parásitos es homogénea como para considerar estas infecciones como un solo padecimiento (Dunn, 1983).

El microclima y macroclima del medio, las características de las zonas húmedas, el volumen y las alturas de los pastos, hábitos de pastoreo, estado inmunológico y nutricional del hospedador, el número de huevos y larvas infestantes en el ambiente, forman una intrincada red de variables que interactúan y dificultan la comprensión de la dinámica epidemiológica, por lo que la variación en la presentación de los nemátodos gastrointestinales, es muy grande (Fraser y Stamp, 1989; Blood *et al.*, 1992).

Una de las características de los miembros de la familia Trichostrongylidae es que su crecimiento y su supervivencia dependen del clima (Dunn, 1983).

Un aumento en la productividad de los pastos, el riego y las mejoras en la fertilización hacen posible mantener una mayor cantidad de ganado, ocasionando una mayor contaminación fecal de los pastos, que adquieren mayor altura y espesor proporcionando protección a la luz solar y a la desecación de los huevos y larvas, lo que facilita una mayor diseminación de los mismos. A veces el ganado puede estar obligado a pastar en lugares contaminados que normalmente evitarían. Los pastos no pueden permanecer inactivos hasta la desaparición de las larvas y, si los ovinos regresan a las pocas semanas a estos pastos anteriormente desocupados, este regreso coincidirá con la máxima actividad larvaria y por consiguiente con una reinfestación (Blood *et al.*, 1992).

La nematodiasis gastroentérica es más frecuente durante la época de lluvias ya que se van a dar las condiciones adecuadas para la formación de larvas infestantes, además de que hay mayor cantidad de forraje contaminado que consumirán los animales, simultáneamente el sobrepastoreo aumenta las probabilidades de infestación (Cuéllar, 1986; Quiroz, 1986; Fraser y Stamp, 1989).

En resumen esta parasitosis es común en las explotaciones de tipo extensivo, y principalmente cuando hay pastoreo en praderas o pastizales contaminados con larvas infestantes, que encuentran en el lugar un microambiente favorable, en cuanto a humedad y temperatura, para su desarrollo y supervivencia.

En cuanto al hospedador, la enfermedad es más frecuente en los ovinos que en las cabras. Esta diferencia se basa en los hábitos alimenticios de cada 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 larvas infestantes (Cuéllar, 1986; Merck, 1991).

Los animales desnutridos y los jóvenes son los más susceptibles a los efectos de los parásitos (Cuéllar, 1986; Fraser y Stamp, 1989; Ross, 1989; Ullinger y Brumbaugh, 1990; Watt, 1990; Blood *et al.*, 1992). Sin embargo, una nutrición equilibrada tampoco ofrece una completa protección frente a un elevado número de larvas y helmintos (Blood *et al.*, 1992).

La severidad de la enfermedad variará según el tipo de animal afectado, los ovinos o caprinos nativos o criollos son considerados más resistentes de adquirir la enfermedad en relación a los animales exóticos (Haresing, 1989; Manificio, 1990). 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).

La resistencia del hospedador se asocia a una reacción antígeno-anticuerpo, que puede ser heredado o adquirido por una respuesta a dosis no letales de huevos o larvas y se piensa que la resistencia individual se relacionada con una buena nutrición. La resistencia del hospedador ocasiona una disminución en la reproducción del parásito, con lo que los pastos y medios circundantes no quedan contaminados en forma masiva por huevos o larvas infectivas (Daykin, 1965; Cuéllar, 1986; Fraser y Stamp, 1989; Uhlinger y Brumbaugh, 1990).

Las larvas poseen un geotropismo negativo (Olsen, 1977), un hidrotropismo positivo y un fototropismo a la luz tenue, por lo que cuando hay presencia de rocío en las plantas durante la mañana o al anochecer, aumentarán las probabilidades de infestación, ya que van a existir grandes cantidades de larvas en la punta de los pastos (Cuéllar, 1986).

La hipobiosis o inhibición del crecimiento larvario, es el mecanismo de supervivencia que utilizan las especies parásitas que son susceptibles a los cambios climáticos extremos y se resguardan durante el periodo desfavorable dentro de la submucosa abomasal o intestinal del hospedador. No solo el clima propicia este fenómeno, también lo provoca una gran cantidad de parásitos presentes en el estómago y la inmunidad del hospedador (Dunn, 1983; Cuéllar, 1986). Al finalizar este periodo maduran y continúan su ciclo de vida, depositando huevos, que contaminarán los pastos (Ducar, 1982; Dunn, 1983; Ross, 1989; Manifacio, 1990; Uhlinger y Brumbaugh, 1990; Blood *et al.*, 1992).

Las borregas contribuyen a la infección de los pastos durante el último tercio de gestación y en la lactancia. Poco antes del parto aumenta la cantidad de huevos que la hembra expulsa con las heces. La época de los partos en la mayoría de las regiones de México se presentan en el invierno, el incremento de huevos en las heces se asocia a una relajación temporal de la inmunidad *peri-partum* causada por la aparición de la hormona lactogénica prolactina, que al destetar al cordero disminuye la circulación de la prolactina y la recuperación

de la inmunidad (Coop, 1982; Ducar, 1982; Dunn, 1983; Uhlinger y Brumbaugh, 1990).

Haemonchus es un caso extremo de comportamiento de hipobiosis. En algunas áreas templadas y frías, todas las fases preparasíticas que se encuentran en los pastos mueren durante el invierno, y la continuidad de la infección depende por completo de las larvas que se encuentren en estado de hipobiosis en la mucosa del abomaso (Dunn, 1983).

PATOGENIA

Los parásitos muestran diferentes niveles de virulencia y afinidad en los animales. La especie del parásito influirá en las consecuencias metabólicas de cualquier infestación mediante, el ciclo vital y las lesiones que provoca la especie particular del parásito, el órgano afectado en el hospedador y los efectos sistémicos generales. Los vermes más peligrosos son los que habitan en el abomaso, intestino delgado, ciego y colón, aquí se encuentran los que ingieren sangre y los que se alimentan de exudados tisulares, que llegan a provocar hemorragias en el tracto digestivo; siendo los tricostrongilídeos los más representativos de la nematodiasis gastroentérica, una de las enfermedades más importantes de los ovinos (Daykin, 1965; Cooper y Thomas, 1978; Dunn, 1983; Cuéllar, 1986; Fraser y Stamp, 1989).

Existe una reducción importante en la eficacia en la que los animales aprovechan los nutrientes siendo esto característico del parasitismo de abomaso, intestino e hígado y sus consecuencias sobre el crecimiento del esqueleto, músculos y deposición de la grasa (Ducar, 1982) y en realidad puede confundirse con alguna deficiencia nutricional (Haresing, 1989).

Los daños que causan los parásitos son graves y de diferente naturaleza (Coop, 1982; Dunn, 1983; Fraser y Stamp, 1989; Ocadiz, 1995):

- Acción mecánica. Estos nemátodos por sus propios movimientos ejercen una acción irritativa en la superficie de la mucosa, sobre todo cuando son numerosos. Los trichostrongilidios producen hemorragias en la mucosa en sus sitios de fijación.
- Acción expoliatriz. Esta acción se debe a los parásitos se alimentan del quimo *Trichostrongylus* (alimento digerido en el tracto digestivo) y de esta manera sustraen nutrientes necesarios para el animal. *Cooperia* y *Haemonchus* son hematófagos.
- Acción tóxica es originada por la producción de sustancias anticoagulantes y hemolíticas por la secreción de toxinas neurotrópicas que desequilibran la regulación neurohormonal de la hematopoyesis y ocasionan una anemia aplásica, o sea la deficiencia de glóbulos rojos.
- Efectos que trastornan el metabolismo. Producen enteritis diarreaica que disminuyen la superficie de absorción de nutrientes; *Haemonchus* provoca constipación.

Así por ejemplo, *Haemonchus contortus* clava su espícula bucal en la mucosa del abomaso provocando pérdida de sangre y ocasionando anemia. Esto puede asociarse a una rápida pérdida de sangre en infestaciones agudas o persistentes, con agotamiento de los depósitos de hierro o reducción en la eritropoyesis asociada con pérdida de proteína y deficiente absorción de calcio y fósforo (Ducar, 1982; Dunn, 1983; Uhlinger y Brumbaugh, 1990; Blood *et al.*, 1992).

SIGNOS CLÍNICOS Y LESIONES

La tasa de ingestión de larvas es trascendental para determinar la influencia de la infestación sobre el metabolismo del hospedador. Una ingestión rápida de varios miles de larvas puede provocar la muerte súbita sin cambios aparentes sobre el individuo. En cambio cuando la ingestión de larvas se lleva a cabo gradualmente llega permitir que el hospedador se adapte a la infestación mediante el desarrollo de resistencia debido a un ajuste metabólico con ausencia de signos, causando un cuadro subclínico (Ducar, 1982; Cuéllar, 1986;

Fraser y Stamp, 1989), este tipo de presentación es importante ya que pasa inadvertida para el productor o responsable de sanidad del rebaño, trayendo como consecuencia grandes pérdidas económicas a largo plazo, dada la ineficiencia económica y biológica de los animales afectados (Fraser y Stamp, 1989).

La forma clínica de la enfermedad, como ya se mencionó, afecta básicamente a animales jóvenes en desarrollo. Generalmente el cuadro clínico incluye baja considerable de peso y retardo en el crecimiento. Hay emaciación, las mucosas pálidas, edema submaxilar. Los animales están débiles, dejan de comer y se retrasan al momento de pastorear. En muchos casos el animal muere como consecuencia de los severos trastornos digestivos y metabólicos que causan los parásitos. Los animales recuperados quedan subdesarrollados (Goodwin, 1975; Griffiths, 1978; Dunn, 1983; Cuéllar, 1986; Fraser y Stamp, 1989; Ross, 1989; Watt, 1990).

DIAGNOSTICO

Se obtienen muestras de heces directamente del recto del animal, procediendo a realizar exámenes coproparasitológico y necropsias para calcular la magnitud de la infestación parasitaria (Cuéllar, 1986; Uhlinger y Brumbaugh, 1990; Ocadiz, 1995).

TRATAMIENTO DEL PARASITISMO GASTROINTESTINAL

El control eficaz de parásitos no puede lograrse solamente con fármacos, sin embargo, los agentes antihelmínticos desempeñan un papel importante; estos deben usarse para reducir la contaminación y para lograrlo, deben emplearse en momentos críticos para la supervivencia de las etapas de vida libre del parásito. Inicialmente los tratamientos no se basaban en el conocimiento de la epidemiología de la enfermedad y su aplicación tenía un interés curativo más que preventivo, pasando por alto las pérdidas económicas y la probable

reinfestación. Posteriormente los llamados tratamientos "supresivos" se desarrollaron, e implicaban la administración de repetidas dosis de fármacos a intervalos frecuentes, generalmente correspondientes con el período prepatente del parásito a tratar. Estas desparasitaciones múltiples han tenido siempre un gran interés para los ganaderos, puesto que no han provocado alteraciones en el manejo tradicional, y aparentemente han proporcionado grandes beneficios (Coop, 1982; Fraser y Stamp 1989; Anderson *et al.*, 1991; Merk, 1991).

En estos últimos años se han mejorado la eficacia global del tratamiento mediante la introducción de estrategias epidemiológicas y se han desarrollado para maximizar las producciones, minimizar los costos en la aplicación de productos, y evitar la aparición de resistencia a estos compuestos, basándose en el conocimiento de la epidemiología de los parásitos. Dadas las diferencias de ciclos vitales de los parásitos que afectan al ganado ovino, se han propuesto diferentes patrones de tratamiento. Así se ha recomendado la aplicación de tratamiento "sistemáticos" frente a los nemátodos gastrointestinales y *Moniezia* para reducir las reinfestaciones y los niveles de contaminación de los pastos, mientras que en el caso de los *Protostrongylus*, *Fasciola*, *Dicrocoelium* y *Haemonchus*, ha sido propuesta la aplicación de tratamientos "tácticos" en función de la época del año, por presentarse el riesgo de infestación en momentos críticos (García *et al.*, 1993).

Cuando se tratan animales afectados clínicamente se debe tomar en cuenta lo siguiente: 1) Proporcionar una nutrición adecuada. 2) Tratar a todos los animales del grupo, como medida preventiva y para reducir la contaminación futura del campo de pastoreo y 3) Trasladar a los animales a campos de pastoreo limpios para reducir a un mínimo la reinfestación (Goodwin, 1975; Merck, 1991).

El objetivo del control pueden resumirse como: 1) Impedir la exposición a cargas elevadas en los hospedadores sensibles (la recuperación de una infección con carga elevada siempre es lenta), 2) Reducir los niveles globales de

contaminación del campo, 3) Reducir a un mínimo los efectos de cargas parasitarias y 4) Fomentar el desarrollo de inmunidad o de resistencia (Fraser y Stamp, 1989).

El antihelmíntico ideal debe ser un agente seguro y altamente eficaz contra las etapas inmaduras (incluso larvas hipobióticas), ser metabolizado rápida y completamente; estar disponible en una variedad de fórmulas convenientes a cada necesidad, ser económico, ser compatible con otros compuestos usados comúnmente; ser fácil de administrar a un gran número de animales y no dejar residuos que necesiten periodos prolongados de suspensión (Daykin, 1965; Cooper y Thomas, 1978; Manifacio, 1990).

Actualmente varios fármacos cumplen con la mayoría de estas exigencias. Aun así, existen ciertos factores que restringen la utilidad de los antihelmínticos en la práctica; estos incluyen la eficacia característica del fármaco en sí, su mecanismo de acción, sus propiedades farmacocinéticas, las características relacionadas con el parásito como su ubicación en el cuerpo, si presenta hipobiosis, o si ha adquirido resistencia a los antihelmínticos (Merck, 1991).

MECANISMO DE ACCION DE LOS ANTIHELMINTICOS

Los helmintos parásitos deben mantener un lugar de alimentación apropiada, los nemátodos y tremátodos deben ingerir y mover alimentos activamente a través de su aparato digestivo para mantener un nivel de energía apropiado; esto necesita la coordinación neuromuscular adecuada. La base farmacológica del tratamiento de helmintos por lo general involucra la interferencia con una o más de estas funciones, es decir, trastorno de los procesos de energía e inanición subsiguiente del parásito, o coordinación neuromuscular que conduce a la parálisis del parásito y su posterior expulsión (Merck, 1991).

El grupo de antihelmínticos usados en la práctica veterinaria incluye varias clases de compuestos químicos y muchos tipos inhibidores metabólicos :

- Procesos de energía:
 - Inhibidores de reacciones mitocondriales y/o transporte de glucosa: benzimidazoles y probenzimidazoles .
 - Desacopladores de la fosforilación oxidativa: Salicilanilidas y fenoles sustituidos.
 - Inhibición de enzimas en la vía glicolítica : Clorsulón.
- Coordinación neuromuscular
 - Inhibidores de las colinesterasa : Organofosforados.
 - Agonistas colinérgicos : Imidazotiazoles.
 - Hiperpolarización muscular : Piperazina.
 - Potenciación de transmisores inhibitorios : Ivermectina

BENZIMIDAZOLES

Estos compuestos incluyen albendazol, fenbendazol, flubendazol, mebendazol, oxfendazol, oxibendazol, parbendazol, tiabendazol, triclabendazol y los probenzimidazoles: febantel y netobimín, que se metabolizan en el cuerpo del animales formando un núcleo de carbamato de benzimidazoles verdaderos (Uhlinger y Brumbaugh, 1990; Merck, 1991).

Los benzimidazoles fueron introducidos en el mercado de la salud animal para el control de parasitosis internas, no solo para uso en animales de granja (barregos, vacas, cabras, caballos, cerdos y pollos), sino también para animales de compañía (perros y gatos). Su empleo se extendió rápidamente ya que presentan mayores ventajas sobre medicamentos existentes, en términos de amplio espectro, eficacia sobre etapas inmaduras y seguridad para el animal tratado (Uhlinger y Brumbaugh, 1990; Merck, 1991).

No provocan toxicidad en el animal y existe la ventaja de que el tratamiento de rutina o estratégico es económico aún bajo condiciones de parasitismo leve (McKellar y Scott, 1990; Merck, 1991). Los benzimidazoles también producen una

acción de importancia epidemiológica y no solo terapéutica, por que los huevos de muchas especies de nemátodos gastroentéricos cuando se exponen a alguna de estas drogas en el contenido intestinal de los animales tratados, los huevos no eclosionan después de que el animal los expulsa en los pastos, ofreciendo un amplio espectro, actuando contra nemátodos gastroentéricos y también sobre algunos céstodos y tremátodos (Campbell, 1990).

MODO DE ACCION

El modo de acción de los benzimidazoles es semejante en todos y la eficacia de cada uno es diferente. Los más eficaces del grupo son los compuestos menos solubles que poseen una absorción y eliminación lenta, como oxfendazol, fenbendazol, y albendazol que permanecen como precipitados sólidos dentro del intestino por un periodo más amplio. A medida que se disuelve lentamente la forma sólida, se mantienen concentraciones eficaces durante un largo periodo en el plasma y el intestino, que aumentan la eficacia de estos compuestos contra los parásitos (Merck, 1991).

Los benzimidazoles atacan a las moléculas de tubulina causando inhibición de la formación de microtúbulos, ocasionando una interrupción en la división celular y en consecuencia inhibición del transporte y metabolismo energético por fallas en la función microtubular lo que es de efecto letal para el parásito (Merck, 1991).

Se piensa que los microtúbulos son esenciales para la secreción de enzimas producidas por los parásitos e *in vitro* estudios de *Nippostrongylus brasiliensis* indicaron que la secreción de acetilcolinesterasa se inhibe a causa de los benzimidazoles (McKellar y Scott, 1990).

Cuando los benzimidazoles interactúan sobre las enzimas metabólicas de los parásitos el efecto letal de las drogas se ve reflejado en la disminución del ATP

disponible para el parásito y por lo tanto hay una incapacidad para mantenerse dentro del hospedador (McKellar y Scott, 1990).

Los benzimidazoles llegan a actuar como un potente desacoplador de la fosforilación oxidativa en mitocondrias de mamíferos y la inhibición de la fumarato reductasa del parásito (McKellar y Scott, 1990).

Sin embargo, se requieren más altas concentraciones para inhibir la fumarato reductasa, que para inhibir la polimerización de la tubulina (McKellar y Scott, 1990; Uhlinger y Brumbaugh, 1990).

Una alteración en el sistema de transporte microtubular dentro de los parásitos producida por los benzimidazoles, provoca un cambio en las reacciones metabólicas y el efecto sobre la polimerización de tubulina puede conectarse a los efectos bioquímicos sobre las enzimas respiratorias (McKellar y Scott, 1990). Los microtúbulos citoplasmáticos son destruidos por afectar la unión de la alfa y beta tubulina, produciendo una acumulación de vesículas secretoras (McKellar y Scott, 1990).

Su eficacia se basa en la prolongación del tiempo de contacto entre el fármaco y el parásito; puesto que actúan sobre sistemas energéticos dentro de la célula del nemátodo, la muerte ocurre después de agotarse las fuentes de energía almacenadas. Es un proceso lento en comparación con las acciones de otros antihelmínticos que actúan sobre el sistema de coordinación neuromuscular del parásito.

El mebendazol, albendazol, febendazol, parbendazol y oxibendazol tienen una actividad inhibitoria similar contra la polimerización de tubulina de nemátodos y mamíferos pero el oxfendazol posee una actividad más grande contra la tubulina de los parásitos que contra la de los mamíferos y que el febendazol, parbendazol y albendazol llegan a tener una potencia semejante como inhibidores de ensamble de microtubulos contra la tubulina de mamíferos y

nemátodos; lo que brindará un margen de seguridad más amplio para el animal (McKellar y Scott, 1990).

QUIMICA

El albendazol, fenbendazol y triclabendazol están disponibles como sulfuro de benzimidazoles. Son conocidos por ser metabolizados reversiblemente a derivados de sulfoxido (McKellar y Scott, 1990).

El tiabendazol y cambendazol son benzimidazoles -tiazilil y a esto deben su actividad antihelmíntica. Los demás benzimidazoles son carbamatos de benzimidazoles y tienen en el carbón 5 sustituido por un anillo de benceno. El metabolismo de estos compuestos depende en su mayoría del sustituto presente en el carbón 5 del núcleo de los benzimidazoles e involucra una gran variedad de reacciones. *In vitro* se ha demostrado que dos de los principales sistemas de enzimas, la familia del citocromo P-450 y las flavín monoxigenasas microsomales son los principales responsables de estas biotransformaciones (Campbell, 1990).

FARMACOCINÉTICA

Absorción y distribución

Después de su administración, los antihelmínticos se absorben desde el abomaso y los intestinos (los de administración oral), desde los tejidos subcutáneos o musculares (inyectables) y entran al torrente sanguíneo. La sangre los transporta a diversas partes del cuerpo, especialmente al hígado, donde se metabolizan y finalmente se excretan en las heces y orina. En el caso de ciertos antihelmínticos, como probenzimidazoles, la actividad antiparasítica reside, no con el producto químico originalmente administrado, sino con el compuesto que resulta de su degradación en el hígado (McKellar y Scott, 1990).

La tasa de metabolización y excreción de los productos químicos puede variar entre una especie animal y otra; también puede ser afectada por la vía de administración y la dosis (McKellar y Scott, 1990).

Los parásitos intestinales hacen contacto no solo con el fármaco no absorbido que pasa por el aparato digestivo, sino con la fracción absorbida de la dosis llevada a la mucosa intestinal a través de la circulación, demostrando que esto es de gran importancia con muchos de los compuestos de benzimidazoles (McKellar y Scott, 1990).

Las drogas poco solubles permanecen en el plasma por largos periodos y desde que se ingiere existe un equilibrio entre el plasma y el tracto gastrointestinal, y así los parásitos son expuestos a concentraciones óptimas de la droga (McKellar y Scott, 1990).

Como grupo, los benzimidazoles tienen una limitada solubilidad en el agua y una pequeña diferencia en esta solubilidad puede que tenga una mayor influencia en la absorción y en su eficacia resultante, los metabolitos primarios resultan usualmente de los procesos de oxidación e hidrólisis normales y todos estos son más solubles predominando en el plasma, los tejidos y las excretas que el compuesto original que tiene una vida muy corta (Campbell, 1990).

Las características anatómicas tales como el rumen y ciego de rumiantes y equinos respectivamente, en los cuales el paso de la ingesta es lento, llega a mejorar la actividad de los benzimidazoles, extendiendo el tiempo de tránsito por el tracto gastrointestinal (McKellar y Scott, 1990).

METABOLISMO Y EXCRECIÓN

La solubilidad de benzimidazoles, no evita que sean ampliamente metabolizados y excretados los metabolitos del tracto gastrointestinal logrando bajas

concentraciones en el plasma de la droga original a pesar de ser altamente insoluble (McKellar y Scott, 1990).

El metabolismo puede ocurrir en el aparato digestivo como en el caso del albendazol y febendazol, que se reducen del sulfuro al sulfóxido activo en el rumen (Merck, 1991).

En el hígado ocurren las reacciones de oxidación y ligadura. Muchos de los benzimidazoles modernos reingresan al aparato gastrointestinal por difusión pasiva en la forma de metabolito activo: el sulfóxido. La vía biliar también puede ser importante en el reciclado de benzimidazoles como el albendazol al aparato gastrointestinal. Sin embargo, la resecretión a través del hígado y la bilis es de especial importancia para fármacos activos contra los adultos de *Fasciola* spp (Merck, 1991).

ESPECTRO DE ACCION

El óxido de albendazol, febantel, febendazol y oxfendazol son eficaces contra todos los estados de nemátodos gastroentéricos, incluyendo larvas hipobióticas y *Nematodirus* spp; y contra gusanos pulmonares y planos. Netobimín y albendazol tienen una actividad similar contra estados adultos de tremátodos cuando se dan a dosis elevadas (McKellar y Scott, 1990).

PREPARACIONES Y ADMINISTRACIÓN

Preparaciones orales han sido formuladas para conveniencia en la administración a diferentes especies en diversas condiciones de manejo. Las soluciones orales son las más frecuentemente usadas en los rumiantes (McKellar y Scott, 1990; Merck, 1991).

RESISTENCIA

La resistencia de nemátodos de ovinos y caprinos a los efectos de benzimidazoles y otros antihelmínticos es de gran importancia económica, así el manejo y las diferencias de climas en el mundo puede influir el desarrollo e incidencia de la resistencia de nemátodos a los efectos de los antihelmínticos. Puede existir resistencia de una población de nemátodos a una droga del grupo de los benzimidazoles; debido al mecanismo de acción similar entre ellos (McKellar y Scott, 1990).

Los mecanismos por los cuales los parásitos tienen resistencia a los efectos de los antihelmínticos son desconocidos. Cambios en el metabolismo de los carbohidratos en la resistencia a benzimidazoles se han comparado con los existentes en el metabolismo de parásitos susceptibles. Los cambios de afinidad de la tubulina de parásitos resistentes a benzimidazoles se relacionan con niveles elevados de enzimas incluyendo estereosidas (McKellar y Scott, 1990).

El origen de la resistencia es variado, involucrándose aspectos tales como : a) utilización de dosis subletales, b) el uso prolongado del mismo antihelmíntico y c) antiparasitarios que no son 100% eficaces quedando de esta manera pequeños porcentajes de parásitos adultos vivos que siguen eliminando huevos y contaminando praderas e infectando animales susceptibles, transformándose en la población dominante conforme se incrementan las desparasitaciones (Manifacio, 1990; McKellar y Scott, 1990).

Una rotación de antihelmínticos con diferente mecanismo de acción, a intervalos anuales puede disminuir por un tiempo el desarrollo de resistencia a benzimidazoles y aumentar la eficacia de antihelmínticos benzimidazoles. Prolongando el tiempo de exposición de los benzimidazoles a los nemátodos resistentes a benzimidazoles, llega a aumentar la eficacia de los mismos (McKellar y Scott, 1990).

TOXICIDAD

Los benzimidazoles tiene un alto índice terapéutico y la solubilidad de estos es baja, disminuyendo la toxicidad, ya que la droga es pobremente absorbida para tener un efecto tóxico (McKellar y Scott, 1990).

Los efectos tóxicos son hemorragias gastrointestinales y anemias que causarían un choque y la muerte del animal, con mayor frecuencia en los jóvenes, especialmente con los compuestos más solubles de los benzimidazoles; aunque, el principal efecto tóxico está relacionado con los defectos teratogénicos, que varían con la estructura de los benzimidazoles y la susceptibilidad de especies (McKellar y Scott, 1990).

El principal defecto congénito identificado en corderos son las malformaciones esqueléticas, que se desarrollan en huesos largos, pelvis, articulaciones y dedos (Georgi y Georgi, 1990).

Los animales que son tratados durante la gestación, estarán predispuestos a presentar defectos teratogénicos, siempre y cuando el tratamiento se administre a dosis mayores de 11 mg en la tercera semana de gestación, en especial del día 10 al 17 (McKellar y Scott, 1990; Georgi y Georgi, 1990).

Las malformaciones congénitas ocasionadas por los benzimidazoles, se presentan al administrar oxfendazol, albendazol y febantel. Estudios en ratas con gestación temprana, mostraron una sensibilidad semejante a los benzimidazoles como en los ovinos (McKellar y Scott, 1990).

Los efectos tóxicos de los benzimidazoles se relacionan con su actividad antimicrotubular. Llegan a reducir la secreción láctea, causan una baja en la secreción de bilis y una disminución en la secreción de la enzima colinesterasa. El albendazol y cambendazol causa alopecia en los ovinos (McKellar y Scott, 1990).

El cambendazol utilizado en dosis altas en ratas machos causa degeneración testicular y espermatogénesis anormal. Pruebas en las que se administró

albendazol a toros; oxfendazol a carneros; febendazol, oxfendazol y oxibendazol en caballos no mostraron efectos adversos sobre la función reproductiva, espermatogénesis, peso testicular, producción de testosterona y la libido se encontró normal (McKellar y Scott, 1990).

El efecto antimicrotubular de los benzimidazoles llega a interrumpir en la formación del huso mitótico. Esto podría preceder a la separación de los cromosomas durante la replicación celular y por lo tanto los benzimidazoles son sospechosos de causar efectos mutagénicos. En mamíferos, sin embargo los cambios en el número de cromosomas preceden a la muerte celular; razón por la cual no hay relación entre la actividad mitótica y sus probables efectos mutagénicos (McKellar y Scott, 1990).

La mayoría de antihelmínticos exigen de periodos de suspensión y esto incluye a los benzimidazoles, si la leche o la carne de los animales tratados se destina a consumo humano, es importante cumplir con las reglamentaciones específicas para cada uno de ellos. Los benzimidazoles modernos se retienen en el cuerpo por periodos mucho más largos que los compuestos antiguos en consecuencia tienen periodos de suspensión más prolongados. El tiabendazol se absorbe desde el rumen rápidamente y se excreta de igual manera del cuerpo; lo contrario sucede con el febendazol, oxfendazol y albendazol que su absorción y eliminación son más lentas, lo que exige periodos de suspensión de 14 días antes de sacrificar al animal para consumo humano (McKellar y Scott, 1990; Merk, 1991).

Los residuos de benzimidazoles presentes en productos animales y tejidos son de importancia si a salud pública se refiere. Los efectos tóxicos de benzimidazoles en especial los teratógenicos, en mamíferos llegan a presentarse en dosis bajas, de ahí la importancia de la eliminación a tiempo de carne y leche. Dentro de los tejidos los metabolitos pueden estar libres o unidos a proteínas, cuando se encuentran libres es probable que estén exentos de efectos tóxicos, y que los residuos unidos a proteínas los cuales persisten en el tejido por largos periodos

son los que poseen el riesgo de causar una baja toxicidad (McKellar y Scott, 1990).

ALBENDAZOL

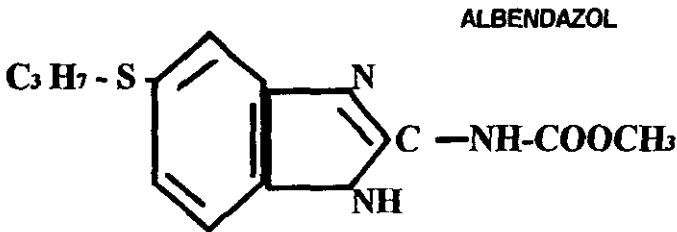
El albendazol es un potente miembro de los benzimidazoles antihelmínticos de amplio espectro, tiene actividad contra nemátodos gastroentéricos (incluyendo estados larvarios), céstodos, *Fasciola* y gusanos pulmonares en muchas especies y posee un amplio margen de seguridad en el ganado (Mariner y Bogan, 1980; Georgi y Georgi, 1990).

Fue descubierto en el año de 1976 e introducido como antihelmíntico de amplio espectro en 1979; es uno de los desparasitantes utilizados en ovinos con un 95 a 100% de eficacia en las nematodiasis gastroentérica y pulmonar (Jensen y Swift, 1988; Sumano y Ocampo, 1988; Manifacio, 1990; Georgi y Georgi, 1990; Sumano, 1996).

La fórmula química es :

Metil 5 - tiopropil - 1 - H - benzimidazol -2 y 1 carbamato

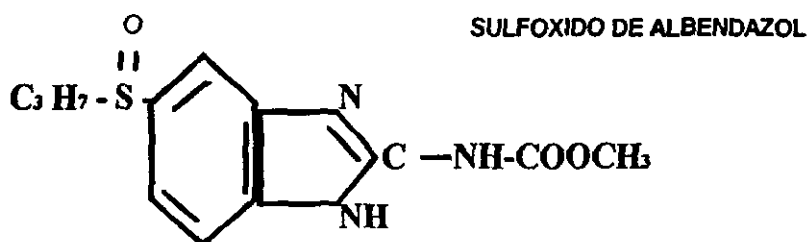
Peso molecular : 265.342



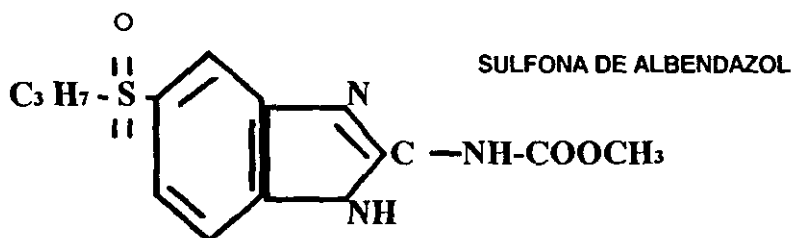
Es un polvo inodoro blanco amarillento, insoluble en dimetil sulfóxido y ácido acético. Soluble en ácidos y bases fuertes. La adición de algún solvente como el alcohol puede incrementar su solubilidad (Sumano y Ocampo, 1988; Georgi y Georgi, 1990; Sumano, 1996).

Se absorbe poco en el tracto gastrointestinal. Por tal razón los niveles plasmáticos son bajos en comparación con la dosis administrada; con dosis de 10 mg/kg de peso corporal alcanzan los niveles plasmáticos en 2 horas (Sumano y Ocampo, 1988; Goth *et al.*, 1993; Sumano, 1996). La vida media es de 10 horas aproximadamente (Sumano y Ocampo, 1988).

El albendazol elimina a los gusanos inhibiendo la polimerización de tubulina, una proteína celular ubicua, en el interior de los microtúbulos. Esta acción interrumpe la nutrición, división y desarrollo de los procesos celulares (Georgi y Georgi, 1990). El albendazol, sulfóxido de albendazol y el netobimín son antihelmínticos químicamente relacionados. El netobimín es una prodroga que es reducida y ciclada en el rumen o el intestino por la microflora hasta albendazol y este es absorbido en el intestino y oxidado por el hígado hasta sulfóxido de albendazol (Sumano y Ocampo, 1988; McKellar y Scott, 1990; Sumano, 1996), que es el metabolito de mayor cantidad en el plasma, además de ser el de mayor actividad antihelmíntica. Otro producto del proceso oxidativo es la sulfona pero inactiva antihelmínticamente (McKellar *et al.*, 1995).



Theodorides *et al.* (1976) comprobaron la eficacia del albendazol en la eliminación de infecciones mono-específicas y mixtas que incluían los parásitos de *Haemonchus contortus*, *Nematodirus spathiger*, *Dictyocaulus filaria* de ovinos. La dosis utilizada fue de 5 mg/kg que eliminó casi todos los nemátodos gastroentéricos y a dosis de 10 mg/kg eliminó todos los gusanos pulmonares y planos del género de *Moniezia*.



La viabilidad no cambia significativamente con la edad cuando se administra albendazol y sulfóxido de albendazol, pero se muestran cambios posteriores a la administración de netobimín, atribuyéndose al metabolismo ruminal cambiante en ovinos de un mes de edad comparados con los de 8 meses (McKellar *et al.*, 1995).

Está demostrado que cargas bajas a moderadas de *Nematodirus battus* no afectan la absorción del netobimín o del albendazol en sus diferentes rutas metabólicas y su eficiencia farmacológica. Además los cambios fisiológicos que ocurren en corderos de 3 meses de edad (lactantes) o corderos de 9 meses (destetados) no influyen en la absorción o distribución de los mismos desparasitantes (McKellar *et al.*, 1993)

Evaluando ovinos infestados natural o artificialmente con especies resistentes, tratados con dosis establecidas de varios antihelmínticos, el porcentaje de reducción de huevos en heces de ovinos desparasitados con benzimidazoles, levamisol y morantel varío entre 56 y 81% y el número de gusanos adultos de 71 a 86%. Esto indica la presencia de resistencia a múltiples antihelmínticos de *Haemonchus*. Siendo que para la ivermectina y el closantel la reducción fue del 100% en el conteo de huevos y adultos del mismo parásito (Pandey y Sivaraj, 1994; Yadav *et al.*, 1995).

El efecto residual del albendazol a dosis de 7.5 mg/kg, en corderos con una reducción parasitaria del 98.4% durante el primer año y el 98.6% en el segundo

año, demuestra la permanencia de altos niveles de albendazol dentro del organismo por largos periodos (Cristina *et al.*, 1995).

Recientemente se desarrollo una formulación inyectable de albendazol contra el metacéstodo de *Echinococcus multilocularis* mostrando una eficacia del 97% y una toxicidad mínima en ratones (Rodríguez *et al.*, 1995).

Investigaciones Internacionales que evaluaron la eficacia del albendazol (ABZ)

Desparasitante	Nematodos:			Cestodos: adultos	Observaciones	Referencias
	Gastroentéricos adultos	larvas	huevos			
ABZ cápsula intraruminal	100%	100%	100%		La duración del efecto es de 100 días en promedio, obteniendo el 100% de eficacia en 3 meses.	Barton <i>et al.</i> (1990) Corba <i>et al.</i> (1994)
ABZ cápsula intraruminal	95 - 99% (1, 2 y 3)				Los resultados obtenidos fueron iguales para ambas presentaciones ; siendo la administración mensual de ABZ en suspensión predisponente a la formación de resistencia a los benzimidazoles.	Powers <i>et al.</i> (1982) Reinecke (1994)
ABZ suspensión	89.9% (4) 58.3% (5)	89.9% (4) 89.1 (5)				
ABZ suspensión 2.5 a 4.5 mg/kg	94-100% (1, 3 y 6) 85% (5, 7, 8, 9 y 10)	83-100%		98.8-100% 100% (3 y 8)		Niphadkar <i>et al.</i> (1986)
ABZ suspensión 5 mg/kg	100%		45%(11)			
ABZ suspensión 5 mg/kg Praziquantel y Closantel 20-50mg/kg	91% (12)		83% (12) 99% (12)		Se evaluó también la oxiclozanida y triclabendazol, resultando una eficacia nula.	Anderson <i>et al.</i> (1993)

- | | |
|----------------------------|-------------------------|
| 1. <i>Haemonchus</i> | 10. <i>Chabertia</i> |
| 2. <i>Oesophagostomum</i> | 11. <i>Trichuris</i> |
| 3. <i>Trichostrongylus</i> | 12. <i>Skrjabinema</i> |
| 4. <i>Teladorsagia</i> | 13. <i>Cooperia</i> |
| 5. <i>Nematodirus</i> | 14. <i>Dyctiocaulus</i> |
| 6. <i>Ostertagia</i> | 15. <i>Moniezia</i> |
| 7. <i>Strongyloides</i> | 16. <i>Fasciola</i> |
| 8. <i>Bunostomum</i> | 17. <i>Dicrocoelium</i> |
| 9. <i>Capillaria</i> | |

Investigaciones Internacionales que evaluaron la eficacia del albendazol (ABZ)

Desparasitante	Nematodos Gastrointestinales		Cestodos	Trematodos	Nematodos Pulmonares		Observaciones	Referencias
	Adultos	Larvas						
ABZ Suspensión Tiofanato	99%			20% (17)				Onar (1990)
ABZ Suspensión 4.75 mg/kg	99% (1, 6, 8, 10 y 13)	99% (1, 6, 8, 10 y 13)	88%			88%	Pruebas de campo que evaluaron el ABZ a dosis de 0.5 mg/kg, dos semanas postratamiento, se obtuvo el 100% de eficacia.	Traldi <i>et al.</i> (1994)
3 semanas postratamiento	93% (11)		85%			88%		
ABZ Tabletas 2.5% 5 mg/kg.	100% (1, 3, 5, 6 y 13)					97.4% (14)		Corba <i>et al.</i> (1990)
ABZ Suspensión 2.5% 5 mg/kg	95.1% (7)			79.2% (16)				
	100% (1, 3, 5, 6 y 13)			63.5% (17)				
ABZ Tableta 10 mg/kg	97.8% (7)		100% (15)	93.8% (16)				
ABZ Suspensión 10 mg/kg	94.4% (7)		92.3% (15)	92.3% (16)		97.8% (17)		
ABZ Suspensión 15 mg/kg	100%			100% (16)		100% (14)	Dosis única de 15 mg/kg y dos dosis de 7.5 mg/kg con intervalo de 15 días.	Lazic <i>et al.</i> (1995)
ABZ Suspensión 7.5 mg/kg	100%			100% (17)		100% (14)		

II. OBJETIVOS

Conocer la eficacia comparativa entre el sulfóxido de albendazol inyectable y albendazol oral contra *Haemonchus contortus* en ovinos con infestación inducida.

Evaluar el efecto de la aplicación del sulfóxido de albendazol y albendazol oral sobre la ganancia de peso en ovinos parasitados en crecimiento.

Evaluar los posibles efectos indeseables por la aplicación intramuscular de ABSO.

III. MATERIAL Y MÉTODOS

LOCALIZACIÓN

El presente trabajo se realizó en el Módulo de Ovinos y el Laboratorio de Parasitología de la Facultad de Estudios Cuautitlán de la Universidad Nacional Autónoma de México, ubicada en el Km. 2.5 de la carretera Cuautitlán - Teoloyucan y el rancho 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 18 corderos machos de raza Pelibuey. Tenían entre 3 y 5 meses de edad con un peso promedio de 18 kg y se mantuvieron en corrales por grupo, los cuales tenían piso de cemento, malla borreguera y techos de lámina galvanizada. Cada corral contaba con comedero y bebedero para el total de animales. La alimentación consistió en alimento balanceado comercial (14% de proteína) y tamo de maíz.

DISEÑO EXPERIMENTAL

Se seleccionaron 18 corderos negativos a verminosis gastroentérica a los cuales se les inocularon 4,000 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 seis animales cada uno, en base a los conteos de hgh que fueron asignados a los siguientes tratamientos :

Grupo	n	Infestación con <i>Haemonchus contortus</i>	Albendazol (mg/kg)	Sulfóxido de albendazol (mg/kg)
I	6	+	7.5	0
II	6	+	0	7.5
III	6	+	0	0

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 el aparato de Baermann, manteniéndose almacenadas en refrigeración, las L-3 obtenidas se cuantificaron por dilución y se prepararon inóculos individuales con 4,000 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.

APLICACIÓN DEL ALBENDAZOL

Se emplearon dos fórmulas : Una 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 sulfóxido de albendazol al 15% de peso vivo y una suspensión oral de albendazol al 5% de nombre comercial *Albendaphorte* elaborada por el laboratorio Salud y Bienestar Animal.

Para la administración exacta de las dosis del principio activo, los borregos fueron pesados en forma individual empleando un dinamómetro con una capacidad máxima de 100 kg. Para el grupo II 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. En el grupo I se administró la suspensión del albendazol con una jeringa directamente en la boca del animal.

EXAMENES COPROPARASITOSCÓPICOS

A todos los animales se les efectuaron muestreos periódicos de materia fecal directamente del recto, empleando una bolsa de polietileno para evitar una posible contaminación, desde los cinco días posteriores a la inoculación de *H. contortus* hasta el sacrificio. Las muestras fueron identificadas con el número del animal y se enviaron al Laboratorio de Parasitología para su procesamiento por medio de la técnica de Mc Master para conocer la cantidad de hgh que estaban eliminando.

CONTEO POSTMORTEM DE ADULTOS DE *Haemonchus contortus*

A los 30 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 conteos de nemátodos adultos y gusanos inmaduros.

ANÁLISIS DE RESULTADOS

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

Media geométrica = antilogaritmo (promedio de $(\log_{10} \text{Nemátodos adultos} + 1) - 1$)

Para el porcentaje de eficacia del ABSO y ABZ se empleó la siguiente fórmula (Powers *et al.*, 1982).

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

Donde :

% E = Porcentaje de eficacia

x = Media geométrica del grupo testigo (III)

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

IV. RESULTADOS Y DISCUSION

Uno de los benzimidazoles más utilizados, es el ABZ, el cuál ha sido evaluado en todo el mundo, por ser un antihelmíntico de amplio espectro, administrado oralmente; considerado nematodocida, trematodocida y cestodocida. La dosis empleada en ovinos contra helmintos es de 5-10 mg/kg de pv y de 10-20 mg/kg de pv contra *Fasciola hepatica* (Campbell, 1990 y Mc Kellar y Scott, 1990).

Los ganaderos y los técnicos pecuarios que los asesoran se interesan en conocer la periodicidad de aplicación de tratamientos antiparasitarios, para reducir costos eligiendo un compuesto que proporcione un máximo efecto con menor número de aplicaciones y dosificaciones menores cuando la vía de administración es modificada. Este fin se logra al emplear productos parasiticidas de amplio espectro y alto poder residual.

La vía común del ABZ es oral, existiendo reportes en diferentes tratamientos y a diferentes dosis, tanto en humanos como animales (Booth y Mc Donald, 1991).

Un cambio en la vía de administración puede proporcionar una mayor biodisponibilidad del medicamento, ya que al ser aplicado en forma intramuscular, entra al torrente sanguíneo más rápidamente, siendo metabolizado en el hígado donde ocurren las reacciones de oxidación y reducción, permaneciendo en el plasma por largos periodos (Mc Kellar y Scott, 1990); dado que se produce un efecto mayor, en menor tiempo y con la dosis adecuada; disminuyendo las probabilidades de desarrollar resistencia antihelmíntica; ya que al administrarse en forma oral, se pierde parte del compuesto original durante la oxidación en el hígado disminuyendo la dosis y por lo tanto la eficacia (Campbell, 1990 y Mc Kellar y Scott, 1990).

La eficacia obtenida en cuanto a la carga parasitaria en los animales evaluada en el estudio posmortem, mostró una diferencia significativa ($P < 0.05$) a favor del ABSO inyectable.

La máxima eficacia antihelmíntica (100 %) se obtuvo cuando se empleó el sulfóxido de albendazol, administrado intramuscularmente, existiendo una

diferencia de 14.7 puntos porcentuales en relación a la eficacia (85.3 %) obtenida por el albendazol oral (cuadro 1).

La eficacia del fármaco en contra de gusanos inmaduros tuvo un valor del 99.8 % con sulfóxido de albendazol y del 98.6% utilizando el albendazol oral (cuadro 2).

Se advierte que existió un marcado efecto con la administración de ABZ en la infestación artificial por *H. contortus* en ovinos, lo que contradice lo reportado en la literatura para este benzimidazol donde alcanza una eficacia del 100% cuando se administra por vía oral (Corba *et al.*, 1990; Onar, 1990 y Lazic *et al.* 1995).

En el estudio llevado a cabo por Cruz (1997), evaluando la eficacia antiparasitaria del ABSO inyectable a dosis de 5 y 7.5 mg/kg de peso vivo en ovinos infestados con *Haemonchus contortus*, concluyó que el moderado efecto antiparasitario del ABSO inyectable puede ser atribuido a la baja solubilidad del fármaco en el sitio de aplicación y al corto tiempo de evaluación donde se considero la carga parasitaria a los cinco días postratamiento.

Una de las limitantes de este trabajo posiblemente fue que no se pudo llevar a cabo una evaluación para estimar la eliminación de huevos. La razón fue el uso de larvas que se recolectaron y tuvieron un proceso de refrigeración prolongado y que al ser inoculadas en los ovinos, mostraron un comportamiento conocido como hipobiosis, que es la supresión temporal del ciclo de vida del parásito, causado por condiciones ambientales adversas (Ducar, 1982; Dunn, 1983; Cuéllar, 1986; Ross, 1989; Manifiaco, 1990; Uhlinger y Brumbaugh, 1990; Blood *et al.*, 1992), y por lo tanto la excreción de los primeros huevos se presentó en forma tardía conforme a lo esperado al ciclo vital del parásito, ocasionando conteos bajos de huevos (menos de 500 hgh en promedio por animal) en las pruebas durante las primeras semanas posteriores a la infestación.

La presencia de parásitos adultos y gusanos inmaduros aun después de la administración del antiparasitario, indica la disminución de la eficacia del ABZ oral en el presente estudio, señalando la probabilidad del desarrollo de resistencia antiparasitaria, ocasionada por diversos factores: la frecuencia de tratamientos antihelmínticos; la presencia de parásitos resistentes establecidos en

una granja; el uso de antihelmínticos con un modo de acción similar por tiempo indefinido; dosis menores a las recomendadas. Aunque la eficacia de un medicamento se altera cuando la administración oral no se realiza en animales en ayunas, disminuyendo el porcentaje de eficacia (Mc Kellar y Scott, 1990).

En el presente estudio al obtener el contenido de abomasal y hacer la dilución correspondiente, solo se encontraron en su mayoría gusanos inmaduros, cuya identificación se hizo por microscopía.

En el examen posmortem, se observó una inflamación catarral con excesiva producción de moco, ulceraciones y nódulos en la pared abomasal; se encontraron hemorragias en el sitio de fijación del parásito (Cuéllar, 1986).

Por otra parte, los datos relativos a la ganancia total (GTP) y diaria de peso (GDP), obtenida de los corderos sometidos al estudio, se ilustran en los cuadros 3 y 4 respectivamente.

Se observó que hubo una semejanza en la ganancia de peso entre el grupo I (ABZ) y el III (Control). Tanto en la GTP y GDP ajustada a 116 días postratamiento no se observaron diferencias estadísticamente significativas ($P > 0.05$) en los tres grupos evaluados a pesar de las diferencias aritméticas.

Los factores que posiblemente afectaron la ganancia de peso de los ovinos en esta evaluación fueron: una excelente alimentación a libre acceso; el hecho de que las larvas permanecieran refrigeradas por un largo periodo disminuyó su capacidad para infestar y por lo tanto la implantación y quizá también por la formación de larvas hipobióticas.

En contraste a lo observado en el presente trabajo, García *et al.* (1993) hacen mención de la ganancia de peso obtenida en los ovinos desparasitados con albendazol fue significativamente mayor con respecto a los animales que no recibieron tratamiento.

No se observaron efectos indeseables tras la aplicación del medicamento, solo un ligero dolor en el sitio de aplicación con el ABSO.

Dueñas (1997) evaluó los posibles efectos adversos por la aplicación intramuscular del ABSO en ovinos y menciona el comportamiento pos aplicación se asoció con el producido por cualquier inyección intramuscular.

Cuadro 1. Porcentaje de eficacia de albendazol oral y sulfóxido de albendazol inyectable en parásitos adultos en ovinos infestados artificialmente con *Haemonchus contortus*

Grupo	n	Tratamiento mg/kg	Eficacia %
I.	6	Albendazol 7.5	85.3
II.	6	Sulfóxido de albendazol 7.5	100

Cuadro 2. Porcentaje de eficacia de albendazol oral y sulfóxido de albendazol inyectable en gusanos inmaduros en ovinos infestados artificialmente con *Haemonchus contortus*

Grupo	n	Tratamiento mg/kg	Eficacia %
I	6	Albendazol 7.5	98.6
II	6	Sulfóxido de albendazol 7.5.	99.8

Cuadro 3. Ganancia total de peso en corderos infestados artificialmente con *Haemonchus contortus* y desparasitados con albendazol y sulfóxido de albendazol

Grupo	n	Tratamiento [mg/kg]	Peso inicial*	Peso final*	Ganancia* [kg]	D. E. **
I	6	Albendazol 7.5	17.2	33.6	16.4	6.1
II	6	Sulfóxido de albendazol 7.5	19	34.5	15.5	3.5
III	6	Control 0	19.8	37.2	17.4	4.5

* Promedio

** Desviación Estándar

Cuadro 4: Ganancia diaria de peso en corderos infestados artificialmente con *Haemonchus contortus* y desparasitados con albendazol y sulfóxido de albendazol

Grupo	n	Tratamiento mg/kg	GDP* (g)
I	6	Albendazol 7.5.	165
II	6	Sulfóxido de albendazol 7.5	147
III	6	Control 0	165

*Ganancia diaria de peso

V. CONCLUSIONES

La actividad antiparasitaria del ABSO en ovinos con infestación inducida con *Haemonchus contortus* obtuvo una eficacia superior al ABZ, ya que, posiblemente al ser aplicado intramuscularmente, entra directamente al torrente sanguíneo y actúa en forma inmediata y así disminuye las posibilidades de desarrollar resistencia antihelmíntica, lo que permite recomendar ampliamente su uso en el control sanitario de las parasitosis de los rumiantes en general.

La ganancia de peso en los ovinos no tuvo variaciones en el presente estudio, ya que se presentaron efectos adversos que probablemente alteraron la evaluación, lo que contradice lo citado en la literatura. Para corroborar lo anterior es necesario un estudio más específico en cuanto a la ganancia de peso comparando animales desparasitados y parasitados.

No existieron efectos indeseables tras la aplicación de los medicamentos.

VI. BIBLIOGRAFIA

Anderson, N., Martin, P.J. and Jarrett, R.G. 1991. The efficacy of mixtures of albendazole sulphoxide and levamisole against sheep nematodes resistant to benzimidazole and levamisole. *Aust. Vet J.* 68: 127-132.

Anderson, N., Petch, D.A., Tan, L.X., Gong, X.H., Su, C. y Guo, Z.M. 1993. Treatment and control of the intestinal fluke, *Skrjabinema ovis*. *Vet. Parasitol.* 51: 61-68.

Barton, N.J., Rodden, B., Steel, J.W. 1990. The efficacy of a controlled-release albendazole capsule in suppressing nematode burdens in sheep. *Aust. Vet.* 67: 408-410.

Bernchaoui, H.A., Futter, I.J., Holton, L.L. Gettinby, G y McKellar, Q.A. 1995. Bioavailability of different benzimidazole volume-dose formulations in sheep. *Veterinary Record.* 137 :171-172.

Blood, D.C. and Radosfis, O. M. 1992. *Medicina veterinaria*. Editorial Interamericana. McGraw Hill. Madrid, España.

Booth, N.H. y Mc Donald, L.E. 1991. *Veterinary pharmacology and therapeutics*. Editorial Iowa State University Press/ Ames. U.S.A. : 887 - 937.

Campbell, W.C. 1990. Benzimidazoles: Veterinary uses. *Parasitology Today.* 6: 115-133.

Coop, I. E. 1982. *Sheep and goat production*. Edited by Elsevier scientific publishing company. Tomo 1. World Animal Science. New Zealand.

Cooper, M., Thomas, R.J. 1978. *Producción del cordero*. Editorial Aedos. Barcelona, España.

Corba, J., Krupicer, I., Varady, M. y Petko, B. 1993. Efficacy of the new albendazole formulation on helminths in naturally infected ewes. *Slovensky Veterinarsky Casopis*. 18: 99-102.

Corba, J., Krupicer, I., Varady, M. y Petko, B. 1994. Efficacy of intraruminal albendazole boluses against gastrointestinal nematodes and *Dicrocoelium dendriticum* in sheep. *Veterinari Medicine*. 39: 297-304.

Cristina, R., Cosoroaba, I. y Gherdan, A. 1995. Determination of albendazole resistance, by testing the reduction of the faecal nematode egg count.. *Revista Romana de Medicina Veterinara*. 8: 129-136.

Cruz, A.M. 1997. Estudio preliminar sobre la acción antiparasitaria del sulfóxido de albendazol inyectable contra *Haemonchus contortus* en ovinos infestados artificialmente. Tesis de licenciatura. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, UNAM.

Cuéllar, O.J.A. 1986. Parasitosis del aparato digestivo, En: Principales enfermedades de los ovinos y caprinos. Edit. Por Pijoan, A.P. Tórtora, P. J. México.

Daykin, P.W. 1965. Farmacología y terapéutica veterinaria. Compañía Editorial Continental. México.

Ducar, P. 1982. Manejo y enfermedades de las ovejas. Editorial Acribia. Zaragoza, España.

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 Superiores Cuautitlán, UNAM.

- Dunn, A. 1983. *Helminfología Veterinaria. Manual Moderno*. México, D.F.
- Fraser, A. y Stamp, J. 1989. *Ganado ovino, producción y enfermedades*. Ediciones Mundiprensa. España.
- García, A.L., Juste, R.A., Kortabarría, M.N., Bascones, M. 1993. Control de las helmintosis subclínicas del ganado ovino con albendazol: efectos en la producción. *Med. Vet.* 10: 222-228.
- Georgi, J.R. and Georgi M.E. 1990. *Parasitology for veterinarians*. Edit. W.B. Saunders Company. USA.
- Goodwin, D.H. 1975. *Producción y manejo del ganado ovino*. Editorial Acribia. Zaragoza, España.
- Goth, C.W., Brather, D., Johnson, A. 1993. *Farmacología médica*. Editorial Mosby. 13a Edición.
- Griffiths, H. 1978. *A Handbook of Veterinary Parasitology Domestic Animals of North America*. University of Minnesota Pres. Minneapolis, USA.
- Haresing, W. 1989. *Producción Ovina*. Editorial AGT Editor, S.A. Londres.
- 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. Philadelphia.
- Lazic, S., Lalic, S., Lalic, M., Pavlovic, R., Markovic, R., Nikolic, V., Avakumovic, D. y Mandic, L. 1995. Studies on the efficacy of albendazole (ICN Galenika) in the treatment of the major helminthoses of sheep. *Veterinarsky Glasnik*. 48: 511-516.

Manifacio, B.E. 1990. Eficacia del albendazol y netobimin contra *Haemonchus contortus* en ovinos con infestación experimental. Tesis de licenciatura. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, UNAM.

Marriner S.E. & Bogan, J.A. 1980. Pharmacokinetics of albendazole in sheep. Am. J. Vet. Res. 41: 1126-1129.

Marlínz, A.F. 1980. Evaluación de la actividad del albendazol contra *Thysanosoma actinoides* en ovinos. Tesis de Licenciatura. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, UNAM.

McKellar, Q.A., Scott, E. W. 1990. The benzimidazole anthelmintic agents- a review. J. Vet. Pharmacol. Therap. 13: 223-247.

McKellar, Q.A., Jackson, F., Coop, R.L. and Baggot, J.D. 1993. Plasma profiles of albendazole metabolites after administration of netobimin and albendazoles in sheep: effects of parasitism and age. British Vet. Journal. 149: 101-105.

McKellar, Q.A., Jackson, F., Coop, R.L. 1995. The pharmacokinetics of albendazole metabolites following administration of albendazole, albendazole sulfoxide and netobimin to one-month- and eight-month-old sheep. Int. J. Parasitol. 25: 1207-1212.

Merck & Co., Inc. 1991. The Merck veterinary manual. Séptima edición. N.J., USA: 205-207 y 1481-1491.

Niphadkar, S.M., Narsapur, V.S., Deshpande, V.S. Nehete, R.S. and Ranade, V.V. 1986. Field trials of albendazole against gastro intestinal nematodes of sheep. Indian Vet. J. 63: 675-677.

Ocádiz, G. 1995. Epidemiología en animales domésticos. Control de enfermedades. Editorial Trillas. México, D.F.

Olsen, W. O. 1977. Parasitología animal. Editorial Aedos. Zaragoza, España.

Onor, E. 1990. Efficacy of thiophanate and albendazole against natural infections of *Dicrocoelium dentriticum*, *Fasciola hepatica*, and gastrointestinal nematodes and cestodes in sheep. *Vet. Parasitol.* 35: 139-145.

Pandey, V.S. y Sivaraj, S. 1994. Anthelmintic resistance in *Haemonchus contortus* from sheep in Malasya. *Vet. Parasitol.* 52: 67-74.

Powers, K.G., Wood, I.B., Eckerf, 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, H. 1986. Parasitología y enfermedades parasitarias de animales domésticos. Editorial Limusa. México.

Reinecke, R.K. 1994. Parasitic control in intensive vs. non-intensive systems-ruminants. *Vet. Parasitol.* 54: 49-67.

Rodrigues, J.M., Bories, C., Emery, I., Fessi, H., Devissaguef, J.P. 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.

Ross, C.V. 1989. Sheep. Production and management. Prentice Hall. USA.

Sumano, H. 1996. Farmacología clínica en bovinos. Editorial Trillas. México.

Sumano, H., Ocampo, L. 1988. *Farmacología Veterinaria*. Editorial McGraw-Hill. México.

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

Theodorides, V.J., Nawaliski, T., Chang, J. 1976. *Efficacy of albendazole against Haemonchus, Nematodirus, Dichoaulus, and Moniezia of sheep*. *Am. J. Vet. Res.* 37: 1516-1517.

Traldi, G., Basano, F.S., Borelli, G. y Genchi, C. 1994. *Efficacy of albendazole against helminthoses of sheep and goat*. *Obiettivi e Documenti Veterinari*. 15: 49-53.

Uhlinger, C.A., Brumbaugh, G.B. 1990. *Parasite control programs*. En: *Large animal. Internal Medicine*. Edit. Por: Smith, B.P. Editorial The C.V. Mosby Company. USA.

Walt, J.A. 1990. *The TV Vet Sheep Book. Recognition and Treatment of Common Sheep Ailments*. Edit Farming Press. Gran Bretaña.

Yadav, C.L., Kumar, R., Uppal, R.P. y Verma, S.P. 1995. *Multiple anthelmintic resistance in Haemonchus contortus on a sheep farm in India*. *Vet. Parasitol.* 60: 355-360.