

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA

EFICACIA DE LA COMBINACION DE CLOSANTEL Y SULFÓXIDO
DE ALBENDAZOL CONTRA FASCIOLAS ADULTAS EN
CAPRINOS INFECTADOS EN FORMA EXPERIMENTAL

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

MEDICA VETERINARIA ZOOTECNISTA

P R E S E N T A

MARTHA ELENA ROSARIO ESTRADA

ASESORES

DRA. YOLANDA VERA MONTENEGRO

DR. FROYLAN IBARRA VELARDE

MÉXICO, DF.

2008



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

"En el momento de la muerte, no se nos juzgará por la cantidad de trabajo que hayamos hecho, sino por el peso de amor que hayamos puesto en nuestro trabajo. Este amor debe resultar del sacrificio de sí mismos y ha de sentirse hasta que haga daño."

DEDICATORIAS

Con todo mi corazón dedicado a mis padres, Juan Rosario Reyes y Rosa Estrada Rodríguez.

A lo más importante y grande de mi vida, mis hijos Raúl Salvador y Ángel Natanael.

Y especialmente a ti Salvador por todo tu apoyo que me brindaste durante el desarrollo de mi carrera.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco principalmente a Dios por haberme permitido existir en este mundo, por darme la familia que tengo y por haberme dado dos ángeles y guías tan importantes como lo fue mi padre y como lo es mi madre.

A ti Juan Rosario Reyes, aunque ya no estas aquí, gracias por el regalo de la vida que me diste, por la oportunidad de vivir, por haberme amado tanto y por haberme dado la dicha de ser tu hija.

A ti Rosa Estrada Rodríguez, gracias por ese dolor que viviste y ese valor que tuviste para enfrentar la vida sola, gracias por haber guiado mis pasos, por haber cuidado de mi con tanto amor y devoción; gracias por haberme dado las bases para llegar a ser la mujer que ahora soy.

A ti María Clotilde Rodríguez Prestado, mi viejita linda, gracias por ser mi segunda madre, por todo tu amor y dedicación, por el apoyo que le diste a mi madre para que juntas me sacaran adelante, gracias por tu comprensión, por tu paciencia y dedicación, por tu sabiduría, por tu entrega y por tu infinito amor.

A ti Luis Enrique Rosario Estrada, gracias por ser mi hermano, por amarme a tu manera y por formar parte junto con tu familia de la gente que más amo y que es importante para mí.

A ti Mario Salvador Montelongo Robles, gracias por haber creído en mí, por tu amor y apoyo incondicional, por haber construido en mí ese templo de esperanza y por la oportunidad que me diste para continuar con mi superación profesional.

CONTENIDO

	Página
Resumen.....	1
Introducción.....	3
Importancia Económica.....	5
Morfología.....	7
Ciclo Evolutivo.....	10
Patogenia.....	14
Signología y Lesiones.....	16
Diagnóstico.....	17
Epidemiología.....	19
Quimioterapia.....	20
Objetivo.....	29
Material y Métodos.....	29
Resultados.....	32
Discusión.....	33
Conclusión.....	35
Cuadro 1.....	36
Cuadro 2.....	37
Cuadro 3.....	38
Gráfica 1.....	39
Bibliografía.....	40

RESUMEN

ROSARIO ESTRADA MARTHA ELENA. Eficacia de la combinación de Closantel y Sulfóxido de albendazol contra fasciolas adultas en caprinos infectados en forma experimental. (Bajo la asesoría del la Dra. Yolanda Vera Montenegro y el Dr. Froylán Ibarra Velarde).

El objetivo del presente estudio fue el de evaluar la eficacia de la administración combinada de Closantel y Sulfóxido de Albendazol contra huevos y fasciolas adultas en caprinos infectados en forma experimental. Se utilizaron 20 cabras adultas confirmadas como negativas a huevos de *Fasciola hepatica* las cuales fueron infectadas en el día 0 con 200 metacercarias del parásito. A las 10 semanas postratamiento, cuando se detectaron huevos del parásito en heces mediante la técnica de sedimentación, los animales fueron divididos en dos grupos de 10 animales cada uno. El grupo A fungió como testigo sin tratamiento. El grupo B recibió el fármaco a una dosis única y oral de 1 ml/5kg, conteniendo 50 mg/ml de Closantel y 37.5 mg/ml de Sulfóxido de Albendazol. A los 14 días postratamiento los animales fueron sacrificados con la finalidad de contar los trematodos presentes en el hígado. La eficacia fue medida con base en la reducción de huevos y fasciolas adultas encontrados en los animales tratados con respecto al testigo sin tratamiento. Los resultados

obtenidos en el grupo A, mostraron un total de 412 huevos (41.2 por animal), con un mínimo y máximo de 6 y 130, respectivamente. En el grupo B se diagnosticó un total de 19 (1.9 huevos por animal), con un mínimo y máximo de 0 y 9 huevos respectivamente. La eficacia conferida para este grupo fue de 95.3%. Con relación a las fasciolas adultas del grupo A, se obtuvo un total de 396 fasciolas, con un mínimo de 13 y un máximo de 70, generando un promedio de 39.6 fasciolas por caprino. El porcentaje de implantación de fasciolas fue de 15.8%. En el grupo B se colectó un total de 14 trematodos, con un mínimo de 0 y un máximo de 6. El porcentaje de eficacia ejercido por esta formulación corresponde a un 96.4%. Se concluye que la combinación de closantel mas albendazol sulfóxido provee un control similar a otros fasciolicidas comerciales contra fasciolosis en cabras.

INTRODUCCIÓN

La Fasciolosis es una enfermedad parasitaria ocasionada por el trematodo digénico del género *Fasciola*. Las dos especies comúnmente implicadas son *Fasciola hepatica* y en menor grado *Fasciola gigantica*; ésta enfermedad es también conocida como Distomatosis hepática, Palomilla o Conchuela del hígado picado, Hígado podrido, Mal de botella, Duela hepática y Acucuyachi. Afecta principalmente a grandes y pequeños rumiantes, al igual que a cerdos equinos, conejos, venados, animales silvestres y en ocasiones al hombre, en el cual la infección es considerada como zoonosis. Es de gran importancia ya que provoca un proceso inflamatorio generalmente crónico del hígado y conductos biliares, ocasionando trastornos digestivos y de la nutrición. (Quiroz,2005; Soulsby, 1987)

La clasificación taxonómica de *Fasciola* es la siguiente:

Reino: Animal

Phylum: Platyhelminthes

Clase: Trematoda

Subcalse: Digenea

Familia: Fasciolidae

Género y especie: *Fasciola hepatica*

La familia Fasciolidae está definida por la situación retro-ovárica de los testículos y el carácter lobulado o ramificado de las gónadas; este parásito afecta principalmente el parénquima y conductos biliares ocasionando una patología y sintomatología hepato-biliar. La existencia de *F. hepatica* está ligada a la presencia de caracoles del género *Lymnaea* que actúan como hospedadores intermediarios en su ciclo biológico.

La presencia de este trematodo depende de los factores que controlan la existencia de los hospedadores intermediarios, es decir de los hábitats adecuados y de condiciones idóneas, fundamentalmente la humedad y temperatura. El desarrollo de las fases larvarias de *F. hepatica* dentro del hospedador intermediario, depende de temperaturas superiores a 10°C y una humedad adecuada (Euzéby, 2001).

La distribución de este parásito es cosmopolita, en México se ha reportado en todos los estados excepto en Yucatán, Quintana Roo y Baja California Sur; su importancia radica en las grandes pérdidas económicas que produce en el ganado, el cual se infecta con relativa frecuencia, no solo por el decomiso de los hígados infectados, sino también, por el tratamiento de los animales infectados, ocasionando menor producción y en ocasiones la muerte. Otras pérdidas se deben a la disminución en la cantidad y calidad de la leche, deficiente conversión alimenticia, retraso del crecimiento, trastornos de la reproducción, disminución en los destetes, predisposición a otras enfermedades y gastos por tratamiento. Los hígados con lesiones son decomisados en el rastro. Sin embargo la distribución de éste parásito está íntimamente ligada a la del huésped intermediario. La infección de los rumiantes tiene lugar durante el pastoreo, aunque también es posible que se produzca en estabulación mediante el agua de bebida o henos y ensilados mal realizados.

Esta enfermedad es de alto impacto en la producción pecuaria de muchos países, debido a que provoca un proceso inflamatorio generalmente crónico del hígado y los conductos biliares, ocasionando trastornos digestivos y de la nutrición. (Hansen, 1994; Soulsby, 1987).

Reddington, (1986), Martínez- Moreno, (1997) y Pérez et al, (2006) señalan que las cabras no desarrollan resistencia a las reinfecciones por Fasciola hepática, presentando una elevada sensibilidad a la infección. Asimismo, estos autores sugieren que el parásito podría emplear mecanismos de evasión de la respuesta inmune durante su migración hepática.

Lo anteriormente señalado, concuerda con Bennett, quien en 1999 menciona que la infección masiva de metacercarias en las cabras suele causarles la muerte.

IMPORTANCIA ECONÓMICA

La producción caprina en México se lleva a cabo básicamente, en condiciones extensivas o tradicionales, pastoriles y seminómadas, incluso, trashumante y en áreas ecológicamente difíciles para otras especies pecuarias, incluyendo las actividades agrícolas. Los caprinos pueden ser importantes proveedores de carne y en condiciones productivas más favorables, pueden aportar leche para el consumo humano (Arbiza, 2001; González, 1977).

Actualmente México ocupa el primer lugar en América Latina en caprinocultura, con nueve millones 500 mil cabezas. La producción de carne en 2004 se estima, fue de casi 47 mil toneladas, y la producción de leche en 155 millones de litros (SAGARPA, 2005).

La fasciolosis es poco frecuente en cabras de México, se sabe que el ganado caprino no presenta alta prevalencia, Se ha notificado que el 14% de los hígados a nivel rastro son decomisados en caprinos, pues dicho ganado es generalmente producido en lugares de clima semidesértico o en forma intensiva con alimentación controlada y proporcionada en el pesebre. Sin

embargo, se incide en un problema económico para los productores de cabras, pues existe micro hábitat en donde la parasitosis puede estar presente. Tal es el caso de caprinos del sur de Sonora (Cajeme y Guaymas) en donde se determinó un 24.5% y 43% de prevalencia mediante análisis fecal y serológico respectivamente (Munguía-Xochihua, 2007).

Los animales adquieren la enfermedad al ingerir los vegetales que crecen en las cercanías de los lugares húmedos y que contienen metacercarias en sus hojas o tallos, por lo que las pérdidas en producción por lo general pasan inadvertidas, debido a que el curso de la enfermedad es lento, ya que el individuo puede estar expuesto en cualquier etapa de su vida a ser infectado; sin embargo, los individuos jóvenes y los mal nutridos, son los más susceptibles a padecer esta parasitosis. Aunque también, es posible la existencia de fasciolosis en animales producidos intensivamente al ofrecerles forraje verde contaminado con metacercarias. Las pérdidas incluyen, reducción en la ganancia de peso diaria, menor conversión alimenticia, menor producción láctea y aumento en el decomiso de hígados infectados. En cuanto a la reproducción, aumenta la infertilidad precoz y los abortos, los cuales retardan los intervalos entre parto y parto; la producción insuficiente de leche también repercute en las crías, ya que retarda el crecimiento en un 30% a un 50% dejando a los animales más susceptibles a otras enfermedades infecciosas y parasitarias (Arbiza, 2001; Quiroz, 2005).

La importancia de las pérdidas causadas por la fasciolosis también depende de la intensidad de la infestación; ésta se puede dividir en infestación directa e indirecta. La infestación directa, es aquella en la cual la enfermedad aparece bruscamente ocasionando muertes. Estas muertes pueden ser superadas por

la infestación indirecta, ya que los animales con fasciolosis crónica, no muestran signos muy marcados que hagan sospechar al productor de un problema importante.

Morfología

Adulto

Fasciola hepatica es un trematodo hermafrodita, de forma triangular, de color gris claro opaco. Un adulto mide de 18 a 50mm de largo por 4 a 14mm de ancho; su cuerpo es aplanado dorsoventralmente de forma foliácea, ancho en la parte posterior y cubierto de espinas, pero algunos carecen de éstas en el extremo posterior el cual es redondeado formando un cono, que es característico en la especie; en el extremo superior o porción cefálica presenta la ventosa bucal que mide 1mm aproximadamente, en su fondo está la boca, en donde inicia el aparato digestivo, el cual se bifurca a poca distancia de la ventosa oral, formando ramas primarias y secundarias que se extienden hasta la parte posterior del cuerpo; se continua por una faringe y esófago que se bifurcan formando dos ramas laterales, mismas que se dirigen hacia la porción posterior localizada en la cara ventral a nivel de la parte alargada del cuerpo para terminar en ciegos intestinales.

El parásito es hematófago, por lo que los ciegos se localizan lateralmente y muy bien ramificados, el tegumento presenta fuertes espinas epidérmicas con más abundancia en la cara ventral. En la porción más amplia se localiza la ventosa ventral y por debajo de ésta se abre el poro genital en donde las gónadas son también ramificadas presentando dos testículos, colocados en el tercer y segundo cuarto del cuerpo; el útero es corto formando gránulos

vitelógenos que desprenden las células vitelinas en forma de racimos de uva, las cuales contienen proliferol y proteínas, y ocupan una posición lateral que corresponden a dos bandas oscuras visibles macroscópicamente.

Huevos

Los huevos de *Fasciola* son de forma ovoide y de gran tamaño, pueden medir entre 110 y 150 micras, son de color amarillento, poseen un opérculo y cáscara delgada, su interior puede estar teñido por pigmentos biliares de tonos amarillos, contienen un sincitio embrionario y entre numerosas células vitelinas se localiza el cigoto de color claro y en posición central.

Miracidio

El miracidio es una larva ciliada, que evoluciona después de la maduración de los huevos, presenta una forma triangular; en la parte anterior se encuentra un aparato perforador, constituido por grupos de células indiferenciadas, células del miracidio que serán transmitidas a los estadios larvarios siguientes y que formarán numerosos elementos de estos estadios evolutivos. Tiene movimientos activos que se favorecen por la luz del sol, así como acción enzimática, desprenden el opérculo del huevo y salen a nadar libremente en busca del hospedador intermediario.

Esporocisto

Recibe este nombre, una vez dentro del caracol; tiene forma oval alargada, con un extremo redondeado y el otro cónico. Posee en su interior células germinales que posteriormente formarán masas de las que se originan las redias y cercarias. Llegan a medir de 500 a 600 micras.

Redia

La redia es un saco alargado lleno de células germinales que se diferenciarán en redias hijas y cercarias. En el extremo anterior tiene una ventosa y un collar anular, en el último tercio tiene dos proyecciones laterales parecidas a aletas.

Mide 3mm de largo.

Cercaria

Las cercarias, maduran en el agua una vez liberadas por el hospedador intermediario. Son elementos formados por un disco oval, que mide de 300 a 350 micras de diámetro y con un apéndice caudal o cola que mide de 600 a 700 micras, el cual utilizan para nadar una vez liberadas y que pierden posteriormente; están provistas de dos ventosas que mantendrán hasta la forma adulta y numerosas glándulas cistógenas.

Metacercaria

Las metacercarias, son pequeñas formas blanquecinas, globosas, de un diámetro de 180 a 210 micras microscópicamente visibles. Es la fase infectante y ocurre cuando la cercaria pierde la cola y se enquista para asumir la forma redondeada; se encuentra en la vegetación acuática que normalmente comen los animales (Euzéby, 2001; Quiroz, 2005).

CICLO EVOLUTIVO

Dalton (1999), resume el ciclo de vida de *Fasciola hepatica* en las siguientes 6 fases:

(I) Eliminación de los huevos con las heces del huésped definitivo; (II) desarrollo de los huevos; (III) vida libre de los miracidios en el agua, en busca de un caracol hospedador *Lymnaea sp* (*Fossaria sp*); (IV) desarrollo y multiplicación del parásito en el caracol; (V) emergencia de las cercarias de los caracoles y enquistamiento sobre plantas o en el agua; (VI) ingestión de la metacercaria infectiva por el huésped definitivo y desarrollo del parásito adulto (Vera, 2005).

Euzeby (2001) describe el ciclo evolutivo de la siguiente manera:

La *Fasciola* adulta se localiza en los conductos biliares del huésped definitivo, una vez ahí deposita sus huevos, los cuales pasan al duodeno junto con la bilis, posteriormente salen del huésped con las heces. Es necesario un medio hídrico, con una humedad del 80% y una temperatura de 26°C, para que los huevos se desarrollen y eclosionen aproximadamente entre 2 y 3 semanas. Sólo bajo estas condiciones los huevos eclosionan, pues si permanecen en las heces, las condiciones anaerobias de éstas no permiten su desarrollo.

El **miracidio** es la primera fase larvaria, estos pueden vivir libres en el agua hasta 24 horas, perdiendo su capacidad de penetrar al caracol entre las tres a seis horas posteriores a su eclosión. Por medio de la mancha ocular que poseen, los miracidios son atraídos a la superficie del agua, en busca del hospedador intermediario (*Lymnaea sp*), los receptores quimiotácticos los dirigen hacia las sustancias del mucus. La evolución cuantitativa y cualitativa de la descendencia de *Fasciola* también tiene relación con el estado de nutrición y

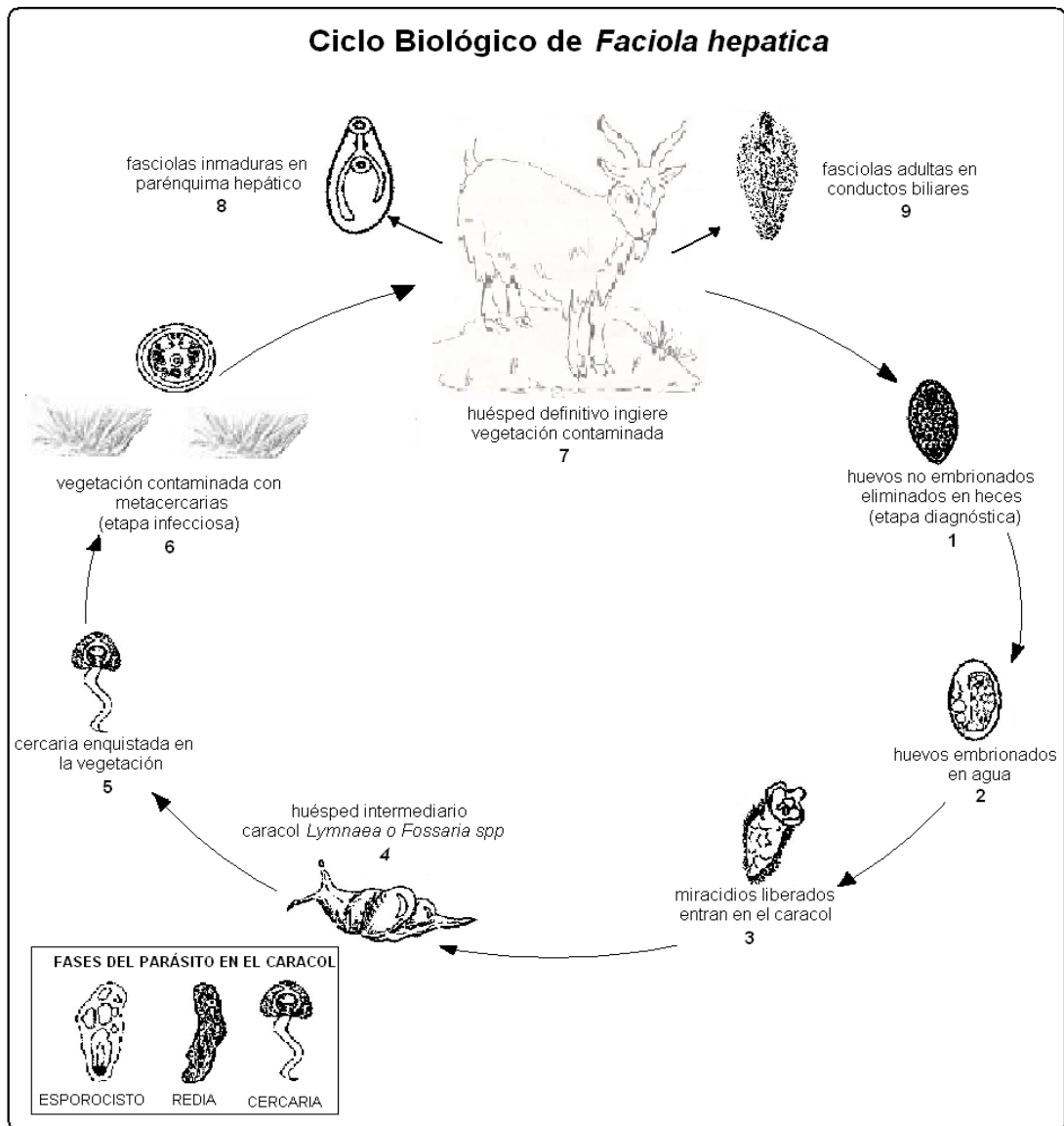
edad del caracol, que es mejor cuando se encuentra en depósitos acuáticos ricos en algas que en medios secos, fríos y en arroyos. Una vez en contacto con los caracoles, los miracidios giran sobre su eje mayor vertiendo una secreción histolítica que facilita su entrada, penetran en ellos por la cavidad respiratoria o a través del tegumento del pie, pierden la cubierta ciliada, pasan a los canales linfáticos y a los vasos sanguíneos, alojándose en la glándula digestiva, donde se transforman en **esporocisto**, el cual es la segunda fase larvaria; a partir de este estado, el parásito se multiplica de forma asexual, debido al desarrollo de las células geminativas indiferenciadas que contiene el miracidio, en un lapso de 14 días, se forman de 5 a 10 masas germinativas que se convierten en **redias**, éstas refuerzan la pared del esporocisto y continúan creciendo en las glándulas intestinales del caracol, posteriormente se transportan al hepatopáncreas del caracol. Cada redia da origen a redias hijas y cercarias. La **cercaria** es la última fase evolutiva que parasita al caracol; después de 6 a 8 semanas las cercarias abandonan a las redias a través de su abertura tocológica y al caracol por su aparato respiratorio. (Quiroz, 2005; Soulsby, 1987; Vera, 2005)

Después de nadar durante un corto periodo de tiempo, las cercarias se fijan a los tallos y a las hojas de los vegetales sumergidos, pierden la cola y segregan a su alrededor un quiste de doble pared. El enquistamiento se completa de 20 a 30 minutos formando las **metacercarias**; por lo que la infestación se da por medio de la ingestión de agua o alimentos contaminados con metacercarias, una vez ingeridas por un hospedador definitivo, se liberan de la membrana quística externa, a la vez que queda libre el trematodo joven. El desenquistamiento de las metacercarias tiene lugar en dos fases: La primera o

de activación comienza en el rumen, en una atmósfera de anhídrido carbónico concentrado, bajo condiciones reductoras y a temperatura de 39°C. La segunda o de emergencia tiene lugar en el duodeno, mas allá de la abertura del conducto biliar, donde la bilis provoca la emergencia activando las enzimas de la metacercaria, induciendo así la apertura del orificio de emergencia del quiste, éstas se alimentan de la mucosa intestinal, perforando rápidamente la pared del intestino, posteriormente migran en la cavidad peritoneal 24 horas después del desenquistamiento. A las 90 horas posinfección, penetran en el hígado perforando la cápsula de Glisson, en este momento las fasciolas tienen forma lanceolada y miden 1-2 mm, después de 4 a 6 días llegan al parénquima hepático por el que migran alrededor de 6 a 8 semanas, progresan a través de éste alimentándose y creciendo rápido, para alojarse finalmente en los conductos biliares. En las vías biliares los parásitos alcanzan la madurez sexual alrededor de 10 a 12 semanas, una vez adultos se autofecundan y los primeros huevos aparecen en las heces del huésped definitivo a partir de 55 a 56 días después de la ingestión de metacercarias infectantes. (Vera, 2005)

La invasión a través del duodeno, vías biliares o por el sistema porta es considerada excepcional. El periodo prepatente es de 9 semanas a tres meses. La vida del parásito en los conductos biliares es más o menos de un año; sin embargo, hay casos en que llega a vivir 6 años o más.

Cuando se encuentran ejemplares de fasciolas adultas en la cavidad peritoneal, en el útero o en el pulmón y tejido subcutáneo se trata de formas erráticas (Quiroz, 2005).



Tomado y modificado (Cortes Fuerte, 2005)

Figura 1. Ciclo biológico del trematodo mostrando sus diferentes fases Evolutivas.

Patogenia

La manifestación patológica y el daño que ocasiona *Fasciola hepatica* dentro del huésped definitivo, depende de factores, como la especie, la edad y el estado nutricional del animal. Las lesiones ocasionadas por los estadios juveniles a medida que penetran en el parénquima hepático buscando el conducto biliar producen un daño relacionado al grado de infestación o reinfestación.

La *Fasciola* joven usa su cápsula bucal anterior, produce potentes enzimas proteolíticas, las cuales se dirigen al parénquima a medida que avanza el parásito; a su paso produce hemorragias, a veces severas. Los conductos que abre son cada vez más grandes a medida que maduran las fasciolas jóvenes. Este proceso lleva entre 40 y 50 días donde se dañan capilares y pequeños conductos biliares hasta alcanzar las vías biliares mayores.

En la reacción de los conductos es donde se depositan sales biliares y detritus celulares con multiplicación de fibroblastos y producción de fibrina, posteriormente viene la calcificación de las lesiones determinando el engrosamiento de los canalículos biliares (colangitis), generalmente, el hígado aumenta de tamaño, principalmente del lado izquierdo.

En casos de severas infestaciones, es común encontrar a la necropsia la vesícula biliar repleta de fasciolas.

La enfermedad puede presentarse en tres formas, aguda, subaguda y crónica, esta última es la más frecuente.

Fasciolosis aguda: en esencia se trata de una hepatitis traumática, producida por la migración simultánea de números muy elevados de trematodos

inmaduros, y se observa principalmente hacia el final del verano, cuando pasan a la hierba gran cantidad de cercarias (Taylor, 2007).

Los estadios más patógenos son los de seis a ocho semanas de edad, que provocan una destrucción generalizada del parénquima hepático y una profusa hemorragia. Si el número de metacercarias es demasiado elevado, se puede producir ruptura de la capsula de Glisson, con hemorragia en la cavidad peritoneal provocando peritonitis (Soulsby, 1987).

Una vez dentro del huésped, las fasciolas producen una inflamación aguda en el tejido hepático, así mismo participan toxinas liberadas por el parásito y células destruidas del huésped. Posteriormente por acción bacteriana, se generan focos purulentos.

Fasciolosis subaguda: se presenta en una reinfestación, en donde se muestra un grado de cronicidad, el hígado presenta tractos migratorios y la respuesta inmunológica es aún más marcada, hay infiltración de leucocitos y fibrosis.

Estas dos formas se muestran en animales de todas las edades, sin importar el estado nutricional, conlleva a una muerte rápida y a complicaciones por *Clostridium novyi*, principalmente en la forma aguda, esta bacteria anaerobia, prolifera en las lesiones necróticas producidas por los trematodos inmaduros; dicha complicación se presenta sólo después de que otro agente haya producido un daño hepático. La absorción de los procesos supurativos originan los trastornos nutricionales propios de la enfermedad.

Fasciolosis crónica: es la más común ya que produce una fibrosis hepática y una colangitis hiperplásica. Ocurre durante la migración de los parásitos inmaduros, ocasionando tractos migratorios con destrucción traumática del

parénquima hepático, hemorragia, necrosis y formación de trombos en las venas hepáticas y sinusoides, provocando una obstrucción en el flujo sanguíneo, generando una necrosis isquémica y coagulativa. Posterior a 4 o 6 semanas, se da una regeneración de tales lesiones, en las que se deposita colágeno y aparece la fibrosis. El tejido cicatrizado ocasiona una deformidad en todo el parénquima, como respuesta, se forma tejido fibroso, tanto en los canales portales, como en las venas centrales y en la cápsula hepática, con el fin de conectar los tractos migratorios fibróticos con los tejidos normales, originando una forma irregular en los lóbulos hepáticos.

Signología y Lesiones

Los principales daños se dan en el hígado, a pesar de que también se pueden observar alteraciones digestivas y de nutrición.

Los signos van asociados a una inflamación aguda y crónica del tejido hepático y a una acción irritativa sobre los conductos biliares.

Fasciola pueden llegar de forma errática a otros órganos como pulmón, bazo, órganos linfáticos, páncreas y algunos músculos.

El parásito joven destruye células hepáticas, mientras que el parásito adulto provoca una fibrosis y calcificación de los conductos biliares.

Los signos típicos incluyen pérdida de peso, anemia, hemorrágica, anorexia, hipoproteinemia, depresión general, edema submandibular y palidez de mucosas. Se pueden presentar complicaciones como la hepatitis necrótica producida por *Clostridium novyi* y la hemoglobinuria bacilar (*Clostridium haemolyticum*). Sin embargo, si la carga parasitaria no es muy elevada,

normalmente no hay presencia de signos y puede considerarse una enfermedad subclínica, teniendo como única referencia la disminución de la producción, algunas veces muy importante.

Como consecuencia de la parasitación, las formas jóvenes, una vez que migran, provocan traumatismos, los cuales dan lugar a trayectos de migración necróticos y posteriormente a una fibrosis difusa del parénquima hepático que se puede ver sobre todo en el lóbulo ventral, principal entrada de los parásitos.

En los conductos biliares, el traumatismo producido por los parásitos adultos en su mucosa provoca la aparición de una colangitis hiperplásica. La mucosa de dichos conductos se engruesa y está hiperplásica por lo que se hace permeable y permite el paso de proteínas plasmáticas a los conductos biliares, lo que da lugar a la hipoalbuminemia tan característica de la fasciolosis crónica.

Como resultado de la hipertrofia epitelial y de la fibrosis de la pared, los conductos biliares se engruesan y pueden llegar a alcanzar un diámetro de hasta 3 cm. Entre la 10^a y 20^a semana después de la infección se forman depósitos de calcio en su pared. La luz de los conductos biliares presenta dilataciones en algunas zonas y en otras está estrechada. El epitelio biliar puede presentar úlceras y hemorragias (Euzéby, 2001; Quiroz 2005).

Diagnóstico

El diagnóstico clínico es difícil ya que esta enfermedad comparte signos con otras enfermedades como las parasitosis gastrointestinales, paratuberculosis, salmonelosis y otras.

La información epidemiológica, la temporada y el conocimiento de la existencia del caracol, acercan más rápido al diagnóstico.

En el diagnóstico se utilizan métodos bioquímicos y métodos citológicos. Los primeros incluyen las modificaciones humorales debidas a la lesión hepática, hay importante aumento de la deshidrogenasa glutámica y de la transaminasa glutámica oxalacética. Se considera que la primera se debe al aumento de la lesión hepática y la segunda sobre todo a la lesión muscular. Los métodos citológicos incluyen biopsia hepática y el estudio de lesiones intersitiales y modificaciones citoquímicas, tales como reducción del glicógeno o la elevación del DNA. La elevación de los eosinófilos en animales con fasciolosis aguda, sin embargo no es específico pero puede tener valor en las formas aguda y subaguda.

El diagnóstico postmortem se caracteriza principalmente por la lesión de hepatitis traumática hemorrágica, lesión particularmente encontrada en fasciolosis subaguda y la presencia de exudado peritoneal ligeramente hemorrágico así como de placas fibrinosas adheridas a la cápsula de Glisson. El diagnóstico se puede confirmar por la presencia de formas jóvenes de *F. hepatica*.

En el diagnóstico ante mortem, desde el punto de vista clínico y diferencial, se consideran principalmente los aspectos epizootiológicos y la reducción de la productividad ya que éstos pueden ser los únicos signos evidentes.

El diagnóstico de laboratorio más usado se realiza en forma directa por la identificación y cuantificación de huevos en materia fecal; sin embargo esto no es posible hasta tres meses después de la infección.

El examen coprológico comprende varios métodos. Métodos por **sedimentación**, métodos de **flotación** con líquidos de alta densidad y métodos de **filtración** con malla metálica (Quiroz, 2005).

El método de **sedimentación** es el más utilizado, ya que se requiere de agua limpia, vasos en donde se realiza la decantación y se aprovecha el alto peso específico del huevo que sedimenta rápido. Si se requiere hacer cuantitativo, hay que pesar las heces y considerar el factor dilución y la cantidad observada de huevos para obtener la cantidad por gramo o gramos de heces (por lo general es de cinco gramos). Este método es el que generalmente se usa para el diagnóstico de huevos de *Fasciola*.

El diagnóstico por serología puede llevarse a cabo mediante la prueba de ELISA, detectando anticuerpos desde la tercer semana postinfección (Ibarra *et al*, 1998).

Epidemiología

La fasciolosis es una enfermedad ampliamente distribuida en el mundo. Su frecuencia varía de un lugar a otro, de un rancho a otro y entre los animales de un mismo rebaño según la edad (Quiroz, 2005).

Desde el punto de vista epidemiológico para que *Fasciola hepatica* cumpla con su ciclo biológico, necesita la presencia de un caracol del género *Lymnaea*. Por esta razón la evolución de la enfermedad en el campo está ligada al ciclo de vida de dicho caracol.

La reproducción de los caracoles y para el desarrollo de las fases larvarias de *Fasciola hepatica* en su interior son necesarias temperaturas superiores a 10°C

y una humedad adecuada. El potencial biótico de estos moluscos es muy elevado ya que pueden producir, a partir de un solo individuo, hasta 25.000 nuevos caracoles en unos tres meses si las condiciones ambientales son favorables, iniciando su actividad en primavera y continuándola hasta los primeros fríos de otoño e invierno. En épocas secas y calurosas los caracoles pueden estar, pero las fuentes, abrevaderos y sobre todo, los regadíos permiten altas concentraciones.

La introducción de la enfermedad puede ocurrir por el traslado o compra de animales de lugares con infestación, así como por la adquisición de forrajes o henos de praderas contaminadas con metacercarias (Borchert, 1981).

Quimioterapia

El tratamiento químico ha sido durante décadas el método más viable para remover al trematodo, cuando éste se encuentra dentro del huésped.

Estos fármacos llamados fasciolicidas, se han utilizado principalmente contra tremátodos adultos; destacando entre ellos, la rafoxanida, closantel, nitroxinil, clorsulon, netobimin y triclabendazol. Este último, muestra una eficacia arriba del 90% tanto para formas inmaduras como adultas (Boray, 1983; Eckert, 1984; Rosenstein, 2005).

Sin embargo, algunos como nitroxinil y clorsulon no actúan contra las etapas juveniles menores de 6 semanas del parásito, además de presentar un pobre margen de seguridad.

Rafoxanida

La rafoxanida fue descubierta en 1969; es una salicilanilida halogenada. Su fórmula química es 3'-cloro 4'-(*p*-clorofenoxi)-3,5-diyododalicilanilida. Es un polvo cristalino de color blanco sucio, se formula comercialmente para su uso en forma de bolo o de suspensión.

Su uso principal es como adulticida para *F. hepatica* y *F. gigantica*, pero también tiene una buena eficacia contra las formas inmaduras. Al parecer, el modo de acción de la rafoxanida es como un ionóforo de protones, que transporta cationes a través de las membranas celulares y finalmente desacopla la fosforilación oxidativa en las mitocondrias de los parásitos.

Nitroxinil

El nitroxinil fue descubierto en el Reino Unido a fines de 1960 como un fasciolicida inyectable. Su fórmula química es 4-hidroxi-3-yodo-5-nitrobenzonitrilo; puede ser administrado por vía oral, pero su eficacia se eleva cuando se administra por vía subcutánea o intramuscular. Una desventaja en el manejo de este fármaco en su administración, es que al ser derramado mancha la lana en el caso de las ovejas y la piel en el caso de las cabras, tiene una actividad elevada contra tremátodos hepáticos maduros, reduciendo la fasciolosis aguda, sin embargo su eficacia disminuye contra los tremátodos que tienen menos de 6 semanas. El nitroxinil es bien tolerado a las dosis terapéuticas recomendadas, pero no se recomiendan dosis más elevadas debido a la posibilidad de que aparezcan reacciones desfavorables (Sumano, 2006).

Clorsulón

El Clorsulón es una bencenosulfonamida con fórmula química 4-amino-6-tricloroentenil-1,3-bencenodisulfonamida, se comercializa para ser administrado en forma oral y subcutánea. Es eficaz contra formas inmaduras de 8 semanas, no así, contra formas de más edad (16 semanas). También es usado en combinación con Ivermectina por vía subcutánea (Sumano, 2006).

Netobimina

La Netobimina es un probencimidazol con acción antihelmíntica de amplio espectro, tiene actividad fasciolicida en los rumiantes, principalmente contra las fases adultas de *Fasciola* con una eficacia del 90.7%. La Netobimina sólo se encuentra en el tracto gastrointestinal durante un tiempo breve después de su administración, posterior a su acción fasciolicida es eliminada principalmente por orina (Sumano, 2006).

Triclabendazol

El Triclabendazol es un compuesto perteneciente a la familia de los bencimidazoles, su fórmula química es 5- cloro- 6 – (2,3, diclorofenoxi) –2- metil-tio- 1H- benzimidazole. Tiene acción específica contra tremátodos y es altamente efectivo contra las fases inmaduras de la *Fasciola hepatica* en el parénquima hepático y en la fase madura en los conductos biliares.

El Triclabendazol y sus metabolitos, se distribuyen y logran altas concentraciones en la zona biliar, a través de la cual se excretan nuevamente dentro del intestino durante varios días (Sumano, 2006).

Antecedentes sobre los compuestos utilizados en este estudio:

Sulfoxido de Albendazol

El Sulfóxido de Albendazol pertenece a los bencimidazoles.

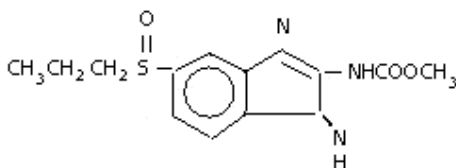
Fórmula química

Metil-[5-(propilsulfinil)-1H-benzimidazol-2-il] carbamato

Fórmula molecular

C₁₂H₁₅N₃O₃S

Fórmula Desarrollada



Es un antihelmíntico de amplio espectro, aparece también como metabolito de Albendazol, posee una alta liposolubilidad, ya que es insoluble en agua y soluble en alcohol, se liga a proteínas plasmáticas en un 70% y tiene una vida media de 8.5 horas. Es ampliamente distribuido a través de todo el cuerpo, incluyendo la bilis y el fluido de la médula cerebroespinal.

Inhibe el metabolismo energético, actuando sobre los sistemas enzimáticos y sobre la captación de las fuentes de energía, esta interferencia provoca una disminución en la disponibilidad de energía necesaria, para el funcionamiento normal de los órganos vitales del parásito, lo cual lo conduce a una disminución y agotamiento de sus reservas energéticas, llevándolo a la muerte.

Diferentes estudios han demostrado la acción de este fármaco sobre ciertas enzimas parasitarias, tales como la fumarato-reductasa, la malato-

deshidrogenasa, la succinato-deshidrogenasa y sobre las enzimas de ciclo fosfoenolpiruvato; así mismo disminuye la reducción de glucosa del parásito. Otro mecanismo sobre el cual actúa, es la despolimerización microtubular, ya que presenta una gran afinidad por la tubulina de las células de los parásitos impidiendo la polimerización de ésta. La unión a la tubulina durante el crecimiento de los microtúbulos, provoca la inhibición de la mitosis. Tal inhibición produce la desaparición de los microtúbulos citoplasmáticos de los parásitos. Por su mecanismo de acción, el cual interfiere en la estructura y función microtubular durante la división mitótica, presenta también afinidad hacia la tubulina de los mamíferos, sin embargo la afinidad hacia la tubulina de los parásitos es mayor, por lo que se puede esperar un desarrollo embrionario y fetal anormal cuando se administra sulfóxido de albendazol a hembras gestantes, ya que en estas fases existe una gran cantidad de divisiones mitóticas y migraciones celulares en las que interviene la tubulina como factor principal (Bettancourt, 2001).

El Sulfóxido de Albendazol puede ser administrado por vía oral o subcutánea, siendo la vía oral la principal. Una vez administrado se disuelve en los fluidos gastrointestinales, posteriormente es absorbido llegando al torrente sanguíneo. El grado de disociación del fármaco y su liposolubilidad, condicionan el grado de absorción, así como las concentraciones plasmáticas y tisulares que posteriormente alcanzará. Se ha podido constatar que el Sulfóxido de Albendazol alcanza tejidos bien irrigados como el hígado y el riñón, detectándose también en músculo y en grasa. Estos datos sugieren que el

fármaco tiene una amplia distribución en tejidos bien irrigados y en tejidos periféricos.

El metabolismo del Sulfóxido de Albendazol, se da primordialmente en el tracto gastrointestinal y en el hígado; en el metabolismo hepático se origina la sulfonación, esta reacción metabólica es el resultado de una oxidación del átomo de azufre del Sulfóxido de Albendazol, por las enzimas hepáticas. Fuertes infestaciones parasitarias, pueden afectar la actividad enzimática de los hepatocitos o causar una obstrucción de los conductos biliares. Una disminución de las enzimas que participan el metabolismo del Sulfóxido de Albendazol o una inhibición de la eliminación de sus metabolitos por obstrucción de los conductos biliares, puede modificar el perfil cinético del fármaco en el organismo.

La excreción de Sulfóxido de Albendazol y sus metabolitos se da principalmente por vía renal y en menor grado por vía biliar. Los metabolitos más polares, se excretan por vía renal en un 60% en rumiantes y los menos polares, se excretan como conjugados en forma de sulfato por vía biliar.

Este fármaco presenta un amplio margen terapéutico, por lo que no hay datos sobre su toxicidad; presenta una baja solubilidad en agua, lo que ha imposibilitado su estudio de toxicidad en animales de laboratorio recomendada (enteral), ya que al aumentar la dosis el fármaco no se disuelve y no se absorbe (Bettancourt, 2001).

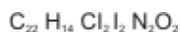
Closantel

El Closantel es un antiparasitario cuya estructura deriva de la salicilanida.

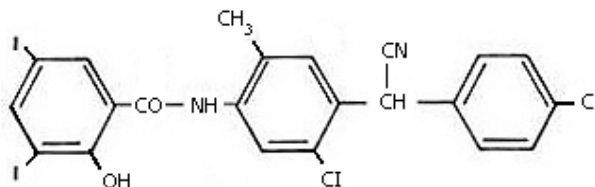
Fórmula química

N-[5-cloro-4 [(-clorofenil) cinometil]-2-metilfenil]-2-hidroxi-3,5-diodobenzamida.

Fórmula molecular



Fórmula Desarrollada



Se caracteriza por tener una acción sistémica de efecto prolongado, una vez que entra al torrente sanguíneo tiene la propiedad de adherirse a las proteínas plasmáticas, lo cual le confiere una gran residualidad, adquiere una máxima concentración desde las 24 horas de ser administrado y se extiende más allá de las 7 semanas, evitando reinfestaciones, cualidad que carecen los antiparasitarios comunes. Es soluble en dimetilsulfóxido, dimetilformamida, tetrahidrofurano y acetona. Es poco soluble en metanol y etanol, e insoluble en agua.

Se ha reportado que el Closantel presenta acción fasciolicida contra estados adultos y juveniles de 6 a 8 semanas con una eficacia del 70-77%, no así contra etapas inmaduras menores de 6 semanas (Taylor, 2007). Su acción antihelmíntica es rápida ya que mata a las formas adultas en 24 a 48 hrs. después de administrarlo. Sin embargo, en México el uso de Closantel en cabras para controlar la fasciolosis no es común, se han hecho estudios en Argentina, en donde el uso de este fármaco a generado buenos resultados, obteniendo una eficacia del 61.2% y aumentando la productividad en un 57%. Actúa mediante la inhibición de la fosforilación oxidativa a nivel mitocondrial (Aguirre, 1997). La actividad de la ATPasa es estimulada por Closantel,

desacoplando la oxidación e interfiriendo en la fosforilación y el transporte de electrones a través de la cadena respiratoria, lo que provoca grandes cambios en el metabolismo energético del parásito, causándole la muerte.

Su administración puede ser por vía oral o intramuscular, posteriormente, su absorción se lleva a cabo rápidamente, alcanzando concentraciones plasmáticas de 8 a 24 horas posterior a su administración. Tiene una vida media de eliminación de entre 12 y 15 días. Las concentraciones más altas del principio activo se encuentran en órganos como pulmón y riñón y la principal vía de metabolización es la desionización reductiva.

Dentro de los principales parásitos sobre los cuales actúa, tenemos, nemátodos, tremátodos y artrópodos tales como:

- Nemátodos gastrointestinales: *Haemonchus contortus*, *Haemonchus placei*, *Bunostomum phlebotomum*, *Oesophagostomum radiatum*, *Strongyloides papillosus*,
- Tremátodos: *Fasciola hepatica*
- Artrópodos: *Hypoderma bovis*, *Hypoderma lineatum*, *Oestrus ovis*.

Presenta una actividad de larga acción, previniendo la reinfección por el efecto residual y permitiendo reducir considerablemente el intervalo entre los tratamientos y la dosis requerida para obtener los efectos deseados. Mantiene a los animales libres del parásito o con muy baja carga parasitaria durante 5-7 semanas después del tratamiento.

Puede ser administrado en hembras gestantes y en animales en estado nutricional deficiente, lo que hace que sea el tratamiento ideal contra estas parasitosis. Tiene un margen de seguridad de hasta 6 veces la dosis

terapéutica recomendada sin efectos secundarios (Quiroz, 2005; Soulsby, 1987; Euzeby, 2001).

Para que una combinación sea útil, se requiere, que los dos productos no compartan un potencial de resistencia; es decir, que tanto el metabolismo como su modo de acción sean diferente. También se espera que exista el efecto de sinergia o potenciación, para que el uso en combinación de los compuestos brinde mayor efecto. La combinación debe iniciarse antes de que aparezca la resistencia a alguno de sus componentes, si la resistencia ya existe hacia un producto, la selección para resistencia continuará tan pronto el segundo componente de la combinación sea incapaz de lograr mortalidad total, por otro lado, cada componente de la combinación, debe poseer similares tiempos de vida útil en el animal, de modo contrario, la selección para resistencia se dará para el compuesto más persistente.

La calidad del principio activo y de cada uno de los componentes de una formulación, así como la calidad del proceso de elaboración de la misma puede afectar sustancialmente la absorción y disponibilidad sistémica del fármaco antiparasitario y por ende la respuesta al tratamiento (De Alba, 1981).

OBJETIVO

Evaluar la eficacia de la administración combinada de closantel y sulfóxido de albendazol contra huevos y fasciolas adultas en caprinos infectados en forma experimental.

MATERIAL Y MÉTODOS

Ubicación del estudio

El estudio se llevo a cabo en dos etapas, una de campo y otra de laboratorio; la etapa de campo se efectuó en las instalaciones del Centro Nacional en Fisiología Animal (CENIFA) del Instituto Nacional de Investigaciones Forestales Agrícolas y Pecuarias (INIFAP) ubicado en Ajuchitlán, Querétaro, la etapa de laboratorio se realizó en el Departamento de Parasitología de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Nacional Autónoma de México.

Fármaco experimental

Se utilizó una formulación comercial de Closantel, conteniendo una concentración de 50mg/ml y Sulfóxido de Albendazol a 37.5mg/ml.

Animales

Se utilizaron 20 caprinos criollos, hembras no gestantes de entre 10-12 meses de edad, nacidos en un área donde no se ha reportado la presencia de fasciolosis. El peso de los animales fluctuó entre los 20 y 30kg

Desarrollo del estudio

Infección con metacercarias de *F. hepatica*.- Las metacercarias fueron producidas en el laboratorio a partir de la infección de caracoles *Lymnaea humilis* utilizando miracidios de origen bovino obtenidos a partir de huevos colectados de vesículas biliares de vacunos sacrificados en el rastro de Toluca, Estado de México. Quince días previos al inicio del estudio, se tomó una muestra de heces (5gr, aprox.) de cada uno de los animales para corroborar

mediante la técnica de sedimentación que estaban libres de la infección por *Fasciola*.

El día 0, el rebaño se dividió en dos grupos, cada uno de los animales experimentales fue aretado y seguidamente infectado por vía oral con 200 metacercarias, las cuales fueron envasadas en tubos de ensaye con agua destilada para su dosificación por vía oral.

Cuando la infección con metacercarias alcanzó 10 semanas de edad y todos los animales se encontraban excretando huevos del parásito, se procedió a realizar los tratamientos con base en el siguiente esquema:

Se formaron 2 grupos de 10 animales cada uno.

El grupo A fungió como Testigo sin Tratamiento.

El grupo B o Tratado recibió una dosis única por vía oral de 1ml por cada 5kg de peso vivo de la combinación comercial de Closantel y Sulfóxido de albendazol.

Sacrificio

A los 14 días posteriores al tratamiento y previo al sacrificio, todos los animales fueron sometidos a otro muestreo de heces, esto con el fin de contar el número de huevos de *Fasciola* presentes en cada animal de los grupos A y B para determinar la posible reducción de huevos del parásito.

Posteriormente los caprinos fueron transportados al Rastro Municipal de Querétaro para realizar su sacrificio, en donde se separó el hígado de cada uno de los animales. Los hígados fueron trasladados al laboratorio, para proceder a la segunda fase del estudio con la finalidad de coleccionar, contar y medir el número de fasciolas presentes.

Eficacia

La eficacia fue medida con base en el porcentaje de reducción de Fasciolas y adicionalmente de huevos del trematodo en el grupo B (Tratado) con respecto al grupo A (Testigo sin Tratamiento), utilizando los lineamientos sugeridos por la guía para evaluación de antihelmínticos en rumiantes descrita por Wood *et al* (1995).

Adicionalmente se midió la longitud de las fasciolas colectadas con el fin de determinar si había alguna diferencia significativa en la talla de las fasciolas del grupo B (Tratado) con referencia a las fasciolas pertenecientes al grupo A (Testigo sin Tratamiento).

RESULTADOS

Los resultados obtenidos en el presente estudio, se pueden observar de manera general en los cuadros 1, 2 y 3.

Eficacia con base a porcentaje de reducción de fasciolas:

Grupo A (Testigo sin Tratamiento).- Se obtuvo un total de 396 fasciolas, con un mínimo de 13 y un máximo de 70, generando un promedio de 39.6 fasciolas por caprino. Grupo B (Tratado).- Se colectó un total de 14 fasciolas, con un mínimo de 0 y un máximo de 6 trematodos. El porcentaje de eficacia ejercido por la formulación corresponde a un 96.4%. (Cuadro 1)

El análisis estadístico indicó diferencias altamente significativas entre el grupo tratado contra el grupo testigo, mientras que el porcentaje de implantación de fasciolas fue del 15.8%.

Eficacia con base a porcentaje de reducción de huevos del parásito:

Grupo A (Testigo sin Tratamiento).- En este grupo se diagnosticó un total de 412 huevos (41.2 por animal), con un mínimo de 6 y un máximo de 130 huevos.

Grupo B (Tratado).- El total de huevos diagnosticados en este grupo fue de 19 (1.9 huevos por animal), con un mínimo de 0 y un máximo de 9 huevos. La eficacia conferida para este grupo fue de 95.3%. (Cuadro 2)

Longitud de fasciolas:

Grupo A (Testigo sin Tratamiento).- Se midieron 240 fasciolas mismas que generaron un promedio de 1.457mm con un Error Estándar de 0.3576.

Grupo B (Tratado).- Se midieron solamente 12 fasciolas en virtud de que 2 estaban destruidas y fue imposible medirlas. El promedio de longitud obtenido fue de 1.45mm y el Error Estándar fue de 0.33. (Cuadro 3 y gráfica 1)

DISCUSIÓN

El porcentaje de eficacia de la combinación de Closantel y Sulfóxido de Albendazol, con base en reducción de fasciolas en caprinos (96.4%) se considera alto, ya que varios estudios relacionados con estos fasciolicidas reportan porcentajes de eficacia similares, por lo que no existe diferencia significativa entre estos ni entre otros compuestos fasciolicidas previamente evaluados.

En virtud de que otros estudios de eficacia realizados con Closantel o Albendazol dosificados en forma separada, no muestran gran diferencia en comparación al presente estudio, se puede inferir que la combinación utilizada bajo estas condiciones no ejerce algún efecto sinérgico o potencial que genere un resultado aparte para remover fasciolas en un 100%. Sin embargo, la eficacia obtenida es indudablemente alta y la combinación de Closantel y Sulfóxido de Albendazol puede ser indicado en el tratamiento para fasciolosis caprina con expectativas de obtener resultados altamente promisorios.

Un punto importante de señalar a favor de esta combinación es que Closantel además de poseer efecto fasciolicida también ha mostrado ser efectivo contra el nematodo gastrointestinal de rumiantes *Haemonchus contortus* y en lo referente a Sulfóxido de Albendazol, se ha descrito que posee un poder ovicida, características que le dan a esta formulación una ventaja adicional en la terapia anti-fasciola.

Como se puede observar en el Cuadro 2, el número de huevos de *F. hepatica* diagnosticados, antes y después del tratamiento, muestran un considerable porcentaje de reducción. Sin embargo también se puede observar que esta disminución no llegó al 100%. Aquí es relevante señalar que aún cuando las

fasciolas sean removidas en su totalidad del huésped, se tiene evidencia de que los huevos permanecen en la vesícula biliar hasta por un mes, generando así una idea errónea de que el tratamiento administrado no hubiese funcionado adecuadamente. De ahí la relevancia de realizar una prueba controlada con cargas conocidas de parásitos y sacrificio de animales para determinar en forma fidedigna el real porcentaje de eficacia obtenido con base a reducción de fasciolas, por lo que este porcentaje basado en reducción de huevos pasa a ser adicionalmente complementario en virtud de lo anteriormente mencionado.

Por otro lado, las reglas de evaluación de antihelmínticos descritas por Wood *et al*, (1995) indican, que para realizar este tipo de evaluaciones en rumiantes se requiere un mínimo de 6 animales por grupo. En el presente estudio, se aumentó este número a 10 animales, con la finalidad de tener un tamaño de muestra más grande y que nuestro Error Estándar fuera menor. Esto confirma de manera más real la eficacia de la formulación bajo evaluación, reafirmando en mayor escala la validez científica de los datos obtenidos.

Con relación a la longitud de los trematodos colectados, la información obtenida indica que no hubo disminución aparente en la talla de las fasciolas tratadas con respecto a las fasciolas sin tratamiento. Sin embargo, es pertinente mencionar que los trematodos sobrevivientes permanecieron solamente 2 semanas después del tratamiento y que tal vez si los animales en estudio hubieran sido sacrificados un mes después el tamaño de ellas pudiera reflejar una diferencia significativa entre el grupo tratado y el no tratado. No obstante, dada las circunstancias mencionadas, la incógnita referente a este punto permanece sin respuesta.

En la actualidad, el desarrollo de un nuevo antihelmíntico es sumamente costoso, por lo que la Industria Farmacéutica ha optado por incorporar al mercado diversas formulaciones combinadas de compuestos conocidos con el objetivo de mejorar la actividad anti-parasitaria a un menor costo. La tarea resulta un tanto difícil por lo que se tienen que avocar mayores esfuerzos y recursos para poder alcanzar esta meta.

Finalmente, la administración combinada de Closantel y Sulfóxido de Albendazol, mostró ser altamente segura, en virtud de que no se mostró ninguna alteración postratamiento que reflejara sintomatología clínica adversa en los animales en estudio.

CONCLUSIÓN

Closantel y Sulfóxido de Albendazol, formulados en forma combinada y administrados en suspensión oral en dosis terapéuticas en caprinos infectados en forma experimental con *Fasciola hepatica*, generan porcentajes de eficacia altamente satisfactorios y similares a los mejores fasciolicidas existentes en el mercado.

Cuadro 1. Eficacia de Closantel y Sulfóxido de Albendazol combinado contra <i>Fasciola hepatica</i> adulta de 10 semanas de edad en caprinos infectados en forma experimental				
GRUPOS (n=10)	Fasciolas recuperadas			Eficacia %
	Total	Min-Máx	Promedio	
A Testigo sin Tx	396	13 - 70	39.6	a
B Tratado	14	0 - 6	1.4	96.4b

a, b, Literales distintas son estadísticamente diferentes. (P >0.05).

Cuadro 2. Porcentaje de reducción de huevos de *Fasciola hepatica* postratamiento con Closantel y Albendazol sulfóxido en caprinos infectados en forma experimental

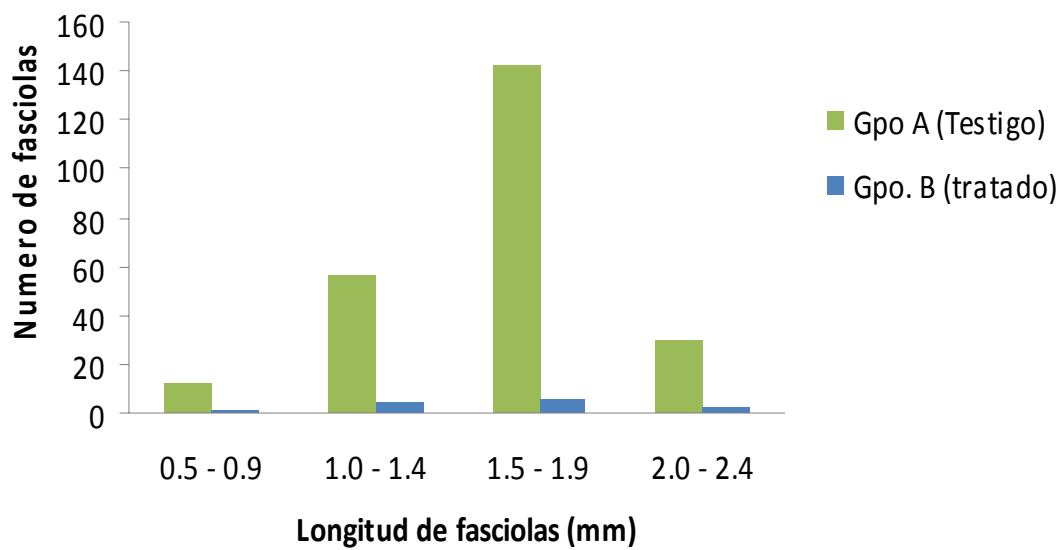
GRUPO (n=10)	No. de animal	Número de huevos en 5 gr. de heces				Eficacia %
		DIAS			Total y (Promedio)	
		-15	75 (Tratamiento)	90 (Sacrificio)		
A Testigo sin Tx.	1	0	18	58	412a (41.2)	c
	2	0	5	6		
	3	0	43	130		
	4	0	29	71		
	5	0	5	21		
	6	0	4	9		
	7	0	4	8		
	8	0	21	41		
	9	0	16	27		
	10	0	24	41		
B Tratado	11	0	12	0	19b (1.9)	95.3d
	12	0	19	9		
	13	0	23	3		
	14	0	9	1		
	15	0	15	0		
	16	0	5	1		
	17	0	8	1		
	18	0	11	2		
	19	0	13	1		
	20	0	17	1		

a, b, c, d = Literales distintas son estadísticamente diferentes. (P >0.05).

Cuadro 3. Frecuencia de distribución de <i>Fasciola hepatica</i> de 10 semanas de edad de acuerdo a su longitud en caprinos tratados con Closantel y Albendazol administrados en forma combinada																								
Longitud de fasciolas (mm)																								
	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9	1	1.1	1.2	1.3	1.4	1.5	1.6	1.7	1.8	1.9	2	2.1	2.2	2.3	2.4	2.5	Promedio (E.E)*	Total	
Grupo A Testigo sin Tx	2	1	0	3	6	4	5	9	20	18	37	37	34	17	17	13	10	3	2	2	0	0	1.457 (0.357)	240
Grupo B Tratado	0	0	0	0	1	1	0	0	1	2	2	0	1	0	2	1	0	0	0	1	0	0	1.58 (0.122)	12

*= Error Estandar; Tx = Tratamiento

Gráfica 1. Comparación del número de fasciolas encontradas en el grupo testigo con el grupo tratado



BIBLIOGRAFÍA

1. Arbiza A., S.I. y J.de Lucas. T. La leche caprina y su producción. Editores Mexicanos Unidos, S.A. México 2001; 211:570-573.
2. Bettancourt P. S. Capece. Caracterización Farmacológica del Albendazol Sulfóxido y de sus Enantiómeros en Ovejas y Ratas. Análisis del Metabolismo Ruminal. Tesis Doctoral. UAB, Barcelona 2001; 6-27.
3. Borchert Alfred. Parasitología Veterinaria. 3a reimpresión, editorial Acribia, Zaragoza España, 1981; 58-62:65:74.
4. Bennett R, Christiansen K, Hadley R. Preliminary estimates of the direct cost associated with endemic diseases of livestock in Great Britain. Prevent Vet Med 1999; 39: 155-171.
5. Boray JC, Crowfoot PD, Strong MB, Allison JR, Schellenbaum M, Orelli Von M, Serasin G. Treatment of immature and mature *Fasciola hepatica* in sheep with triclabendazole. Vet Rec 1983;113:315-317.
6. Cortes Fuerte Ángel Claudio. Formulación de una suspensión para un fasciolicida (tesis de licenciatura) Facultad de Química, México (DF): UNAM, 2005; 3-8.
7. Dalton J. P. Fasciolosis. New York (USA): ©Cab International 1999; 1:6:15.
8. De Alba, J. Resistencia a enfermedades y adaptación de ganados criollos de América al ambiente tropical. Estudio FAO: Producción y Sanidad Animal. Recursos genéticos animales en América Latina. Ganado Criollo y Especies de Altura. Muller-Haye, B. & Gelman, J., ed. FAO, Roma 1981; 13-16.

9. Eckert J, Schneiteer G, Wolf K. Fasinex (Triclabendazole) ein neues Fazciolizide. Berl. Munch. Tierarztl. Wschr 1984; 91:249-356.
10. Euzéby J. Los Parásitos de las Carnes, Epidemiología, Fisiopatología, Incidencias zoonóticas. Zaragoza España: Acribia S.A., 2001; 345-349: 351-353.
11. González C., A. El ganado caprino en México. Distribución, utilización e importancia económica. Instituto Mexicano de Recursos Naturales Renovables. México, D.F. 1977; 177.
12. Hansen J, Perry B. The Epidemiology, Diagnosis and Control of Helminth Parasites of Ruminants Addis. Abeba (Ethiopia): ILRAD, 1994.
13. Ibarra F, Montenegro N, Vera Y, Boulard C, Quiroz H, Flores J, Ochoa P. Comparison of three ELISA tests for seroepidemiology of bovine fasciolosis. Veterinary Parasitology 1998; 77: 229-236.
14. Sumano S. Héctor, López, Luis Ocampo Camberos. Farmacología Veterinaria, 3ª ed. México (DF): Mc Graw-Hill Interamericana, 2006; 451-453:464-470:489-499.
15. Munguía-Xochihua J. A., Ibarra F., Ducoing A., Montenegro X. J. A., Cervantes, H. Quiróz Romero H, Prevalencia of *Fasciola hepatica* (ELISA and fecal analysis) in ruminants from a semi-desert area in the northwest of México. Parasitology Research 2007; 101:127-130.
16. Quiroz RH. Parasitología y enfermedades parasitarias en los animales domésticos. México (DF): Limusa, 2005; 232-250.
17. Reddington, J.J., Leid, R.W., Wescott, R.B. 1986: The susceptibility of the goat to *Fasciola hepatica* infections. Veterinary. Parasitology., 1986; 19: 145-150.

18. Rosenstein SE. Prontuario de Especialidades Veterinarias Farmacéuticas, Biológicas y Nutricionales. 24ªed, México DF: Thomson, 2004-2005; 389-390:516-517:856:857.
19. Soulsby E.J.L. Parasitología y enfermedades parasitarias de los animales domésticos. 7ª ed. México (DF): Nueva Editorial Interamericana, 1987.
20. Taylor MA, Coop RL, Wall RL. Flukicidal action of closantel immature *Fasciola hepatica* in experimentally infected and sheep. *Research in Veterinary Science* 2007; 44:229-232.
21. Vera Montenegro Remedios Yolanda. Tesis Doctorado. Evaluación Biológica y Toxicológica de un Fasciolida experimental en bovinos. México (DF), Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad Nacional Autónoma de México, 2005; 1-5.
22. Aguirre DH., Cafrune MM., Viñaval AE. y Salatin A.O., Aspectos Epidemiológicos y Terapéuticos de la Nematodiasis Gastrointestinal Caprina en un Área Subtropical de la Argentina. 1997 agosto; *INTA, Argentina RIA*, 31 (1):32-37. Disponible en URL: http://www.inta.gov.ar/ediciones/ria/31_1/002.pdf
23. SAGARPA, 2005. Es México, el primer productor en Caprinocultura de América Latina con nueve millones quinientas mil cabezas. Disponible en: <http://www.SecretariadeAgricultura,Ganadería,desarrolloRural,Pesca y Alimentación, Mexico.mht>.
24. Pérez J., Zafra R., Pérez-Écija R.A., Buffoni L. Martínez-Moreno F.J., Martínez-Moreno A., Fasciolosis caprina: estudio comparativo de infecciones crónicas experimentales. *Pequeños Rumiantes* 2006

(citado 2008 nov 6); 7(2):8-17. Disponible en URL:
<http://www.seoc.eu/docs/pr/pRv7n2jul06.pdf>