

46
2ej.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN**

**"COMPARACION DE LA EFICACIA ANTICESTODICA
DE DOS PRINCIPIOS DE NUEVA SINTESIS CONTRA
EL PRACICUANTEL, USANDO Hymenolepis nana
COMO MODELO EN RATONES"**

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA
P R E S E N T A
CLAUDIA EVANGELINA MINERO BALDI

ASESOR: MVZ. JUAN PABLO MARTINEZ LABAT

CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. DE MEX.

1997

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



ANIVERSARIO NACIONAL
 100 ANIVERSARIO DE
 MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
 UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
 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. Rafael Rodríguez Ceballos
 Jefe del Departamento de Exámenes
 Profesionales de la F.E.S. - C.

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

" Comparación de la eficacia anticestódica de dos principios de nueva síntesis
contra el paracitanel, usando Hydroolepis nana como modelo en ratones. "

que presenta la pasante: Claudia Evangelina Minero Baldi
 con número de cuenta: 8758066-B para obtener el TITULO de:
Química Farmacéutica Biológica

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"

Cuatitlán Izcalli, Edo. de Mex., a 20 de Mayo de 1997

PRESIDENTE O.F.B. Maricela Noé Martínez
 VOCAL O.F.B. Gloria Ortiz Gisca
 SECRETARIO M.V.Z. Pablo Martínez Labat
 PRIMER SUPLENTE M. en C. Luisa Martínez Aguilar
 SEGUNDO SUPLENTE O.F.B. Efraín Hernández Baltazar

Martínez
Gloria Ortiz Gisca
Pablo Martínez Labat
 17
 23 6

**A MIS PADRES PORFIRIO MINERO (+) Y
EVANGELINA BALDI, COMO MUESTRA DE
INFINITO CARIÑO Y AGRADECIMIENTO POR EL
SACRIFICIO BRINDADO PARA MI REALIZACION
COMO PROFESIONISTA.**

**A MI ESPOSO PABLO MARTINEZ CON AMOR
Y A QUIEN LE AGRADEZCO EL APOYO QUE
ME BRINDO PARA QUE PUDIERA LOGRAR
ESTA META.**

**A MI HIJO "EL POLLITO"
CON CARIÑO Y AMOR.**

ESTE TRABAJO FUE DESARROLLADO CON EL APOYO DE:

**PROYECTO CRAY RESEARCH
INC. NO. SC-006796**

**PROYECTO CONACYT
1064 P- N9507**

**SE AGRADECE LAS FACILIDADES AL LABORATORIO
DE MICROSCOPIA ELECTRONICA DE LA FACULTAD
DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN A CARGO DEL
DR. ELISEO HERNANDEZ BAUMGARTEN, EN ESPECIAL
AL TECNICO ACADEMICO RODOLFO ROBLES POR EL
APOYO EN EL PROCESAMIENTO DE ESPECIMENES.**

INDICE GENERAL

	Pág.
RESUMEN	
I. INTRODUCCION	1
II. ANTECEDENTES HISTORICOS	2
III. TIPOS DE PARASITOS	8
3.1 Protozoarios	8
3.2 Helmintos	9
3.3 Céstodos e himenolepiasis	9
3.3.1 Morfología	10
3.3.2 Ciclo biológico	13
3.3.3 Patogenia	14
3.3.4 Diagnóstico	15
3.3.5 Tratamiento	15
IV. EVOLUCION DE LOS BENCIMIDAZOLES (BZS)	16
4.1 Síntesis y química de ciertos antihelmínticos bencimidazólicos	17
4.2 Modo de acción de los bencimidazoles	18
4.3 Metabolismo de bencimidazoles	20
V. PRACICUANTEL	24
5.1 Eficacia clínica en infestación por <i>Hymenolepis</i> <i>nana</i>	25
VI. CARACTERISTICAS GENERALES DE LOS CARBAMATOS	27
VII. OBJETIVOS	36

VIII. MATERIAL Y METODOS	
8.1 Reproducción de ratones cepa CD1	37
8.2 Inoculación de huevos de <i>Ilymenolepis nana</i>	37
8.3 Análisis coprológico y visual de intestinos	38
8.4 Revisión intestinal	38
8.5 Revisión de parásitos en el microscópio electrónico	38
8.6 Análisis estadístico (Pba. Análisis de Varianza)	39
IX. RESULTADOS	41
X. DISCUSION	54
XI. CONCLUSIONES	57
XII. BIBLIOGRAFIA	58

INDICE DE CUADROS Y FIGURAS

FIG. 1	ESTRUCTURA QUIMICA GENERAL DE LOS FENIL CARBAMATOS DE ETILO	pág. 33
FIG.2	ESTRUCTURA QUIMICA DEL 4-HIDROXI FENIL CARBAMATO DE ETILO	34
FIG.3	ESTRUCTURA QUIMICA DEL 4-NITRO FENIL CARBAMATO DE ETILO	35
FOTOGRAFIA 1.	ESCOLEX DE <i>Hymenolepis nana</i>	48
FOTOGRAFIA 2.	MICROPELOS NORMALES DE <i>Hymenolepis nana</i>	49
FOTOGRAFIA 3.	MICROPELOS NORMALES DE <i>Hymenolepis nana</i> (20,000 aumentos)	50
FOTOGRAFIA 4.	ESTROBILIO DE <i>Hymenolepis nana</i> SOMETIDO A UN TRATAMIENTO CON 50 mg/kg DE 4-HIDROXI FENIL CARBAMATO DE ETILO	51
FOTOGRAFIA 5.	ESTROBILIO DE <i>Hymenolepis nana</i> SOMETIDO A UN TRATAMIENTO CON 50 mg/Kg DE 4-HIDROXI FENIL CARBAMATO DE ETILO (3000 AUM)	52

FOTOGRAFIA 6.	CUELLO DE <i>Hymenolepis nana</i> SOMETIDO A UN TRATAMIENTO CON 20 mg/Kg DE 4-HIDROXI FENIL CARBAMATO DE ETILO	53
CUADRO 1.	RESULTADOS	40

INDICE DE GRAFICOS

		pág.
GRAFICO 1.	EFEECTO ANTIPARASITARIO DEL PRACICUANTEL, 4-HIDROXI Y 4-NITRO FENIL CARBAMATOS DE ETILO A UNA DOSIS DE 5MG/KG	44
GRAFICO 2.	EFEECTO ANTIPARASITARIO DE LAS SUSTANCIAS PROBADAS A UNA DOSIS DE 10 MG/KG	45
GRAFICO 3.	EFEECTO ANTIPARASITARIO DE LAS SUSTANCIAS PROBADAS A UNA DOSIS DE 20 MG/KG	46
GRAFICO 4.	EFEECTO ANTIPARASITARIO DE LAS SUSTANCIAS PROBADAS A UNA DOSIS DE 50 MG/KG	47

RESUMEN

El descubrimiento y desarrollo de principios activos tiene la finalidad de alcanzar objetivos terapéuticos que mejoren la calidad de vida de los seres vivos. En el campo de la investigación el máximo logro es satisfacer las necesidades de salud de los seres vivos, y que ha ido en aumento a medida que se desarrollan nuevas enfermedades y nuevas formas de resistencia de las ya existentes.

El presente trabajo se desarrolló con el objetivo de obtener información de la posible actividad anticestódica de dos principios activos de nueva síntesis: el 4-Hidroxi fenil carbamato de etilo y el 4-Nitro fenil carbamato de etilo. Dichos principios se utilizaron a 4 diferentes dosis y fueron comparadas con un anticestódico de referencia usado en la actualidad (Pracicuantel)

Se inocularon 10 lotes de 20 ratones cepa CD1 con una suspensión de huevos de *Haemonchus* utilizando una sonda, al cabo de un mes habiéndose verificado el desarrollo de parásitos con técnicas coproparasitoscópicas y descartando animales negativos fueron tratados los lotes con los siguientes principios: pracicuantel a 5 y 15 mg/Kg, 4-hidroxi y 4-Nitro fenil carbamatos de etilo a 5,10,20 y 50mg/Kg ambas sustancias. Se tuvo un lote control. Una semana después del tratamiento se sacrificaron los animales y se procedió a la búsqueda de céstodos.

Los resultados obtenidos demostraron la existencia de propiedades anticestódicas en los principios probados en particular en el 4-Hidroxi fenil carbamato de etilo que a dosis de 5, 10 y 50 mg/Kg presentó una actividad desparasitante parecida al del pracicuantel y el 4-Nitro fenil carbamato de etilo que a una a las diferentes dosis probadas también mostró un nivel de actividad mínima aceptable.

I. INTRODUCCION

Los productos antiparasitarios han tenido una tremenda evolución en los últimos tiempos, de manera que se han desarrollado verdaderas familias de fármacos existiendo siempre la inquietud de mejorar todas sus características como su espectro de acción y su eficacia contra los diferentes tipos de parásitos (1).

Se ha establecido una investigación constante que lleva al descubrimiento y conocimiento de nuevos componentes activos, o bien el estudio de mecanismos de liberación de fármacos o una innovación básica en ellos (2).

Este desarrollo a su vez, tiene por finalidad la creación, aprovechando los descubrimientos de la investigación, sus formas de dosificación y otras formulaciones de fármacos que sean biodisponibles, estables y que puedan fabricarse repetidamente en gran escala según normas de calidad (1).

La introducción de una nueva sustancia al mercado, requiere de haber demostrado toda una serie de pruebas que demuestren la eficacia y carencia de toxicidad del principio activo, las propiedades fisicoquímicas, pruebas de toxicidad en animales de experimentación, la dosis efectiva y letal, las formas de dosificación que puedan afrontar una estabilidad y biodisponibilidad ideal, son unas de las muchas características que se evalúan para la aceptación por las dependencias que controlan la salud y bienestar de la población en cada país (1,3).

A medida que creció la habilidad de los químicos para sintetizar, aislar y caracterizar nuevos compuestos, y que los farmacéuticos aprendieron más acerca de la acción de los fármacos y los mecanismos biológicos de la salud y la enfermedad, la búsqueda de nuevos principios activos tuvo una base cada vez más poderosa. Hoy los fármacos útiles se extraen de productos naturales, por síntesis química o por combinación de ambas fuentes mediante métodos que van desde el descubrimiento fortuito o casual hasta la síntesis racional en una gama muy completa (4).

Los "químicos orgánicos" de la industria farmacéutica obtienen cientos de nuevos compuestos cada semana, casi siempre el químico tiene razones específicas para sintetizar un

compuesto determinado: consideraciones teóricas, químicas, medicinales, mecanismos biológicos, etc. Y a medida que se conoce más sobre las bases moleculares de las funciones normales y alteradas, surgen también hipótesis más específicas acerca de qué mecanismos moleculares pueden controlarse con fármacos para curar o mejorar la condición de un paciente (4,5).

II. ANTECEDENTES HISTORICOS

La Parasitología, al igual que otras disciplinas biológicas, surgió en el siglo pasado como resultado del progreso de las ciencias básicas, la aplicación del método científico y el avance en la investigación que indujo al estudio de los diferentes aspectos de las enfermedades de causa desconocida o atribuida a los agentes más extraños.

Ya Anton Van Leeuwenhoek, en el siglo XVII, en sus observaciones microscópicas, había descubierto en las heces del hombre la presencia de quistes, lo mismo sucedió con otros parásitos visibles a simple vista, algunos de los cuales se pensaba eran el producto de la descomposición de líquidos o exudados. Francesco Redi, llamado el padre de la Parasitología, publicó en 1688 descripciones de piojos, garrapatas y ácaros del hombre y animales domésticos. Durante el siglo XVIII y principios del XIX, el interés de los investigadores se centró en la descripción de especies parasitarias y su clasificación zoológica (6).

Desde tiempos inmemoriales los parásitos fueron reconocidos como causantes de enfermedad humana, probablemente por el gran tamaño de algunos que permitía observarlos cuando eran eliminados espontáneamente. Las más antiguas publicaciones conocidas, como el papiro de Ebers, 1,600 años A.C., hacen referencia a gusanos dañinos al hombre. La medicina de Persia y Grecia daba importancia a los parásitos e Hipócrates recomendaba métodos para su tratamiento (7).

Desde principios del siglo XIX las ciencias básicas y tecnológicas progresaron rápidamente, influyendo en el avance de los conocimientos científicos, biológicos y su aplicación en la medicina humana y animal, en la agronomía, ingeniería y otras ramas de las

ciencias y la tecnología. El proceso de industrialización se expandió rápidamente por el mundo y la humanidad se benefició enormemente con la aplicación de la energía eléctrica, los motores y los medios mecanizados de transporte. Estos mismos adelantos repercutieron en el progreso de las comunicaciones, facilitando el intercambio entre los pueblos, acortando las distancias, favoreciendo el comercio y también la difusión de infecciones. Paralelamente, influyeron en la vida humana diversos fenómenos sociales que se acentuaron durante lo que lleva transcurrido el presente siglo tales como el crecimiento demográfico acelerado y el consiguiente predominio de los grupos juveniles en las poblaciones; el proceso de urbanización que se derivó de la migración de los campesinos hacia las grandes ciudades, el incremento de la cultura media de los ciudadanos y sus aspiraciones por condiciones de vida mejores (8).

En países industrializados y de niveles de vida y bienestar material más elevados y en muchas regiones urbanas de los países en desarrollo, las mejores condiciones sanitarias y de atención médica determinaron una notable disminución de las infecciones parasitarias transmitidas por el suelo y por las aglomeraciones de grupos humanos (3,7).

Las enfermedades infecciosas acompañan al ser humano en todo su tránsito vital; desde el nacimiento se inicia la colonización microbiana de la piel y las mucosa superficiales, y se establecen las floras características del árbol respiratorio superior del tubo digestivo y de la vía genitourinaria inferior.

En el siglo pasado, las enfermedades infecciosas eran responsables de la mayoría de los episodios morbosos y la primera causa de muerte y en los niños menores de 5 años el impacto era aún mayor y con una mortalidad infantil siempre mayor de 200 lactantes durante el primer año de vida por cada 1,000 nacidos vivos. Esto se originaba de la elevada incidencia de infecciones, muchas de ellas muy graves tales como: tosferina, difteria, sarampión, diarreas, tuberculosis, tétanos y neumonías, entre otras.

Los avances médicos en materia de enfermedades infecciosas por medio de la Microbiología, Inmunología, Quimioterapia y Antibioterapia han complementado el progreso en el saneamiento ambiental, la higiene de alimentos, bebidas y en la educación médica de la población. La declinación en las tasas de ataque de las enfermedades infecciosas

se inició en la segunda mitad del siglo XIX antes de que se dispusiera de sueros antitóxicos o de vacunas eficaces. Los primeros antimicrobianos aparecieron en los años veinte del presente siglo, los quimioterapéuticos antimicrobianos (sulfonamidas) en los treinta y la aplicación en gran escala de la penicilina se inicia hasta 1946.

Desde que existe un registro de estadísticas vitales (1922) hasta nuestros días, las enfermedades infecciosas ocupan los primeros lugares como causas de enfermedad y muerte. En 1929 de las 10 primeras enfermedades o condiciones de mortalidad, ocho fueron infecciosas y la única sin aparente relación microbiana, la mortalidad asociada con el nacimiento, ocupó el séptimo lugar y los accidentes el décimo.

En general, la letalidad de casi todas las enfermedades infecciosas particularmente en lactantes y preescolares menores, es más alta en México que en otros países desarrollados. Se aducen varios factores, la desnutrición proteico-calórica, la tardanza para buscar asistencia médica, la cobertura insuficiente y defectuosa de las inmunizaciones, el incumplimiento de las prescripciones médicas y la mayor frecuencia de infecciones o infestaciones múltiples o agregados al padecimiento original (8).

Las infecciones parasitarias constituyen indicadores sensibles de los factores ecológicos y, en particular, de aquellos derivados del ambiente natural o de las modificaciones introducidas por el hombre (industria, represas, carreteras, basureras, cultivos agrícolas y proyectos pecuarios, deforestación, contaminación de aguas, suelos y atmósfera, etc) (3,8).

Se ha calculado que en el mundo más de 3 mil millones de seres humanos, además de un número mayor de animales domésticos y salvajes, sufren parasitosis. Aunque estos padecimientos representan el más urgente problema de salud del hombre, han sido también los más descuidados. En teoría, las parasitosis son relativamente sencillas de tratar, porque en casi todos los casos se conocen los agentes etiológicos, sin embargo, es común encontrar entre los individuos afectados, la presencia de varios tipos de parásitos que da por resultado los síndromes parasitarios (1,7).

Estas infecciones e infestaciones presentan algunas características generales comunes que se pueden resumir como sigue:

a) Afectan a individuos de todas las edades, pero especialmente a los niños y a los adultos jóvenes de ambos sexos en las etapas de mayor productividad. El desarrollo físico y mental de los niños se perturba, lo cual los marcará para toda su vida.

b) Tienen las características de infecciones familiares. El caso clínico que consulta el médico, muchas veces representa el indicador de la infección de otros miembros del grupo familiar.

c) Producen escasa sintomatología o ésta es atípica o atenuada. En general, las infecciones asintomáticas predominan más que los casos clínicos típicos. Consecuentemente sólo se hospitalizan los pacientes de mayor gravedad. La mayoría de las infecciones son atenuadas en ambulatorios o consultorios externos.

La malnutrición proteíno-energética deprime la respuesta inmune de los hospederos e influye en la evolución clínica.

d) Prevalen en áreas rurales o sub-urbanas, desprovistas de agua potable y alcantarillado.

Comunmente se trata de poblaciones carentes de atención médica y sin infraestructura básica ni sanitaria. A menudo se comprueban infecciones por varias especies de parásitos o asociadas a bacterias y virus, con la consiguiente sinergia en las alteraciones resultantes.

e) Prevalen en individuos de escasa cultura o en proceso de aculturación o transculturación cuya ignorancia en instrucción básica y sanitaria lo induce a practicar acciones o hábitos perniciosos para la salud y la de sus semejantes.

f) La atención médica insuficiente y la falta de laboratorios de diagnóstico accesibles determinan que pasen inadvertidas y consecuentemente, que no se registren en la estadística de morbilidad y mortalidad.

En general, las autoridades sanitarias, presionadas por otros problemas aparentemente de mayor gravedad o urgencia, tienden a despreocuparse de las enfermedades parasitarias y no conceden suficientes recursos para su diagnóstico y control.

En síntesis, pobreza, vivienda insalubre, ignorancia, carencia de atención médica, mala nutrición, hábitos perjudiciales, constituyen los factores antropológicos, sociales y humanos esenciales para las endemias parasitarias, las que a su vez repercuten en el deterioro de la calidad de vida de las poblaciones (8).

Se posee información epidemiológica básica prácticamente de todas las parasitosis importantes que afectan al hombre. Esta información incluye los estadios de los parásitos cuando son expulsados del cuerpo humano o aquellos que pasa a un artrópodo mientras se alimenta sobre la piel; el desarrollo extrínseco del parásito, ya sea en el suelo o en el agua o en el cuerpo de hospedero requerido u hospederos alternos necesarios, y la manera mediante la cual cada parásito tiene acceso al interior del cuerpo humano.

Algunas enfermedades parasitarias se deben a contacto directo de persona a persona. La infección por oxiuros (enterobiasis) es un ejemplo de parasitosis transmitida por contacto. Otras infecciones parasitarias llegan al hombre directamente con las excretas humanas (giardiasis, amibiasis) mientras que otras llegan por alimento o agua contaminados por heces o precisan hospederos alternativos, vectores o un periodo de desarrollo en la tierra o en el agua. Tanto la incidencia como la gravedad de las infecciones humanas está en proporción con el grado de higiene personal y colectiva, así como la resistencia de los agentes patógenos a los cuales se expone un individuo. Las migraciones de las poblaciones humanas han contribuido en gran parte al desarrollo de parásitos animales en nuevas regiones. Hay pruebas que indican que la fiebre amarilla, el dengue, el paludismo, la infección por la tenia de los peces, las uncinariasis, la esquistosomiasis mansoni, la filariasis de Bancroft y otros tipos de filarias así como dracunculosis fueron introducidos en el hemisferio occidental por los colonizadores blancos y sus esclavos traídos de Africa. Cuando el clima, los hospederos intermediarios y las costumbres populares eran favorables, estas enfermedades se establecían en el nuevo medio ambiente. Por el contrario, es probable que la nigua (*Tunga penetrans*) fuera originalmente propia de las zonas cálidas del hemisferio occidental y haya sido llevada a Africa, donde actualmente es un parásito cutáneo que reviste características de mayor importancia que en su lugar de origen. La enfermedad de Carrion, producida por *Bartonella bacilliformis*, y la

infectación por la mosca *Dermatobia hominis* existían ya probablemente en América antes del primer viaje de Colón. Aunque la uncinaria *Ancylostoma duodenale* sólo existía en principio en la zona templada septentrional y el *Necator americanus*, en el cinturón tropical del hemisferio oriental, las migraciones de norte a sur y viceversa, en particular desde China y el norte de la India al archipiélago malayo, han hecho que se mezclen ambas especies de uncinarias tanto en las poblaciones indígenas como en las inmigrantes.

Algunos pediculistas eminentes sostienen que las razas o especies de piojos parásitos del hombre eran originalmente de colores diferentes como mecanismo de adaptación a la tonalidad de la piel de las distintas razas humanas. La emigración, la mezcla y el cruce de las poblaciones han hecho desaparecer estas diferencias de color en los piojos parásitos.

Incluso hoy en día, ciertos grupos aislados de poblaciones humanas aborígenes conservan algunas especies de parásitos no mezclados, como las uncinarias, mientras que las poblaciones que los rodean y que han llegado en época más reciente al país, albergan especies distintas. Más aún, el contacto con algunas infecciones como la fiebre amarilla, el paludismo y la amibiasis, ha producido una inmunidad o resistencia importantes a estas enfermedades entre las poblaciones nativas, mientras que los recién llegados a las zonas son mucho más susceptibles de infección o presentan manifestaciones más graves cuando se infectan (6,7).

Además de las emigraciones pacíficas de los pueblos, las guerras y las conquistas han contribuido en gran medida a modificar la distribución geográfica y la epidemiología de las enfermedades de la especie humana. La viruela, el tífus, la peste y la sífilis han tenido efectos importantes sobre el desarrollo social y económico. A consecuencia de la exposición al contacto en zonas de gran endemidad, entre 1941 y 1945, el personal militar contrajo muchas enfermedades parasitarias exóticas o al menos raras en los países de donde procedían, como por ejemplo, el paludismo, la amibiasis, el khala-azar, la leishmaniasis cutánea, la uncinariasis, la estrogiloidiasis, la filariasis de Bancroft y la esquistosomiasis. No obstante, los servicios de salud pública de la mayoría de los países, en colaboración con la Organización Mundial de la Salud (OMS) han establecido medidas de protección que han logrado que dichas enfermedades no hayan tenido grandes oportunidades de establecerse en nuevos focos (3,8).

En 1970, la tendencia de las causas de defunción registró las mayores tasas en los rubros de las enfermedades de origen bacteriano y parasitario, las enfermedades del aparato respiratorio, circulatorio y otras. De los años 20 hasta 1982 las infecciones intestinales muestran un marcado decremento.

Entre los problemas de salud-enfermedad en las que participan los factores de subdesarrollo dominan los cuadros diarréicos, y después en menor grado la lepra, la teniasis y la cisticercosis. Estas últimas están ligadas a la ingestión de parásitos presentes en las materias fecales como consecuencia del bajo nivel higiénico y del fecalismo al aire libre o del consumo de carne infectada (3).

III. TIPOS DE PARASITOS

La distinción más general en la morfología de los parásitos está dada por el número de células que los componen. Existen protozoos y metazoos parásitos. Los primeros constituidos por una sola célula y los últimos pluricelulares que incluyen grupos con diferente nivel evolutivo entre los que se sitúan los helmintos (nematodos, cestodos, acantocéfalos) y los artrópodos. En estos organismos se puede considerar la existencia de una estructuración célula-tejido-aparato-sistema que integra al individuo de diferente nivel evolutivo con más o menos propiedades o componentes (6).

3.1 PROTOZOARIOS

Los protozoarios son organismos unicelulares de forma y tamaño variables. Todos los protozoarios parásitos del hombre son microscópicos. Los protozoarios tienen muchas estructuras especializadas y complejas que les sirven para alimentarse o moverse. Por diversas razones, entre las que están la complejidad de su organización y el hecho de que

ciertos protozoarios tienen más de un núcleo, algunos investigadores han sugerido que a estos organismos se les considere acelulares.

3.2 HELMINTOS

Los helmintos son animales invertebrados, de vida libre o parasitaria, conocidos como gusanos. Principalmente se distinguen los Platyhelminthes o gusanos aplanados, y los Nematelminthes o gusanos cilíndricos. Los Platyhelminthes incluyen a los tremátodos y los céstodos, los platelmintos se caracterizan por su aspecto aplanado o acintado, con simetría bilateral, sin cavidad celómica. Con excepción de algunas planarias, todos son parásitos.

Los tremátodos son platelmintos cuyos fases adultas son aplanadas dorsoventralmente y tienen un aspecto ovalado o foliáceo. Presentan una ventosa muscular peribucal y una ventosa ventral o acetábulo. Casi todos son hermafroditas.

Los céstodos son aplanados dorsoventralmente, semejan cintas y por ello se les denominan tenias; son de tamaño variable, pero de constitución anatómica semejante, en la cual se puede diferenciar el escolex, el cuello y el estróbilo.

Los nemátodos son cilíndricos, alargados y aguzados en los extremos, de sección redonda con simetría bilateral, no segmentados y de tamaño variable (7).

3.3 CESTODOS E HIMENOLEPIASIS (*Hymenolepis nana*)

Los céstodos son helmintos hermafroditas, endoparásitos, con el cuerpo acintado y sin cavidad corporal ni tubo digestivo. Su tamaño oscila de unos pocos milímetros a varios metros de longitud. el cuerpo consta de una cabeza o *escolex*. Normalmente, éste va seguido de una porción corta sin segmentar denominada *cuello*, y, de forma general, el resto del cuerpo o *estróbilo* consta de un número de segmentos o *proglottis* separados por constricciones transversales que varían considerablemente de forma y tamaño (9).

La himenolepiasis es causada por la presencia y acción del *Hymenolepis nana* el cual ha sido también denominado gusano enano en forma de cinta y que tiene una distribución mundial. Debido a la posibilidad del desarrollo de un ciclo directo en este parásito *H. nana* ha sido

considerado el céstodo más común en todo el mundo. Esta infestación es la más comúnmente vista en niños, aunque los adultos también son infectados (10).

La himenolepiasis en algunos países de climas templados es frecuente sobre todo en la edad escolar y preescolar, se puede agrupar dentro de las helmintiasis transmitidas por fecalismo, la forma de infección es por ingestión del huevo de *Hymenolepis nana* excretado por la materia fecal y por contaminación fecal. Hay dos especies de *Hymenolepis* productoras de la enfermedad que son *H. nana* y *H. diminuta*, algunos autores coinciden en poner a *H. nana* en el género *Yampirolepis*.

H. nana del ratón es similar morfológicamente a la especie humana, muchos trabajos han estudiado la especificidad de estas dos variedades, pero no han alcanzado conclusiones satisfactorias que las diferencien (11).

3.3.1 MORFOLOGIA

El gusano adulto está constituido por una cadena de unidades productoras de huevos, en número variable, las cuales se conocen con el nombre técnico de proglótides, y se desarrollan a partir del extremo distal de un escólex, mediante el cual el gusano se fija a la pared intestinal de su hospedero. El cuerpo del gusano presenta las siguientes regiones características: 1) el escólex, que es el órgano de fijación; 2) el cuello, o región de crecimiento, que se encuentra inmediatamente por detrás de la cabeza; 3) proglótides inmaduras, las cuales se desarrollan a partir del extremo distal del cuello 4) proglótides maduras, y 5) proglótides grávidas.

El escólex es un órgano muscular más o menos distendido que en *H. nana*, tiene un rosetelo armado con un anillo de ganchos que consta de 30 elementos.

El cuello es una región estrecha y en algunas especies no existe. Esta región no tiene características anatómicas especiales, pero es la porción del gusano a partir de la cual se originan las proglótides, el escólex y el cuello son estructuras muy importantes, ya que la infección persiste mientras esta porción del gusano permanezca fija a la pared intestinal del hospedero, aún cuando la mayor porción del estróbilo se haya desprendido y evacuado. A partir de la porción distal del cuello se originan divisiones transversales, las cuales indican el inicio de la formación de las proglótides. En dirección a la porción distal del organismo, estas proglótides se diferencian cada vez más tanto externa como internamente. La región de las proglótides inmaduras se caracteriza por estar constituida por unidades que empiezan a diferenciarse, en las cuales los órganos sexuales permanecen inmaduros. Más alejados del escólex se encuentran las proglótides maduras. Estos segmentos son más grandes y cada uno de ellos contiene un juego completo (en algunas especies dos) de órganos genitales masculinos y femeninos (cada segmento es hermafrodita). Las proglótides grávidas son las que se encuentran más alejadas del escólex; en ellas, los órganos genitales primarios se han reducido considerablemente o incluso se han atrofiado, en cada segmento se ha desarrollado considerablemente el útero lleno de huevos.

El estróbilo no es fundamentalmente metamérico o segmentado, aunque hay una repetición de los órganos genitales, así como de las comisuras transversa y de los tubos excretores.

El gusano adulto se fija de forma característica a la pared de la porción media del intestino delgado del hospedero. El escólex funciona estrictamente como un órgano de fijación. No hay aparato digestivo o alimentario especializado. El alimento se absorbe a través de la cutícula del gusano, que tiene una función protectora y también proporciona una membrana para intercambio molecular con el entorno . Las funciones del intercambio y permeabilidad de la cutícula se aumentan por características topográficas que maximizan el área superficial . Existe en la superficie una capa de microvellosidades (microtricos)

extendidas en su totalidad, que es comparable al borde en cepillo del epitelio intestinal del hospedero.

Son funciones de la cutícula el transporte activo de enzimas y presumiblemente la secreción de sustancias que inactivan enzimas del hospedero, las cuales digieren los céstodos muertos o moribundos, pero no los vivos.

El sistema excretor es tan primitivo como el de los tremátodos, con células en flama, capilares y tubos conectores. De forma característica, cada gusano tiene un par de tubos colectores longitudinales principales, uno dorsal, y otro ventral, localizados sobre los márgenes laterales y que se vacían a través de una vejiga terminal; sin embargo, en el gusano adulto sólo es posible observar un par de troncos longitudinales laterales. Estos troncos surgen de una red anastomótica complicada. El sistema nervioso está confinado principalmente al escólex, en donde existe un complejo conjunto de ganglios con comisuras conectantes, así como nervios apicales que tienen funciones tanto sensitivas como motoras. Generalmente hay cinco pares de nervios que emergen del sistema nervioso central, los cuales se extienden hacia la porción distal a través de las proglótides: a saber, un par de nervios laterales y principales, 2 pares de nervios accesorios laterales y 2 pares de fibras nerviosas submedianas. Estas estructuras proporcionan, en el mejor de los casos, una coordinación muy pobre del estróbilo completo. Las comisuras transversas se encuentran principalmente en la porción proximal y no en el extremo distal de cada proglótide.

Los órganos genitales están complejamente desarrollados en cada proglótide. Los testículos son generalmente múltiples y están distribuidos en todo el plano medio de cada proglótide madura.

En el sistema femenino hay una vagina que se dirige del interior de la región del atrio genital hacia el ootipo. En su porción terminal interna generalmente hay un receptáculo seminal y un conducto espermático. Por lo común, el ovario es bilobulado y se encuentra por detrás del plano ecuatorial de cada proglótide. El oviducto, que recibe al conducto espermático, se abre dentro del ootipo.

La forma y características del útero grávido son útiles para establecer el diagnóstico de especie.

Los huevos se forman en el ootipo y se almacenan en el útero; están constituidos por un óvulo fertilizado y material de la yema, envueltos por una membrana embrionaria, por fuera de la cual se encuentra la cápsula característica (el embrióforo).

El huevo de *Hymenolepis nana* es ligeramente ovalado, de unos 45 micrómetros de diámetro, con una membrana o cubierta más o menos transparente, en su interior observamos la presencia de un embrión, oncósfera o hexacanto y uno de los detalles más interesantes es que tiene pequeñas salientes a manera de polos; de esos polos emergen unas estructuras delgadas que semejan flagelos, ubicadas entre el espacio de la cubierta del embrión y de la cubierta total del huevo, estas especies de flagelos se llaman filamentos polares (7).

Por la coordinación del cuerpo entero, el céstodo es capaz de mantener su posición en el intestino. En condiciones de adelgazamiento, intoxicación o aumento del peristaltismo, el equilibrio se pierde y la mayor parte del gusano se separa del escólex y es eliminada espontáneamente.

Parece que los mecanismos inmunitarios del hospedero no causan destrucción de los parásitos, una vez que se han establecido en los tejidos, aunque con el tiempo pierdan vitalidad, mueran y a menudo se calcifiquen.

3.3.2 CICLO BIOLÓGICO

El parasitismo por este céstodo implica siempre la presencia de muchos ejemplares; los parásitos adultos se localizan en el intestino delgado de los hospederos definitivos que son las ratas, ratones y el hombre. Algunos autores diferencian *H. nana* de los roedores como variedad fraterna, morfológicamente igual a la humana, pero con capacidad de infectar sólo a los animales. Los huevos son infectantes inmediatamente salen en las materias fecales y no requieren hospedero intermediario. La transmisión se hace por vía oral, la oncósfera se libera en el duodeno y penetra en la mucosa intestinal donde forma una larva llamada cisticercoide, la cual al cabo de varios días sale nuevamente a la luz intestinal, para formar el parásito adulto que se fija en la mucosa. El ciclo completo desde la entrada del huevo, es aproximadamente de 3 semanas. De acuerdo al ciclo descrito se considera al hombre como

hospedero definitivo e intermediario de éste parásito. Existe la posibilidad de que los huevos den origen a oncosferas en el intestino sin salir del hospedero, en cuyo caso puede haber hiperinfección interna (6,11).

3.3.3 PATOGENIA

Patogénicamente uno de los elementos más importantes en la himenolepiasis incluyen en un primer plano la quimofagia que implica el consumo de productos procedentes de la digestión intestinal, en infestaciones masivas puede provocar problemas de tipo nutricional y en segundo plano los productos de excreción que se liberan como consecuencia de su metabolismo, éstos son una serie de productos y resultan tóxicos para el organismo humano, dichos productos se absorben a nivel de la pared intestinal, provocando así disfunción intestinal, éste es básicamente el mecanismo de daño; otros mecanismos menos importantes se asocian al sitio de fijación ya que al fijarse el escólex con sus ventosas y ganchos en el caso de *H. luanan*, eso provoca un poco de irritación, pero no va más allá, ya que el resto del parásito se encuentra libre hacia la luz intestinal sin producir mayor daño. El cuadro clínico que se genera se caracteriza por trastornos digestivos o enterales inespecíficos, el más importante de ellos es la distensión abdominal, aunque también existe sensación de plenitud particularmente post prandial, en algunas ocasiones un poco de aumento en el tránsito intestinal originando que cambien las características físicas de la materia fecal haciéndola un poco más líquida; otros datos inespecíficos son hiporexia, y eventualmente dolor en epigastrio (9).

Nemátodos, tremátodos, cestodos y acantocéfalos, cada uno de ellos han sido adaptados por diferentes caminos hacia el microambiente del intestino de los vertebrados.

3.3.4 DIAGNOSTICO

La detección se hace en el laboratorio mediante la observación del característico huevo, con el cual además podemos hacer el diagnóstico diferencial para establecer si se trata de *Haemonchus contortus* especie poco común (12).

3.3.5 TRATAMIENTO

Una vez establecido el diagnóstico tenemos el problema es establecer el tratamiento de la himenolepiasis a base de Niclosamida o Clorosalicilamida, la niclosamida se usa en promedio de dos gramos diarios durante seis días, la clorosalicilamida se usa en dosis única de 40 a 50 mg/kg de peso, en este caso se trata de uno de los parásitos más rebeldes, primero por estar entre la vellosidad intestinal y el medicamento no llega fácilmente hasta donde está, y segundo porque los antihelmínticos de que disponemos han demostrado una eficacia limitada, para ello los alternativos son la niclosamida, el praziquantel y el albendazol (13).

Debido a la rebeldía de esta parasitosis es indispensable que se realicen estudios de control posteriores al tratamiento, determinando que realmente se resolvió el problema, debido a que con gran frecuencia encontramos que siguen siendo positivos los exámenes de control y a veces debe recurrirse a dar de nueva cuenta el tratamiento para tener la certeza de acabar con el problema parasitario, su ciclo de autoinfección interna es lo que mantiene la parasitosis.

La importancia económica de las infecciones helmínticas, ha sido ampliamente reconocida en el campo de la cría de animales y probablemente ésta es la razón de que muchos de los avances en la quimioterapia de las helmintiasis provenga inicialmente del ensayo en el área de salud animal y una vez probadas las bondades de un determinado principio se extienda su uso a la población humana (7,10,14). La detección de parásitos que muestran una gran resistencia al tratamiento en primera instancia o bien aquellos que la desarrollan gradualmente han sido motivo de que gran cantidad de gente se dedique al desarrollo de productos que resuelvan esta situación y un ejemplo de esto nos lo brindan el

grupo de los bencimidazoles que han sufrido una evolución muy importante en las últimas décadas.

IV. EVOLUCION DE LOS BENCIMIDAZOLES (BZS)

El descubrimiento del tiabendazol en 1961 abrió las puertas para el desarrollo de un amplio rango de compuestos bencimidazólicos. En el tiabendazol se le encontró un amplio espectro de actividad particularmente contra nemátodos, sin embargo, su uso ha sido limitado en humanos por su toxicidad. Con la llegada de productos menos tóxicos, el uso del tiabendazol se ha limitado al tratamiento de estrongiloidosis por su buena absorción (14).

Generalmente los bencimidazoles tienen una buena solubilidad limitada, aunque los profármacos pueden incrementar la solubilidad en agua, y así ser usados contra infecciones sistémicas, los bencimidazoles son más frecuentemente usados para parásitos intestinales en particular en la práctica veterinaria por su amplio espectro y baja toxicidad. En la práctica clínica humana, comúnmente sólo son usados tres compuestos bencimidazólicos: albendazol, flubendazol y mebendazol. Estos muestran tener una alta eficacia y seguridad para el tratamiento de la mayoría de las infecciones helmínticas intestinales tanto en tratamiento individual como en masa (1,14).

Su absorción limitada y rápido metabolismo ha significado que sólo a altas y prolongadas dosis son efectivas en el tratamiento de infecciones sistémicas en humanos, como en el caso de infecciones humanas tales como hidatidosis y neurocisticercosis que ahora se sabe son susceptibles a tratamiento con estos medicamentos.

Una investigación de los efectos quimioterapéuticos de dos antihelmínticos, albendazol y mebendazol en ratones y ratas infectadas con *Hymenolepis microstoma* e *Hymenolepis diminuta* demostraron que tanto a una dosis única de 50 mg/Kg así como a tres dosis diarias

de 50 mg/Kg de mebendazol no hubo efecto alguno sobre los céstodos, así como con el albendazol a una dosis de 50 mg/Kg, sin embargo si mostró una reducción de gusanos en un 50%. (11) .

4.1 SINTESIS Y QUIMICA DE CIERTOS ANTIHELMINTICOS BENCIMIDAZOLICOS

Una base interesante en los bencimidazoles es el sistema de anillos que es como un núcleo del cual el desarrollo potencial de agentes terapéuticos fue establecido en los 50's y se encontró que el 5,6-dimetil 1-(alfa-D-ribofuranosil) bencimidazol era una parte integral de la estructura de la vitamina B₁₂. Como resultado de éstos interesantes y extensos estudios, han determinado un estadio saludable que ha tenido beneficios en el tratamiento de enfermedades parasitarias. El descubrimiento del tiabendazol en 1961 estimuló a futuro a los químicos de todo el mundo al diseño y síntesis de varios cientos de bencimidazoles para su investigación en actividad antihelmíntica, pero menos de veinte de ellos fueron llevados a uso comercial. El nombre de bencimidazol implica a un sistema de anillos bicíclicos en el cual el benceno ha sido fusionado en sus posiciones 4-5 del heterociclo (16).

Los bencimidazoles son compuestos en general y bencimidazoles carbamatos en particular, son materiales cristalinos, con un punto de fusión alto y relativamente insolubles en agua. Los compuestos no sustituidos en cualquiera de los imidazoles poseen átomos de nitrógeno que les proporcionan características ácidas y básicas.

El camino sintético de varios bencimidazoles es por medio de dos pasos: primero un anillo bencénico que contenga el sustituyente deseado y un grupo 1,2, diamina seguido por el cierre del anillo del 1,2 diaminobenceno (o-fenildiamina) derivado para la formación del anillo imidazólico. En muchos casos, el cierre de este anillo es el paso final de la síntesis del bencimidazol deseado o seguido por otra extensiva derivación de el sistema de anillos o de los sustituyentes exocíclicos existentes (16,17).

4.2 MODO DE ACCION DE LOS BENCIMIDAZOLES

Con el descubrimiento del tiabendazol en 1961, el compuesto precursor general de los bencimidazoles (Bzs) como un clásico de bajas dosis y amplio espectro antihelmíntico, con un índice terapéutico ya establecido. La subsecuente cascada de patentes, durante los siguientes 25 años, encabezó el desarrollo experimental o comercial a futuro de 15 principios y prodrogas bencimidazólicas. La característica central de los bencimidazoles es su toxicidad selectiva para helmintos, desde mediados de los 60's el modo de acción, ha sido investigado extensamente y el entendimiento de cómo actúan con radicales sometidos. El modo primario de acción de éstas sustancias involucra la interacción que tiene con el citoesqueleto eucariótico, proteína tubulina. La subunidad de túbulos tubulina, es una proteína dímera compuesta por subunidades alfa y beta de aproximadamente 50kDa cada una. Estructuralmente, la alfa y beta tubulina son proteínas heterogéneas, productos de familias multigénicas, y presentan modificaciones post-transcripcionales. La secuencia de tubulina de una amplia diversidad de especies ha sido reportada con un alto grado de homología. Existen microtúbulos en equilibrio dinámico con la tubulina, la proporción de tubulina dímica a microtúbulos poliméricos es controlado por un rango de proteínas endógenas regulatorias y cofactores. Este equilibrio puede ser alterado tanto *in vivo* como *in vitro* por sustancias exógenas conocidas como inhibidoras de microtúbulos, muchos pero no todos los inhibidores basan su acción en unirse a la tubulina y prevenir su propia asociación de subunidades individuales, el resultado es una capa de microtúbulos al final de la asociación, mientras que los microtúbulos continúan disociándose desde la terminación opuesta, con una pérdida neta de microtúbulos. Una implicación de éste fenómeno es que no es necesario para inhibidores que enlazan los dímeros de tubulina, y así inhibir la polimerización, es suficiente para ellos una capa de microtúbulos. Los inhibidores de microtúbulos son un grupo de diversos compuestos estructurales producidos por hongos, plantas, organismos marinos, animales eucarióticos superiores y más recientemente, sintéticos. Ellos muestran un amplio espectro de selectividad y no selectividad tóxica contra géneros eucariotas; algunos de los bien caracterizados inhibidores de microtúbulos como los son la vinblastina y vincristina les ha

sido encontrado un uso en la quimioterapia cancerígena, pero muchos también son muy tóxicos en el uso terapéutico.

Borges y De Nollin citados por (14) primeramente informaron la desintegración de la matriz normal de microtúbulos en células intestinales de *Ascaris suum* tratados con mebendazol, estudios subsecuentes confirmaron esta observación en otras especies de helmintos bencimidazol-sensibles.

La actividad potente de los bzs como inhibidores de la polimerización de tubulina en mamíferos, es paradójica difiriendo su actividad in vivo. La paradoja puede ser condensada en dos preguntas: 1) ¿porqué la toxicidad en mamíferos es baja, dando la actividad potente inhibitoria de los bzs sobre microtúbulos? 2) ¿cómo pueden los bzs interactuar en un sitio común dentro de una proteína eucariótica para matar helmintos selectivamente?. La comparación entre la actividad de los bencimidazoles que causan el 50% de inhibición al crecimiento de células L₁₂₅₀ in vitro y 50% de inhibición de huevos de nemátodos sugiere que sólo los parásitos sobrevivirían al tratamiento, desarrollos recientes de técnicas in vitro para la evaluación de actividad larvicida mostró que había selectividad entre células mamíferas y nemátodos, de manera consistente con la diferencia de dosis in vitro entre eficacia y toxicidad del hospedero (11,15,16).

La demostración de la selectividad de la unión de bzs entre helmintos y mamíferos proporciona un argumento fundamental para la tubulina como el sitio de acción de éstos. Sin embargo, es también necesario sostener el papel de la tubulina en la interacción bz-parásito. Este puede ser validado por la relación comparativa estructura-actividad de análogos de los bzs, por estudios de unión de ellos y compuestos no emparentados, por comparación de los datos sobre selectividad de especie bz-selectividad, y resistencia del aislamiento obtenido in vivo y in vitro con [³H] unión bencimidazol-carbamato (15,16).

Para establecer una correlación entre un evento bioquímico (unión) y un punto final farmacológico es esencial quitar el hospedero de un sistema de ensayos, ya que el hospedero afectará la habilidad por la vía de absorción del fármaco, excreción y metabolismo. La potencia en un ensayo de huevos incubados, puede estar relacionada con la resistencia del

fármaco y la unión [³H]bzo pero es limitada para un estrecho rango de hidrofobicidad para el fármaco, en donde la partición del cascarón es posible. Métodos que evalúan la acción larvícida por inhibición del desarrollo de huevos a L₃ elimina esta propuesta, con la excepción del tiabendazol, la correlación entre los valores DL₅₀ en el desarrollo larvario y la inhibición de la unión del [³H]mebendazol a tubulina es aparente. La afinidad para la tubulina como evaluación por la habilidad de los componentes para inhibir la unión del [³H]mebendazol es muy predictiva para la actividad larvícida *in vivo*. Es interesante que de los 60 bencimidazoles no carbamatos examinados, el tiabendazol fue el más potente inhibidor de la unión [³H]mebendazol, subrayando esta selección inicial *in vivo* como un antihelmíntico. La resistencia de algún organismo es definido por el cambio en la farmacodinamia del fármaco) absorción, distribución, metabolismo, excreción y sitio de acción) por lo tanto, la resistencia necesita no necesariamente ocurrir en el sitio de acción, pero mostrando los cambios que ocurren en el sitio de acción es una herramienta poderosa para resolver el modo de acción. La observación que detectó la resistencia a bzo por técnicas *in vivo* y *in vitro* fué correlacionada con el grado de unión [³H]mebendazol que es también una fuerte confirmación de tubulina como el sitio de acción de bzo. Es importante notar que por otros modos de acción postulados, por ejemplo, la reducción de la fumarato-reductasa y glucosa, limitó estudios de resistencia a aislamientos que también mostraron una actividad reducida. Así, la diferencia entre la actividad bioquímica y aislamiento no es una prueba concluyente de un modo de acción.

4.3 METABOLISMO DE BENCIMIDAZOLES

El metabolismo de los compuestos bencimidazólicos, depende fuertemente de un sustituyente presente en el carbono-5 y envuelve una amplia variedad de reacciones. Trabajos *in vitro*, mostraron que dos sistemas de enzimas mayores: la familia citocromo P-450 y la flavinamicrosomal monooxigenasa, son responsables primarios para la biotransformación. Los compuestos emparentados, son de vida corta y sus metabolitos predominan en tejidos y excretas de animales tratados. Las rutas metabólicas pueden ser explotadas terapéuticamente

para superar los problemas de solubilidad baja en agua y absorción de bencimidazoles por el desarrollo y uso de profármacos más solubles.

Durante la vida de los mamíferos se exponen a un gran número de componentes extraños al metabolismo intermediario, como resultado, un sistema intrincante de mecanismos de detoxificación involucra que la combinación de la conversión de enzimas catalizadoras metabólicas no generen reacciones químicas específicas y finalice por una vía de excreción. Este proceso generalmente es basado en la transformación de componentes lipofílicos-xenobióticos a productos hidrofílicos más polares que puedan ser fácilmente eliminados.

El metabolismo de los compuestos extraños es dividido comúnmente en dos fases: fase 1 que incluye hidroxilaciones alifáticas y aromáticas, N-, S- y O-dealquilaciones, N- y S-oxidaciones y un número de procesos tipo reductivo. Fase 2, reacciones que han sido caracterizadas por conjugación con constituyentes naturales como son los aminoácidos, sulfatos, carbohidratos, sales biliares y glutatones. Las reacciones de conjugación ocurren frecuentemente en el sitio de reciente introducción del grupo funcional de la fase 1 del metabolismo, aunque esto no es un prerequisite. Estas reacciones metabólicas son generalmente asociadas con detoxificación de químicos, el mismo sistema enzimático puede en algunos casos aumentar la toxicidad a pesar de la producción de intermediarios altamente reactivos. Estas especies activas, una vez generadas pueden reaccionar a futuro con constituyentes naturales (proteínas, lípidos, etc.) formando enlaces covalentes, la presencia de estos enlaces puede alterar el funcionamiento normal de las células, con un incremento en la toxicidad de algún órgano en específico, teratogenicidad y algunas veces muerte.

Aparte de las consideraciones de toxicidad, los metabolitos pueden producir un incremento o decremento en la actividad farmacológica relativa para la molécula pariente, esto puede tener un impacto directo sobre las decisiones en cuanto a la dosis administrada y en otro sentido puede afectar directamente en conjunto la eficacia del producto. Así, la elucidación del perfil metabólico de un compuesto específico se convierte cada vez más importante para el entendimiento y evaluación de un conjunto de sustancias seguras.

Los bencimidazoles antihelmínticos, son extensivamente metabolizados en mamíferos a través de una administración oral. Los compuestos emparentados, en general son de vida corta, los metabolitos predominan en plasma, tejidos y excretas. Como un grupo de bencimidazoles tiene limitada solubilidad en agua y pequeñas diferencias de solubilidad, pueden tener una mayor influencia sobre la absorción y su eficacia resultante. Los metabolitos primarios, usualmente resultan de la oxidación normal y de procesos hidrolíticos, y todos son más solubles que los parientes. Los metabolitos han sido aislados de orina y heces siendo el último en su mayoría al que se le atribuye la limitada absorción, sin embargo, la excreción biliar puede contribuir en los niveles fecales ((5,16).

Es claro que en muchas instancias una proporción significativa de dosis administrada es incontable para un balance de experimentos, de esta manera, mientras más se conozca del metabolismo de éstos compuestos, la complejidad del proceso y muchos caminos y productos podrán ser dilucidados. Las prodrogas bencimidazólicas incluyen a una gran variedad de compuestos que poseen poca o nada actividad antihelmíntica por sí mismos, pero son diseñadas para generar reacciones enzimáticas y no enzimáticas y formar la especie activa. Este rango de compuestos, relativamente simple como el benomil, el cual requiere sufrir hidrólisis para formar el carbendazim a netobimin, debe someterse a una serie de complejas reacciones incluyendo la reducción del grupo nitro y la ciclización para formar albendazol.

El desarrollo de las prodrogas fué principalmente iniciado como un camino para incrementar la solubilidad en el agua de esta clase de compuestos extremadamente insolubles, sin embargo la eficacia de un fármaco depende de factores que incluyen: (1) la velocidad de formación del bencimidazol activo, (2) sitio de formación del bencimidazol (intestinal) y (3) alguna contribución de la formación no bencimidazol por transformaciones enzimáticas o químicas. En todos los casos la actividad antiparasitaria cae con el propio bencimidazol o con uno de los metabolitos primarios (ej. albendazol sulfóxido) más que la prodroga pariente. Esta es la relación a la que se llegó por la toxicidad observada con excepción de algunos informes de embriotoxicidad con febantel, un profármaco del febendazol.

A principios de los 60's fue el tiabendazol, tuvo una aplicación limitada debido a sus frecuentes efectos adversos que incluían anorexia, vómito, incomodidad epigástrica, vértigo y

más seriamente prurito, erupciones (incluyendo eritema multiforme) diarrea, dolor de cabeza, fatiga, somnolencia, hipoglucemia, bradicardia e hipotensión. Subsecuentemente, el mebendazol pasó a ser ampliamente usado y tuvo un enorme impacto sobre el manejo de la nematodosis intestinal, indudablemente el agente antihelmíntico más efectivo de amplio espectro es el albendazol, el cual tiene como resultado una rápida absorción desde el intestino delgado alcanzando altas concentraciones en tejido cuando es administrada una dosis relativamente baja. fue introducido en 1979 y desde entonces ha sido sujeto a extensas pruebas clínicas. El mebendazol no está disponible todavía mundialmente, y en el Reino Unido y U.S.A. puede ser obtenido con prescripción médica. En Francia, gran parte de Africa, Medio Oriente, El Caribe, Asia y Latinoamérica no hay restricciones. Este fármaco es producido en tabletas de 200mg y en suspensión saborizada que contiene 100 mg de albendazol por 5ml. Si es administrado de 1-3 días, no hay efectos adversos, aunque una pequeña minoría de experiencias individuales trasciende a dolor epigástrico, diarrea, dolor de cabeza, náusea, mareos, lasitud e insomnio.

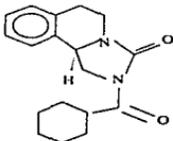
En quimioterapias de larga duración, en las cuales es usado éste fármaco contra hidatidosis y neurocisticercosis, en raras ocasiones va acompañado de fiebre, leucopenia reversible, alopecia, elevadas concentraciones séricas de transaminasa (reversible) y raramente hepatitis. La seguridad de este compuesto no ha sido establecida todavía en niños, está contraindicado en el embarazo.

Hasta que estos fármacos fueron desarrollados, muchos agentes viejos como lo son el tetracloroetileno, el hidroxinaftato de befenio, las sales de piperazina, el levamisol, el pamoato de oxantel y el pamoato de pirantel son usados con menor frecuencia. Los componentes bencimidazólicos, ahora tienen un lugar establecido en el tratamiento de infecciones cestóideas, sin embargo, su valor en infecciones del intestino delgado causado por *Tacnia saginata* y *Tacnia solium* parece ser muy limitada. Cuando el mebendazol fué comparado con el prazicuantel en el tratamiento de *Tsaginatu* en Taiwan, éste probó ser relativamente inefectivo. En Tunez, el mebendazol ha mostrado ser moderadamente efectivo en infecciones por *Hymenolepis nana* y podría ser usado si se considerara necesario para el tratamiento de ésta patogenia relativamente insignificante.

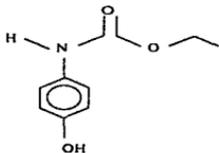
V. PRACICUANTEL

Es el resultado del trabajo conjunto de dos empresas farmacéuticas alemanas, Bayer y Merck. Esta colaboración se inició por la observación de los efectos antihelmínticos que producían los derivados de la pirazinoisoquinoleína; sin embargo, un fármaco que pudiera ser usado clínicamente todavía no era desarrollado de un total aproximado a 400 compuestos, se eligió la sustancia más efectiva. Las sustancias del grupo pirazinoisoquinoleína resultaron efectivas, además de presentar una buena tolerancia, sin embargo, se observó que tenía que usar dosis relativamente altas (mg/Kg) para lograr un efecto comparable como tranquilizantes. Fue hasta después que descubrieron su efecto contra céstodos y tremátodos. El praciucantel, 2-(ciclohexilcarbonyl)-1,2,3,6,7,11b-hexahidro 2H-pirazino[2,1-a]isoquinoleína-4-ona, fué sintetizado por J. Seubert en 1977 en los laboratorios Merck, Darmstadt, es un compuesto cristalino e incoloro de sabor amargo y practicamente insoluble en agua.

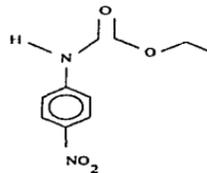
2-(CICLOHEXILCARBONIL)-1,2,3,6,7,11b-HEXAHIDRO-2
PYRAZINO [2-1-a] ISOQUINOLINA-4-ONA.



PRACICUANTEL



4-HIDROXI FENILCARBAMATO
DE ETILO



4-NITRO FENILCARBAMATO
DE ETILO

El efecto que tiene sobre céstodos y tremátodos fué probado experimentalmente en los laboratorios Bayer, A.G. Thomas y Gönert (1977) resumieron sus resultados sobre céstodos en animales de experimentación que siguieron una dosis única oral o subcutánea de prazicuantel, probando ser razonablemente efectivo contra céstodos juveniles y adultos en ratón y rata. En pruebas llevadas a cabo con *Hymenolepis nana* en ratón, se observó que la edad, sexo, tensión y grado de infestación del hospedero no influye en la eficacia del prazicuantel. Se notó un rápido efecto del fármaco sobre los céstodos. Los parásitos fueron inmovilizados después de alrededor de 10 minutos de ser administrado el compuesto, se contrajeron y fueron excretados en las heces pocas horas después. Estos hallazgos condujeron al uso del compuesto como antiparasitario en platelmintos lo cual ha llevado a su uso rutinario de forma muy amplia.

Prazicuantel utilizado a altas dosis es altamente hepatocarcinógeno. A ratas macho cepa F344 se les administró una inyección intraperitoneal de dietilnitrosamida (DEN, 200 mg/Kg), dos semanas después recibieron una dieta de prazicuantel a una concentración de 0.5 o 1.5%, o intragástricamente a dosis de 1,500 mg/Kg una vez a la semana durante 6 semanas. El lote control recibió únicamente DEN o prazicuantel. Todas las ratas administradas con prazicuantel se les observó un grado avanzado de hepatocarcinogénesis a la semana 8 posterior a la administración de la sustancia (18).

5.1 EFICACIA CLINICA EN INFESTACION POR *H.nana*

El prazicuantel puede ser clasificado sólo como "igualmente efectivo que la niclosamida". Los resultados de pruebas con *H.nana* llevaron a la conclusión de que el prazicuantel es el fármaco de elección con una dosis única de 25mg/Kg a niños que son los mas frecuentemente

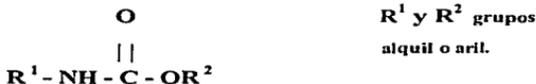
afectados por ésta infestación, además de ser un procedimiento simple. (Schenone, 1980). Sin embargo, es importante señalar que todos los habitantes de casas hogar, escuelas, etc. deben ser tratados simultáneamente, ya que la infestación se propaga nuevamente después de un período corto. Hubo pacientes en los que la eficacia contra *H. nana* fue marcada con un éxito del 98.5%. Con 25mg/Kg; 76% con 15mg/Kg.

La dosis de 25 mg/Kg también presenta una buena tolerancia (Groll,1980) citado por (9) Epidemiólogos del tercer mundo han observado una elevada prevalencia de cisticercosis, en particular de la neurocisticercosis, publicaciones en salud pública en México Robles citado por (3) estimó que había dos millones de casos de cisticercosis en México, de los cuales sólo una minoría mostraba síntomas clínicos. Ecuador, Perú, Chile, Colombia y Brasil también son afectados. En Venezuela y Corea, la neurocisticercosis no es rara, de la misma manera, en Europa esta infestación en el sistema nervioso central ha sido diagnosticada recientemente.

Chavarría, citado por (3) fué el primero en considerar el tratamiento de la cisticercosis en el hombre y fue propuesto por C. Robles cuando demostró que 50mg/Kg de prazicuantel administrado en un periodo de 15 días era capaz de eliminar todos los cisticercos en el cerdo. En niños clínicamente enfermos cuya afección no se pudo eliminar con neurocirugía, se recuperaron de la infestación sin presentar manifestaciones secundarias (Robles y Chavarría, 1980) citados por (3). El desarrollo de este principio creó una verdadera revolución en el tratamiento de las enfermedades producidas por platelmintos existiendo hasta el momento una limitante que es el precio del producto lo cual no permite el acceso al tratamiento para un alto porcentaje de la población, por esto se requiere de el desarrollo e investigación de nuevos compuestos y permitan el combate de este tipo de parasitosis que tienen tan graves repercusiones para la población siendo un grupo que representa una buena opción el de los carbamatos (22,19).

VI. CARACTERISTICAS GENERALES DE LOS CARBAMATOS.

La fórmula general de los carbamatos es:



Estas sustancias son usadas principalmente en la agricultura como insecticidas, fungicidas, herbicidas, nematocidas e inhibidores de retoños (1,21).

Son conocidas tres clases de carbamatos pesticidas, los derivados de ésteres, usados como insecticidas y nematocidas que generalmente son estables y poseen una baja solubilidad en agua. Los carbamatos herbicidas que contienen radicales aromáticos o alifáticos y los carbamatos fungicidas que contienen un grupo bencimidazol.

La síntesis y comercialización de los carbamatos pesticidas se ha dado desde 1950. Los fungicidas bencimidazoles fueron introducidos en el mercado alrededor de 1970.

El medio acuoso es una ruta importante de transporte para los carbamatos altamente solubles, la característica de ligera absorción de los carbamatos contribuye a su rápida descomposición (por fotodegradación o fotodescomposición) bajo condiciones acuosas.

Los carbamatos insecticidas son aplicados principalmente en las plantas y pueden llegar al suelo, mientras que los carbamatos nematocidas y herbicidas son aplicados directamente en el suelo, en el suelo hay varios factores que influyen en la biodegradación de carbamatos tales como volatilidad, tipo de suelo, humedad, absorción, pH, temperatura y fotodescomposición. El hecho de que los diferentes carbamatos tienen diferentes propiedades hace claro que cada uno debería ser evaluado por sus propios méritos, y no por extrapolación de los resultados

hacen un carbamato igual a otro. Un carbamato puede ser fácil de descomponer, mientras que otro puede ser fuertemente absorbido en el suelo.

En condiciones medioambientales que se ven favorecidos el crecimiento y actividad de microorganismos también se favorece la degradación de carbamatos y el primer paso en la degradación de carbamatos en el suelo es la hidrólisis.

Los carbamatos son metabolizados por plantas y animales descompuestos en agua y suelo, los microorganismos presentes en el suelo son capaces de metabolizar (hidrolizar) carbamatos y pueden adaptarse fácilmente ellos mismos a metabolizar diferentes tipos de carbamatos, sin embargo, los carbamatos y sus metabolitos a altas dosis pueden afectar la microflora y causar cambios que le dan importancia a la productividad del suelo.

Los carbamatos son tóxicos para los gusanos y otros organismos que viven en el suelo, hay una gran reducción en la población de gusanos de tierra cuando se aplican carbamatos en el suelo.

La ruta metabólica de los carbamatos es básicamente la misma en plantas, insectos y mamíferos, son fácilmente absorbidos a través de membranas mucosas, tracto respiratorio y gastrointestinal, los metabolitos generalmente son menos tóxicos que los compuestos similares, sin embargo, en casos específicos los metabolitos son tan tóxicos o más que los compuestos parientes de los carbamatos, en muchos mamíferos los metabolitos son rápidamente excretados en la orina.

El primer paso en el metabolismo de carbamatos es la hidrólisis a ácido carbámico, el cual se descompone en bióxido de carbono (CO_2) y su correspondiente amina.

Existe muy poca información disponible sobre la distribución de carbamatos en varios órganos o tejidos de mamíferos dada por la exposición a la inhalación o por ruta oral. Los órganos en los cuales han sido reportados residuos son en hígado, riñones, cerebro, grasa y músculo. La vida media en rata es en el orden de 3-8 h. Los datos disponibles muestran que la excreción de carbamatos por vía urinaria también es rápida en el hombre y la ruta metabólica es la misma en ratas (11,20,21).

Los carbamatos son efectivos insecticidas en virtud de su habilidad para inhibir la acetilcolinesterasa (ACHE) en el sistema nervioso. La carbamilación de las enzimas es

inestable y la regeneración de la ACHE es relativamente rápida comparada con la enzima fosforilada, de ésta forma, los pesticidas carbamatos son menos peligrosos para el humano que la exposición a los pesticidas organofosforados.

ACHE cataliza la hidrólisis de la neurotransmisión de la acetilcolina a colina y ácido acético. ACHE es un mediador sináptico de los impulsos nerviosos del sistema nervioso de los mamíferos e insectos, actúa como:

- a) neurotransmisor del cerebro de mamíferos y sistema nervioso central de insectos.

- b) neurotransmisor preganglionar del sistema nervioso autónomo y
- c) contracción neuromuscular del músculo esquelético.

Para entender el mecanismo de toxicidad es necesario revisar el evento que da lugar a la contracción muscular, cuando el músculo es inhervado, un impulso nervioso mueve a la neurona alcanzando la terminación nerviosa en donde ACHE que se encuentra almacenada en vesículas en la terminación nerviosa, es liberada en la contracción. Dentro de los 2-3 ms, ACHE interfiere del lado del receptor en el músculo.

ACHE es convertido hidrolíticamente a colina y ácido acético, el cual la concentración decrece y hay un cese en la contracción muscular. Cuando ACHE es inhibido por un carbamato éster, éste no puede hidrolizar la ACHE, así la concentración de ACHE permanece alta en la contracción, dando un aumento a la estimulación continua del músculo el cual lleva a la exhaustación y tétanos. De esta manera, la inhibición de ACHE por carbamatos ésteres causa efectos tóxicos en animales y humanos, siendo el resultado de una gran variedad de síntomas de envenenamiento y eventualmente culminar en fallas respiratorias y muerte.

La toxicidad aguda de los diferentes carbamatos son desde una alta toxicidad hasta sólo ligera toxicidad o prácticamente no tóxicos. La dosis letal 50 (DL50) para la rata es un rango mínimo de 1 mg/Kg hasta por encima de 5000 mg/Kg. Para ciertos metil carbamatos la DL50 es 20 veces o más la correspondiente dosis efectiva 50 (DE50). Una relación dosis-efecto existe entre la dosis, la severidad de los síntomas y el grado de inhibición de la colinesterasa (che).

La toxicidad aguda dérmica de los carbamatos es baja o moderada; una excepción es el aldilcarbamato ya que es altamente tóxico. Algunos carbamatos son muy tóxicos y otro menos a grandes rasgos. De estos estudios, es evidente que aparte de la actividad anticolinesterasa, puede seguir una influencia sobre la funcionalidad del sistema hematopoyético y altas dosis una degeneración de hígado, riñones y testículos. Estas anomalías en los diferentes órganos depende de la especie animal y la estructura química del carbamato.

Por muchos años los datos de toxicidad en carbamatos han sido evaluados por la FAO/WHO Joint meeting on Pesticide Residues (JMPR), y en varias especies de animales han llevado a los diferentes carbamatos a un número considerable de estudios de reproducción y teratogenicidad. Fueron encontrados diferentes anomalías tales como el incremento en la motilidad, disturbios en el sistema endócrino, efectos sobre la hipófisis y en el funcionamiento gonadotrófico. Estos efectos fueron significativos a niveles de altas dosis. Generalmente los efectos fetales incluyeron un incremento en la mortalidad, decremento del peso ganado durante las primeras semanas después del nacimiento e inducción a una muerte temprana del embrión. Los carbamatos también inducen efectos teratogénicos principalmente a altas dosis aplicadas con un tubo al estómago, la misma dosis fué administrada con la dieta y no fueron observados efectos.

Ahdaya et al. citados en (16) encontraron que en ratón todos los carbamatos eran rápidamente distribuidos en tejidos y órganos. Los valores de vida media fueron de 8 a 17 minutos. El primer paso usual es la oxidación natural, se introduce un grupo funcional hidroxilo que sirve como una forma de conjugación secundaria llevándolo a ser un producto que puede ser excretado por vía urinaria o fecal. En algunos casos, los metabolitos oxigenados como el 5-hidroxiopropoxur y el 5-hidroxicarbamil son conocidos por ser tóxicos y poseer actividad anticolinesterasa.

Oxidación: la principal ruta del metabolismo de los carbamatos ésteres insecticidas es la oxidativa y generalmente está asociada con la función mezclada de enzimas oxidasas (MFO) la cual se presenta en varios tejidos.

Las reacciones típicas oxidativas incluyen a: a) hidroxilación de anillos aromáticos o epoxidación; b) O-dealquilación; c) N-metil hidroxilación; d) N-dealquilación; hidroxilación y subsecuente oxidación de cadenas alifáticas y f) oxidación tioéter a sulfoxidos y sulfones.

Hidrólisis: los carbamatos son hidrolizados ya sea espontáneamente o por esterasas (Aldridge y Reigner, 1972) dando como producto final una amina, dióxido de carbono y alcohol o fenol. En general, la velocidad de hidrólisis de los carbamatos por esterasas es más rápido en mamíferos que en plantas e insectos, pero hay excepciones. La diferencia entre la velocidad enzimática y la hidrolítica depende de la estructura del carbamato en particular de las esterasas (A-esterasa o arilesterasa) ha sido establecido que la hidrólisis enzimática ocurre tanto *in vivo* como *in vitro*.

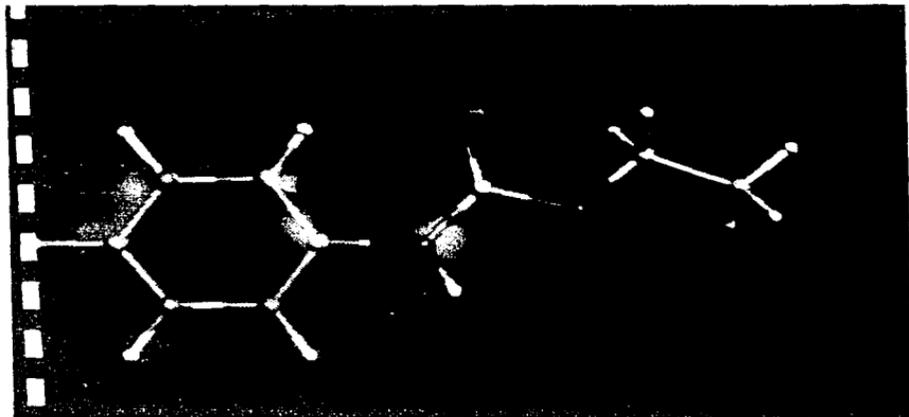
Conjugación: la conversión a productos conjugados de hidroxiproductos está dada por un sistema de enzimas metabolizadoras de fármacos, es una importante reacción que lleva a la formación de compuestos solubles en agua tales como O'y N'glucuronidos, sulfatos y ácido mercaptúrico, los cuales son eliminados vía urinaria o por heces.

En animales de laboratorio, la oxidación de carbamatos ocurre pero no siempre resulta detoxificación, generalmente el metabolismo oxidativo lleva a productos de gran polaridad y solubilidad en agua y, realmente pueden ser eliminados en orina y heces más que otros compuestos emparentados. En rata, benomyl es excretada en orina un 78.9% como 5-HBC conjugado.

El carbendazín fue administrado intragástrica en ratas y ratones, todos los metabolitos en orina se conjugados como sulfatos ésteres. 5-HBC fué el único metabolito liberado extractable del agua. Una gran proporción de componentes polares fueron encontrados, dicha polaridad causada por el grupo hidroxifenólico.

El estudio del grupo de los carbamatos como antihelmínticos potenciales surge del trabajo interdisciplinario en la misma, existiendo en este momento un grupo de académicos de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlan que trabaja en el desarrollo a través de síntesis orgánica de una gran variedad de compuestos que pertenecen a familias químicas definidas en las que se realiza los análisis para determinar la presencia de propiedades farmacológicas

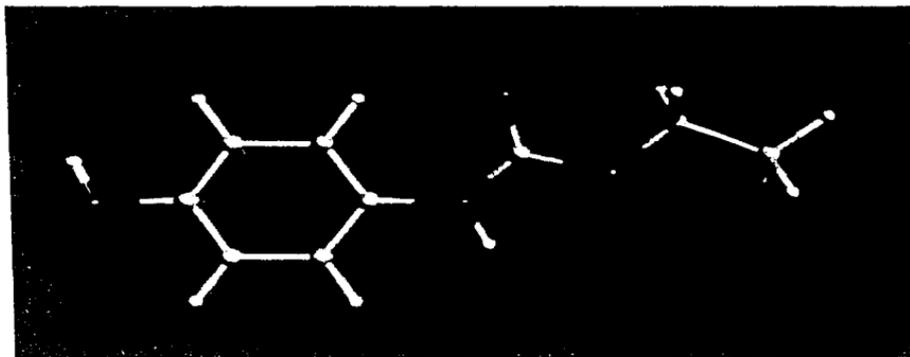
las cuales podran ser detectadas por medio de experimentación, existiendo el enfoque a la actividad antimicrobiana, antiinflamatoria, analgésica y en este caso antiparasitaria.



ESTRUCTURA QUIMICA GENERAL DE LOS FENIL CARBAMATOS DE ETILO

EN DONDE:

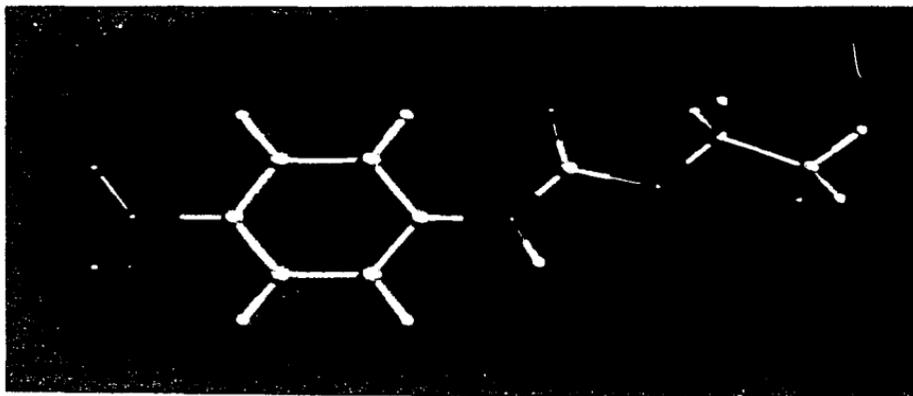
Azul	—————>	Nitrógeno
Blanco	—————>	Hidrógeno
Verde	—————>	Carbono
Rojo	—————>	Oxígeno



ESTRUCTURA QUIMICA DEL 4-HIDROXI FENIL CARBAMATO DE ETILO

EN DONDE:

Azul	—————>	Nitrógeno
Blanco	—————>	Hidrógeno
Verde	—————>	Carbono
Rojo	—————>	Oxígeno



ESTRUCTURA QUIMICA DEL 4-NITRO FENIL CARBAMATO DE ETILO

EN DONDE:

Azul	→	Nitrógeno
Blanco	→	Hidrógeno
Verde	→	Carbono
Rojo	→	Oxígeno

VII. OBJETIVOS:

- 1.- Determinar la posible actividad anticestódica de dos sustancias de síntesis reciente (4-Hidroxifenil carbamato de etilo y 4-Nitrofenil carbamato de etilo).**
- 2.- Evaluar la eficiencia de ambas sustancias a dosis de 5,10, 20 y 50 mg/Kg.**
- 3.- Comparar la acción desparasitante con respecto a un principio activo de uso común (Praciquantel).**
- 4.- Evaluar los efectos macroscópicos y microscópicos de los céstodos extraídos y que pudieran ocasionar dichas sustancias.**

VIII. MATERIAL Y METODOS

8.1 REPRODUCCION DE RATONES CEPA CDI

Con el propósito de trabajar con animales genéticamente similares y reducir el error de experimentación, se utilizaron ratones de la cepa CDI singénicos, usando 220 sin importar el sexo con edad de 3 semanas ya que son más susceptibles a la implantación de los parásitos usados en este trabajo.

Los animales se lotificaron en grupos de 20 identificados (según el principio activo y dosis) y alojados en cajas acrílicas con tapas de alambre galvanizado que cuentan con comederos y bebederos a libre demanda de comida. Dichas jaulas se mantuvieron en el laboratorio de Parasitología de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán en condiciones normales de humedad y temperatura, fueron alimentados con un producto comercial balanceado, agua potable y una cama de aserrín que se cambiaba cada semana.

8.2 INOCULACION DE HUEVOS DE *I. nana*

Primeramente se adquirieron 20 ratones de distintos lugares (mercados y tiendas de mascotas y bioterios) con el propósito de obtener la suspensión que nos serviría como inóculo. Fueron sacrificados por desnucamiento y sus intestinos revisados para detectar la presencia de los parásitos, una vez encontrados los gusanos en el intestino se extrajeron separando las porciones del estróbito que contenían los proglótidos grávidos que se desintegraron con una aguja hipodérmica en una caja de Petri formándose una suspensión de huevos la cual fue utilizada como inóculo al momento de haberse obtenido.

Se realizaron las pruebas coproparasitoscópicas (Faust) a los ratones experimentales para determinar que estuvieran libres de cualquier tipo de parásito y valorarlos clínicamente sanos, los animales positivos se descartaron y con los otros se procedió a la inoculación con una sonda para alimentación de lactantes que permitió depositar 0.2 ml de suspensión (se conoce el volumen pero no la cantidad de huevos) directamente en el estómago de estos (1,8).

8.3 ANALISIS COPROLOGICO Y VISUAL DE INTESTINOS

Transcurridas cuatro semanas de la infestación (ya que es el tiempo promedio que tarda en desarrollarse el parásito en el intestino del ratón) se practicó la prueba de flotación a cada uno de los ratones, para verificar si realmente sufrieron la infestación y se encontraban positivos a la presencia del parásito y así poderlos integrar a los grupos de tratamiento. Los

animales no infestados fueron descartados y los parasitados integraron los 11 grupos experimentales de 20 animales cada uno que quedaron agrupados de la siguiente manera:

TIPO DE PRINCIPIO USADO	No. de Lote	Dosis
4-Hidroxi fenilcarbamato de etilo	Lote 1	5 mg/Kg
	Lote 2	10 mg/Kg
	Lote 3	20 mg/Kg
	Lote 4	50 mg/Kg
4-Nitro fenilcarbamato de etilo	Lote 5	5 mg/Kg
	Lote 6	10 mg/Kg
	Lote 7	20 mg/Kg
	Lote 8	50 mg/Kg
	Lote 9	5 mg/Kg
Pracicuantel	Lote 10	15 mg/Kg
	Lote 11	Testigo sin tratar

La aplicación del tratamiento se hizo también usando una sonda para alimentación de lactantes administrando una sola dosis de cada principio y dosis por animal.

8.4 REVISION INTESTINAL

Al cabo de 4 semanas se sacrificaron todos los animales extrayendo los intestinos de cada uno de ellos y se procedió a la revisión macroscópica del interior de los mismos, determinando la presencia o ausencia de parásitos.

8.5 REVISION DE PARASITOS EN EL MICROSCOPIO ELECTRONICO

El hecho de que existió la presencia de gusanos con una longitud menor a la normal en algunos lotes que se describirán más adelante, llevó a la revisión microscópica de la morfología de los céstodos diminutos. Se realizó una técnica básica y comunmente utilizada en muestras biológicas y fue la siguiente:

- 1.- Se tomaron 4 muestras al azar de los gusanos diminutos y fueron separados y lavados con una solución buffer de fosfatos pH = 7.0. (3 veces).
- 2.- Se procedió a la post-fijación con tetróxido de osmio (1-2% en amortiguados de acetato de veronal) con pH = 7.2 agregando 3 ml de este reactivo a cada uno de los frascos que contenían las muestras dejándose en reposo durante 3 horas.
- 3.-Se lavaron las muestras con solución buffer de fosfatos por tres veces y durante 20 minutos cada una de ellas.
- 4.-Se realizó la deshidratación de las muestras con alcoholes de 30°,40°,50°,60°,70°,80° y absoluto durante 10 minutos cada una de las soluciones.
- 5.-las muestras se mantuvieron en alcohol absoluto durante 24 horas para posteriormente realizar la deshidratación a punto crítico en un aparato Samdri-780A del Laboratorio de Microscopía Electrónica de la FESC-1.
- 6.-Concluida la deshidratación, las muestras se llevaron a una cámara evaporadora en donde fueron recubiertas con una capa de 100 nm de polvos de oro a través del método de ionización de metales, con el fin de prevenir o reducir las cargas eléctricas sobre la superficie del tejido y así evitar la distorsión de la imagen.
- 7.-Se llevaron cada una de las muestras al microscopio electrónico y se observaron a distintas ampliificaciones.
- 8.-Se tomaron fotografías de algunas zonas morfológicas interesantes y se analizaron detalladamente.

8.6 ANALISIS ESTADISTICO (ANALISIS DE VARIANZA)

Se realizó el análisis estadístico denominado Análisis de varianza por bloques con la finalidad de determinar la existencia de el mismo efecto desparasitante entre los fármacos probados.

RESULTADOS

CUADRO 1.

SUSTANCIA	RATONES NEGATIVOS	RATONES POSITIVOS
PRACICUANTEL 5 mg/Kg	11	9
PRACICUANTEL 15 mg/Kg	13	7
4-H.FCARBAMATO DE E. 5 mg/Kg	13	7
4-H.FCARBAMATO DE E. 10 mg/Kg	16	4
4-H.FCARBAMATO DE E. 20 mg/Kg	8	12
4-H.FCARBAMATO DE E. 50 mg/Kg	13	7
4-N.FCARBAMATO DE E. 5mg/Kg	5	15
4-N.FCARBAMATO DE E. 10 mg/Kg	7	13
4-N.FCARBAMATO DE E. 20 mg/Kg	7	13
4-N.FCARBAMATO DE E. 50 mg/Kg	10	10
CONTROLES	0	20

NOTA: EL TERMINO "POSITIVO" SE REFIERE A LA PRESENCIA DE PARASITOS
EL TERMINO "NEGATIVO" SE REFIERE A LA AUSENCIA DE PARASITOS

IX. RESULTADOS

1.-Resultados del desarrollo del modelo de experimentación para uso de principios.

Para la obtención de los animales y lograr la experimentación debió ensayarse con diferentes procedimientos para determinar el que tuviese el mejor rendimiento. En un primer intento se inoculó animales adultos suministrando huevos junto con el agua de bebida y tras un mes de incubación se evaluaron encontrando sólo un 10% de implantación por lo que se optó por buscar otra metodología para inducir la infestación, en una segunda fase se inocularon por medio de sonda animales adultos suministrando 50 huevos y manteniéndolos por un lapso de un mes para evaluar la tasa de implantación dándose en este caso también una tasa de implantación de 20 % cantidad baja para poder formar los lotes de trabajo por lo que se optó por una tercera modalidad para eliminar la posible influencia de la edad en la implantación de parásitos.

En esta tercera modalidad se inocularon animales de menos de un mes de edad en los que se aplicó con sonda un volumen de 0.2 ml. con la finalidad de sólo obtener inducir infestación usándose una suspensión de huevos de *Lymenolepis* para cada animal sin cuantificarlos, se mantuvieron también por un mes y se procedió a la evaluación para determinar la tasa de implantación que fue de 70% siendo la que se utilizó para probar los principios con actividad antiparasitaria.

2.-Resultados en cuanto a la técnica de flotación usada como sistema para determinar la tasa de implantación de parásitos en los animales de experimentación.

Esta técnica es sencilla de aplicar y muy rápida, permitió formar los lotes de trabajo, repitiéndola en los animales que previamente habían salido negativos y fue identificando a todos los animales positivos a la infestación, esto prueba que la eliminación de huevos derivada de la fragmentación de los proglótidos es un fenómeno irregular por lo que una nueva revisión de las muestras de animales que previamente han salido negativos permite una mejor discriminación entre los positivos y los negativos (13).

3.-Resultados del uso de diferentes carbamatos como anticestódicos utilizados en una sola dosis.

Todos los principios usados presentaron alguna actividad anticestódica en todas las dosificaciones como se observa en el cuadro no.1 en la que se resumen los datos obtenidos, el principio en el que se observó el mejor resultado fue el 4-Hidroxi fenil carbamato de etilo en dosis de 10 mg siguiéndole 5 y 50 mg/kg mostrando una actividad similar en esta prueba con el prazicuantel (15 mg/kg.) y encontrándose una eficacia de 80%, y 65% respectivamente, los niveles más bajos se vieron en el 4-Nitro fenil carbamato de etilo que suministrado a dosis de 5 mg/kg tuvo sólo un 25% de eficacia. El resto de las sustancias fluctuaron entre 35% y 55% considerándose una actividad mínima sobre el parasitismo.

4.-Parásitos recuperados a la necropsia de los animales de experimentación.

La cantidad de parásitos recuperados en los animales varió de 1 hasta 50 especímenes en los animales tratados que se mantuvieron positivos y datos similares se observaron en los animales usados como testigos, el tamaño de los gusanos encontrados en general corresponde al que está descrito en la literatura, aunque se detectó la presencia de 20 gusanos que mostraban un tamaño muy inferior y que aparentemente habían sido afectados por uno de los productos empleados. (4-Hidroxi fenil carbamato de etilo 5 y 50 mg).

5.-Parásitos obtenidos a partir de necropsia y procesados por microscopía electrónica.

En este aspecto como se ha señalado anteriormente se encontraron cantidades variables de gusanos tras haber sometido a los animales al tratamiento y salvo aquellos que mostraron dimensiones muy por debajo del promedio de los animales control no se observó ninguna anomalía macroscópica en ellos, por lo que se procedió a su procesamiento al microscopio electrónico de barrido y así demostrar algún tipo de alteración en los gusanos en los que como se ha señalado anteriormente el sistema de captación de nutrientes consiste en un recubrimiento a base de vellosidades de nomíadas micropelos que funcionan de forma semejante a las vellosidades del intestino en el hospedero, en la fotografía número 1 se observa un escolex de *ILUANA* con sus estructuras características compuestas por el rostellum armado de un anillo de ganchos y las cuatro ventosas, este escolex se preparó a partir de un espécimen del grupo control sin tratamiento y por lo tanto no se detectan alteraciones de ningún tipo en su morfología. En la fotografía número 2 se observan porciones correspondiente a la superficie de un estróbilo procedente de un espécimen obtenido a partir del lote de animales que fueron tratados con 20 mg/Kg de 4-Hidri fenil carbamato de etilo y en el que se aprecian los micropelos con una longitud, distribución y disposición normal, sin embargo, hay pérdida de la continuidad del tegumento parasitario. la fotografía 3 muestra en detalle los micropelos (estructuras que favorecen la obtención de nutrientes a partir del contenido intestinal y además ayudan a estar presentes en su hospedero) de un céstodo normal proveniente de un animal control. En la fotografía 4 y 5 se observa

la imagen del estróbilo de un espécimen de U. nana procedente de un animal sometido a tratamiento con 4-Hidroxi fenil carbamato de etilo a una dosis de 50 mg/Kg. el cual muestra áreas de pérdida de las micróticas lo cual se convierte en un factor que reduce la superficie de absorción del gusano reduciendo sus posibilidades de sobrevivir. La fotografía número 6 muestra un ejemplar de U. nana que se obtuvo a partir del lote sometido a tratamiento con 4-Hidroxi fenil carbamato de etilo a dosis de 20 mg/Kg. en el que podemos observar que el tegumento que habitualmente está compuesto por los micropelos que lo recubren íntegramente ha quedado completamente desnudo eliminando toda oportunidad de absorción y resultando en un factor que predispone a la muerte del gusano.

6.-Resultados a partir del análisis estadístico.

A los resultados antes descritos, se les aplicó un análisis de varianza por bloques, y se obtuvo una F calculada con un valor de 4.56 que fué comparada con la F tablas a un nivel de significancia $\alpha = 5\%$ y con 2 y 7 grados de libertad.

Por lo tanto, se acepta la hipótesis nula H_0 = todas las medias son iguales y de esta manera hay evidencia estadística para decir que existe el mismo efecto desparasitante entre las 3 sustancias probadas.

**EFFECTO ANTIPARASITARIO DEL PRACICUANTEL,
4-HIDROXI Y 4-NITRO FENIL CARBAMATOS DE ETILO.
A UNA DOSIS DE 5MG/KG.**

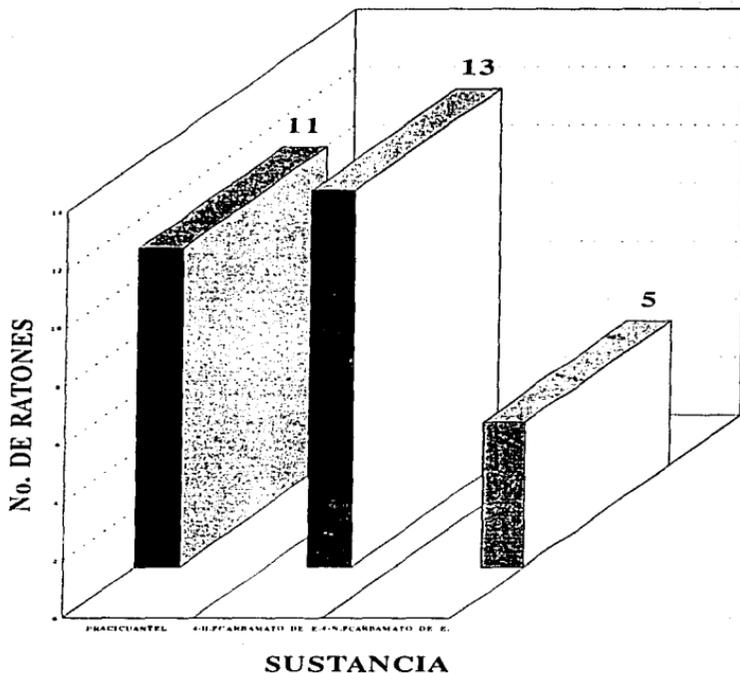


GRAFICO 1. Muestra el número de ratones que no tuvieron céstodos después del tratamiento.

EFFECTO ANTIPARASITARIO DE LAS SUSTANCIAS PRBADAS A UNA DOSIS DE 10 MG/KG.

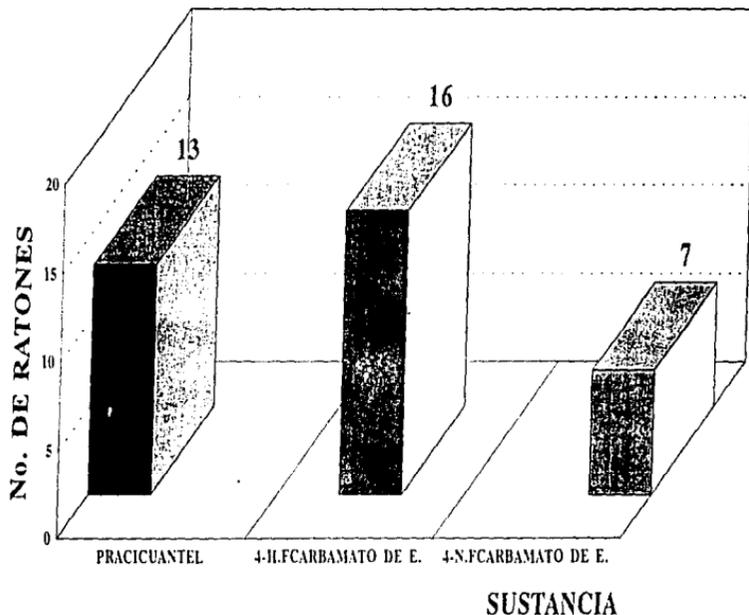


GRAFICO 2. Se observa que la sustancia 2 presentó una desparasitación superior con respecto a las demás sustancias.

La dosis empleada para el praciquantel fué de 15mg/Kg.

**EFFECTO ANTIPARASITARIO DE LAS SUSTANCIAS PROBADAS A UNA
DOSIS DE 20 MG/KG.**

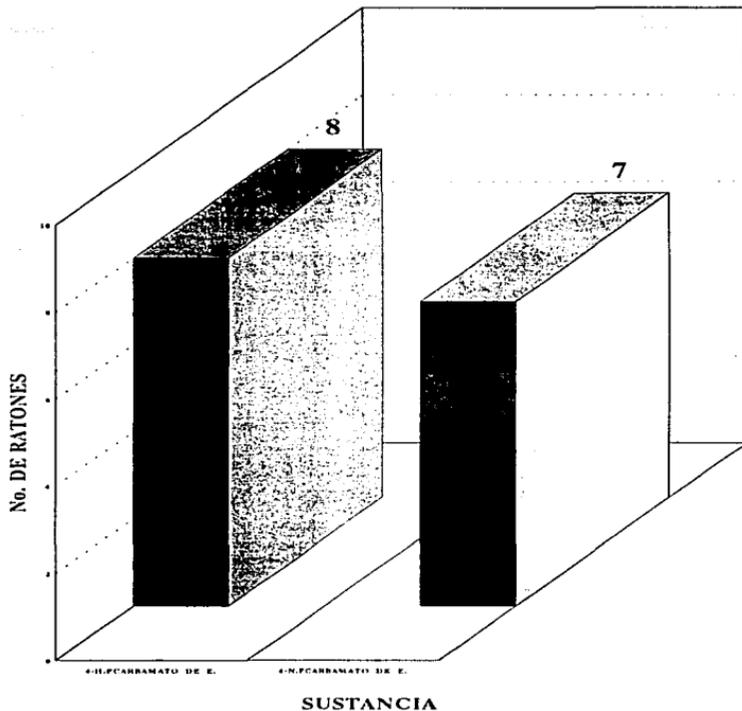


GRAFICO 3. Muestra el número de ratones que no tuvieron céstodos después del tratamiento.

EFFECTO ANTIPARASITARIO DE LAS SUSTANCIAS PROBADAS A UNA
DOSIS DE 50 MG/KG.

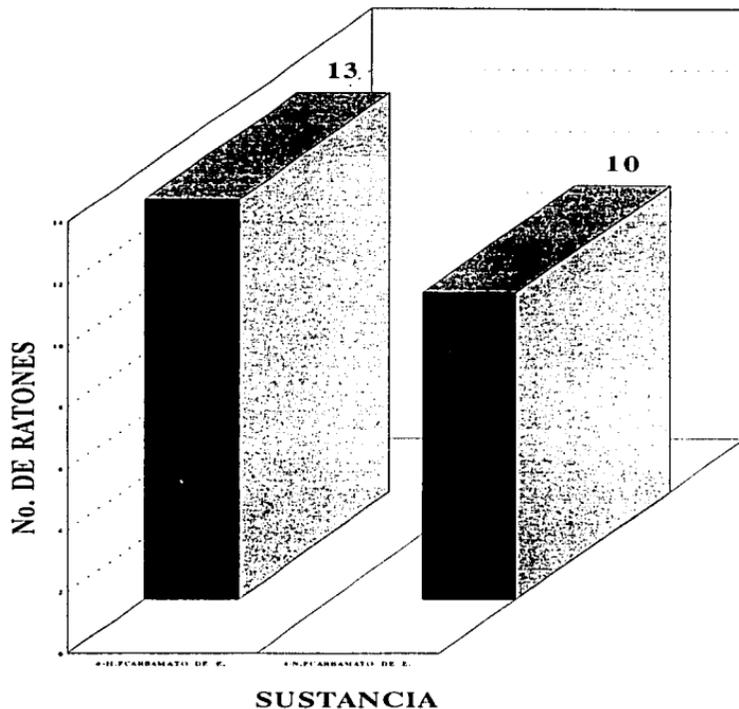


GRAFICO 4. Muestra el número de ratones que no tuvieron céstodos después del tratamiento.

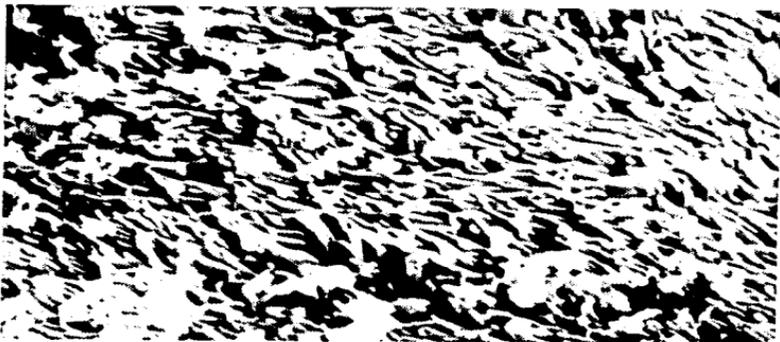


FOTOGRAFIA 1. ESCOLEX DE *Hymenolepis nana*. COMPUESTO POR UN ROSTELO ARMADO DE UN ANILLO DE GANCHOS Y 4 VENTOSAS PROVENIENTE DE UN ANIMAL QUE NO FUE SOMETIDO A TRATAMIENTO ALGUNO. (400 AUMENTOS)

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA



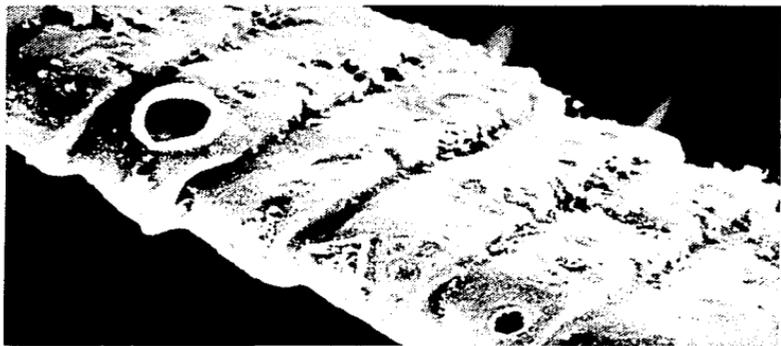
FOTOGRAFIA 2. SE OBSERVAN PORCIONES CORRESPONDIENTES A LA SUPERFICIE DE UN ESTROBILO PROCEDENTE DE UN ANIMAL QUE FUE TRATADO CON 10 mg/Kg DE 4- NITRO FENILCARBAMATO DE ETILO Y EN LA QUE SE APRECIAN LOS MICROPELOS CON UNA LONGITUD, DISTRIBUCION Y DISPOSICION NORMALES, SIN EMBARGO HAY PERDIDA DE LA CONTINUIDAD DEL TEGUMENTO PARASITARIO (2000 AUMENTOS).



FOTOGRAFIA 3. SE OBSERVA A DETALLE (20,000 AUMENTOS) LOS MICROPELOS (ESTRUCTURAS QUE FAVORECEN LA OBTENCION DE NUTIENTES A PARTIR DEL CONTENIDO INTESTINAL Y AYUDAN A PERSISTIR EN SU HOSPEDERO) DE UN CESTODO NORMAL OBTENIDO A PARTIR DE UN ANIMAL CONTROL.



FOTOGRAFIA 4. ESTROBILO DE *H. nana* PROCEDENTE DE UN ANIMAL SOMETIDO A UN TRATAMIENTO CON 50 mg/Kg DE 4-HIDROXI FENILCARBAMATO DE ETILO, EL CUAL MUESTRA AREAS DE PERDIDA DE LA CONTINUIDAD EN EL ACOMODO DE LOS MICROPELOS.



FOTOGRAFIA 5. MUESTRA EL ACERCAMIENTO A 3,000 AUMENTOS DE LA IMAGEN ANTERIOR, EN EL QUE SE OBSERVA DE MANERA MAS DETALLADA LA PERDIDA DE ESTAS ESTRUCTURAS (MICROPELOS).



FOTOGRAFIA 6. CUELLO DE *H. nana* DE UN ANIMAL SOMETIDO A UN TRATAMIENTO CON 20 mg/Kg DE PESO DE 4-HIDROXI FENILCARBAMATO DE ETILO EN EL CUAL SE OBSERVA EL TEGUMENTO COMPLETAMENTE DESNUDO DEBIDO A LA AUSENCIA DE MICROPELOS ORIGINANDO LA PERDIDA DE LA ABSORCION DE LOS NUTRIENTES DEL MICROORGANISMO, LLEVANLO A LA MUERTE. (700 AUMENTOS)

X. DISCUSION.

El desarrollo de la técnica que nos permitió analizar la actividad anticestódica de los principios probados tuvo que pasar por varias etapas hasta lograr su perfeccionamiento ya que en céstodos del tipo de *IL. nana* en los que la fase larvaria es de cisticercoide y en particular cuando tienen un ciclo de vida con la variabilidad de ser directo o indirecto con una tendencia cada vez más marcada a ser directo es un factor que hace más factible el usar animales de experimentación y así evaluar las propiedades antihelmínticas en productos de síntesis, debiendo tenerse en cuenta que en los céstodos en general los embriones recién eclosionados del huevo son potencialmente antigénicos ya que producen sustancias que se reconocen en la actualidad como antígenos secretores excretores y son capaces de desencadenar respuestas contra ellos convirtiéndose de este modo en factores que impiden la implantación de los gusanos por lo que la exposición de los organismos a la infestación sensibiliza al animal impidiendo la implantación posterior de parásitos, además se ha visto una marcada susceptibilidad de edad al desarrollo de las metacestodosis en los animales jóvenes, por esta razón los animales adultos tienen una gran capacidad para desarrollar los mecanismos de rechazo y reduciendo la posibilidad de que ésta técnica pudiera desarrollarse y reunir de esta manera grupos de animales para poder llevar a cabo los ensayos, de tal manera que se optó por usar animales recién destetados y fue el grupo en el que mejores resultados se observó con una tasa de implantación hasta del setenta por ciento, debiendo siempre contarse con parásitos recién obtenidos para aumentar las posibilidades de éxito, también el sistema de inoculación influyó en el desarrollo de la técnica, observándose que la mayor tasa de implantación se dió al suministrar los huevos por medio de sonda requiriéndose sólo un poco de experiencia para realizar esta operación, en cuanto a la cantidad de huevos que se suministra y el posible resultado de la cantidad de gusanos que lleguen a desarrollarse es muy variable el resultado ya que para este trabajo se tomó como una condición exclusiva el que se desarrollara la parasitosis o no. La fase infestante es el huevo del cual se origina el cisticercoide y al cabo de unas semanas se origina el gusano adulto que teóricamente se desarrolla en un lapso de tres a cuatro semanas y es debido a este período de prepatencia reportado en la literatura que se programó la verificación de los animales y su uso para la experimentación a un plazo de un mes, sin embargo se observó que como en muchos procesos biológicos en la naturaleza existen rangos mínimos y máximos y en el caso de *IL. nana* se ha observado que muchos gusanos pueden alcanzar el estado de maduración en un plazo mucho más corto que otros y una vez alcanzado este desarrollo comienzan a liberar proglótidos grávidos los cuales característicamente se desintegran dentro del hospedero y dan lugar a una autofestación y hace que se incremente el número de parásitos (2,11) de hecho este fenómeno nos permite explicar porque en los seres humanos resulta tan común la himenolepiasis y asimismo las infestaciones masivas producidas hasta por miles de gusanos, por esta razón resulta tan complejo el uso de un modelo animal en el que se pueda estandarizar la tasa de implantación y la cantidad de gusanos implantados en cada animal y hacer que las unidades de experimentación sean más homogéneas, por otra parte también es importante señalar que los proglótidos usados para obtener el incúcto deben corresponder a grávidos que son los últimos de la cadena en el cuerpo debiendo diferenciarse de los otros tipos que componen el estróbiló ya que como se sabe los segmentos que lo componen se van diferenciando primero para madurar y tener la

capacidad de reproducción y después de ocurrido este evento pasan a la categoría de grávidos ocurriendo la atrofia de los órganos reproductores siendo substituidos íntegramente por masas de huevos que conforman dicho tipo de proglótidos que sufren un debilitamiento de los tejidos conectivos que mantienen la integridad de la cadena de segmentos y se desprenden para continuar con el desarrollo del ciclo biológico del parásito. Una opción en este sentido que actualmente se desarrolla en otras instituciones es el cultivo *in vitro* a partir de cisticercoides que dan origen a gusanos con un desarrollo semejante al que ocurriría en los vertebrados y que permite un mejor control de lo que acontece en las unidades experimentales, teniendo de este modo una imagen más real de lo que ocurre dentro de ésta.

El sistema de evaluación para detectar la presencia del parasitismo en los animales que fue la técnica de flotación que es un sistema muy sencillo, rápido mostró una buena capacidad para identificarlos, y en el caso particular de este parásito que se caracteriza por la desintegración de sus proglótidos dentro o en el trayecto del intestino de su hospedero substituye fácilmente a la técnica de Faust que es la usada en la especie humana en la que las características de las heces obligan a su utilización y substituyéndola en esta especie hace más fluido el trabajo de gran volumen de muestras en un lapso corto, recomendándose que se repita dos o más veces para detectar un mayor número de animales e integrar de este modo los grupos de animales de experimentación.

En lo referente a los principios en los que se pretendía encontrar la posible propiedad antiparasitaria se observó que ambos la presentaron en todas las dosificaciones ya que en todos los grupos independientemente de la dosificación usada en animales en los que previamente se había demostrado la presencia de parásitos se observó la desaparición de éstos. Cabe señalar que el comportamiento observado implica la existencia de actividad si partimos del hecho de que en condiciones normales los principios que se manejan de forma rutinaria para tratar esta parasitosis deben suministrarse por 3 a 5 veces para lograr la erradicación completa dado que se trata de uno de los cestodos más rebeldes a los tratamientos, esto puede verificarse si observamos los datos obtenidos en el praequantel que es en este momento el mejor principio para el tratamiento de las cestodosis, el principio y dosis en el que se observó el mejor resultado fue en el 4-Hidroxi fenil carbamato de etilo a dosis de 10 mg/Kg ; 5 y 50 mg/kg los cuáles pueden compararse en el nivel de eficacia con el praequantel observándose el 80% eficaz en el primero y 65% de eficiencia en el segundo y tercero, quedando el 4-Nitro fenil carbamato de etilo con un bajo nivel de eficiencia que la hace inútil como anticestódico por encontrarse sólo niveles de hasta el 25 % , sin embargo como se señaló antes debe de considerarse que dadas las características de este parásito lo recomendable es la repetición del tratamiento para la erradicación de los parásitos, siendo este un estudio preliminar en el que el modelo de experimentación se estandariza y se evalúan los principios debe considerarse para una fase posterior.

De acuerdo con la estructura química de estos principios usados existen semejanzas en el espectro de parásitos sobre los que actúan con los benzimidazoles y pueden representar una alternativa en el combate de las parasitosis, debiendo complementarse el estudio en torno a su toxicidad potencial, posible absorción en la pared intestinal así como su metabolismo, también deberá complementarse el estudio en torno a la cantidad de dosis requeridas para tener el 100 % de eliminación de gusanos, así como la efectividad

tratándose de parasitosis sistémicas, en función a la semejanza química el mecanismo de acción de los principios usados puede ser del mismo tipo es decir que afecte la repolimerización de la tubulina que constituye el citoesqueleto o cause un bloqueo en mecanismos de transporte y metabolismo anaerobio en las células que componen el cuerpo de los parásitos.

La presencia de actividad antiparasitaria y la semejanza en estructura de estos productos con los bencimidazoles puede si se investiga extender la acción a otros grupos de organismos como los hongos.

Los parásitos recuperados después del tratamiento fluctuaron notablemente en número y como se señaló fluctuaron de 1 a 50 organismos, lo cual implica en primer lugar a la cantidad de huevos detectados en las pruebas para su detección no guarda una relación con el número de gusanos que están presentes en los animales ya que existe una relación directa con el número de proglótidos grávidos desintegrados en ese período y lo mismo puede encontrarse etapas en las que no se da la desintegración de estos o períodos en los que hay una desintegración masiva, en general las características de los parásitos fueron las típicas y lo único relevante fue el hallazgo de los especímenes que presentaban dimensiones muy reducidas en los grupos sometidos a tratamiento lo cual esta relacionado con la exposición a los principios y la pérdida parcial del estróbilo sin la expulsión del gusano lo cual en condiciones normales de tratamiento genera una respuesta en la que el parásito es afectado parcialmente pero tiene la posibilidad de recuperarse dada su capacidad de estrobilar en tanto no se lesione el cuello que es el responsable de esto, este hecho también se liga a los hallazgos observados en los estudios de microscopía electrónica en los que se observó una pérdida de la integridad del recubrimiento tegumentario con dos posibles efectos: alteraciones internas que producen la muerte a los tejidos incluidos en el parénquima de los parásitos y destrucción parcial o total de los micropelos que incapacita a los gusanos para poderse nutrir poniendo en riesgo de muerte al parásito y provocando su expulsión, es aquí donde se hace obligada la dosificación repetida al hospedero para poder lograr el máximo de daño y realmente lograr la expulsión de los parásitos por lo anteriormente señalado el uso de los principios que se probaron en este trabajo tiene un buen potencial y deberán ser sometidos a pruebas complementarias que eliminen el riesgo de efectos colaterales, así como definir el número de dosis requeridas para alcanzar el máximo de eficiencia.

XI. CONCLUSIONES

Los productos probados mostraron actividad antiparasitaria a diferentes niveles, siendo el 4-Hidroxi fenil carbamato de etilo el mas efectivo (80%) a dosis de 10 mg/Kg y con una eficiencia del 65% a dosis de 5 y 50 mg/Kg.

Se observó una similitud con respecto al prazicuantel, sustancia que fué tomada como referencia.

Se llevó a cabo la observación a través de microscopía electrónica detectando los posibles efectos que pudieran provocar en los céstodos las sustancias utilizadas, planteando así un posible mecanismo de destrucción de los mismos. La evidencia de actividad sobre los parásitos se destacó al desaparecer las microvellosidades que recubren los proglótidos y de los parásitos afectando su nutrición.

Es importante destacar el conjunto de investigaciones multidisciplinarias que se llevan a cabo en ésta Facultad que tienen la finalidad de detectar la actividad biológica de toda una serie de compuestos que son obtenidos por variaciones computacionales y que como éste trabajo deben ser motivo de un estudio de primera instancia y si así lo requiere continuar con toda una serie de investigaciones que nos lleve a la posibilidad de su uso en los animales o el ser humano y finalmente a un uso terapéutico satisfactorio.

XII. BIBLIOGRAFIA CITADA

- 1.-GENNARO , C. A ; CHASE , D. G. ET/AL REMINGTONS PHARMACEUTICAL CIENCIAS 17 th.
- 2.-KATZUNG , B. G. FARMACOLOGIA BASICA Y CLINICA 2A. EDICION. EDITORIAL EL MANUAL MODERNO. MEXICO 1986. PAGES 282-283.
- 3.- "LA SALUD EN MEXICO " TESTIMONIOS 1988. PROBLEMAS Y PROGRAMAS DE SALUD. FONDO DE CULTURA ECONOMICA. 1a. EDICION 1988.
- 4.- REICH , J. W; RECENT CHANGES IN U. S. FOOD AND DRUG LAW: IMPLICATIONS FOR DRUG DEVELOPMENT DRUG DEVELOPMENT AND INDUSTRIAL PHARMACY; 13 : 739-802 (1987).
- 5.- BANKER , G. S ; RHODES , C. T. MODERN PHARMACEUTICS 2ND. EDITION DE. MARCEL DEKKER , INC. 1990 . PAGES 1-2.
- 6.- ATIAS , A ; NEGHME , A. PARASITOLOGIA CLINICA 2a. EDICION. DE. MEDITERRANEO 1984. PAGES. 201-202.
- 7.-BOTERO , D ; RESTREPO , M. PARASITOSIS HUMANAS 1a. EDICION. EDICIONES CORPORACION PARA INVESTIGACIONES BIOLOGICAS. COLOMBIA
- 8.- ALMADA , B . I. "SALUD Y CRISIS EN MEXICO" CENTRO DE INVESTIGACIONES INTERDISCIPLINARIAS EN HUMANIDADES , U.N.A.M. SIGLO XXI EDITORES. 1a. EDICION 1990.
- 9.- BEAVER , P. Ch ; JUNG , R. C. ET/AL. PARASITOLOGIA CLINICA 2a. EDICION. SALVAT EDITORES, MEXICO 1990 PAGES. 527. 552-554.
- 10.- FAUST , E . C ; PARASITOLOGIA CLINICA 1a. EDICION , SALVAT MEXICANA DE EDICIONES. PAGES. 3-4.
- 11.-HENDERSON , D. J; HANNA , R. E. *Hymenolepis nana* (CESTODA : CICLOPHYLIDEA) : MIGRATION , GROWTH AND DEVELOPMENT IN THE LABORATORY MOUSE INTERNATIONAL JOURNAL FOR PARASITOLOGY 17:7 P.1249-1256 (1987).
- 12.- AL - BALDAWI , F. A ; MAHDI , N. K . ET/AL. RESISTANCE OF MICE TO INFECTION WITH THE HUMAN STRAIN OF *Hymenolepis nana* INTERNATIONAL JOURNAL OF PARASITOLOGY , 83 :3 , 275 -277 (1989) .
- 13.-MARTINEZ , B. M. MANUAL DE PARASITOLOGIA MEDICA 2a. EDICION. EDICIONES CIENTIFICAS LA PRENSA MEDICA MEXICANA. (1982) PAG.1
- 14.- Mc. CRACKEN, K; LIPKOWITZ , K. ET/AL. EFFICACY OF ALBENDAZOLE AND MEBENDAZOLE AGAINST *Hymenolepis microstoma* AND *Hymenolepis diminuta* PARASITOLOGY RESEARCH (1992) 78 : 108-111.
- 15.-HAYUNGA ; E. MORPHOLOGICAL ADAPTATIONS OF INTESTINAL HELMINTHS J. PARASITOLOGY. 77 (6) , P. 865-873 (1991).
- 16.-HORTON, R.J., BENZIMIDAZOLE ANTHELMINTICS, PARASITOLOGY TODAY, VOL.6, NO.4, 1990, 106-134.
- 17.- SCHALAADT , G. R ; SHANNON , T. P. "DRUGS" 3rd. EDITION . DE. PRENTICE HALL. 1982. PAG. 9.

18.- ORDORICA, M. A; VELAZQUEZ, M. J; ET/AL "A PRINCIPAL COMPONENT AND CLUSTER SIGNIFICANCE ANALYSIS OF THE ANTIPARASITIC POTENCY OF PRAZICUANTEL AND SOME ANALOGUES" QUANT. STRUCT-RALAT. 12, 256-250 (1993).

19.- TOMOYUKI , S ; KIM , D. ET/AL PROMOTION OF RAT HEPATOCARCINOGENESIS BY PRAZICUANTEL JPN. J. CANCER RES. 82 : 1085 - 1088 , OCTUBER (1991).

20.- ANGELES, E; SANTILLAN, E; ET/AL "A SIMPLE METHOD FOR THE SYNTESIS OF CARBAMATOS". SYNTHETIC COMMUNICATIONS, 24 (17), 2441-1447 (1994). (1985). PAGES. 11, 113, 126,135-139.

21.- GROLL ; ERIHARD. "ADVANCES IN PHARMACOLOGY AND CHEMOTHERAPY" VOL. 2

22.-GARCIA , L ; BRUCKNER , D. DIAGNOSTIC MEDICAL PARASITOLOGY ELSEVIER SCIENCE PUBLISHING CO; INC. (1988). PAG. 225.EDITION. MACCK PUBLISHING COMPANY . (1985) PAGES. 36-38 ; 60-61.CLINICAL RESEARCH DEPARTMENT 1984. GERMANY. PAGES. 219-130.