

Eficacia del 6-cloro-2-metiltio-5-(1-naftiloxi) bencimidazol contra *Fasciola hepatica* de cuatro y diez semanas de edad en bovinos de México

Yolanda Vera Montenegro*
Froylán Ibarra Velarde*
Héctor Quiroz Romero*
Ángel Ríos Utrera**
Rafael Castillo Bocanegra***
Alicia Hernández Campos***

Abstract

The aim of this study was to evaluate the fascioliscide efficacy of 6-chloro-2-metiltio-5-(1-naftiloxi) bencimidazol called compound "alfa" against 4 and 10 week-old flukes in cattle. Fifteen *Fasciola hepatica* fluke-free steers were divided into 3 groups of 5 animals each. Each animal was orally infected with 300 metacercariae given 150 on day 0 and 150 on day 45. All animals were sampled for faeces to determine the presence of *Fasciola*-eggs by means of coprological analysis. On day 75, Groups 1 and 2 were treated with compound alfa and triclabendazol at a dose of 12 mg/kg per os, respectively. Group 3 remained as the non-treated control. Forty-five days after treatment, all animals were sacrificed; the liver was isolated to count the flukes. Efficacy was assessed on the number of flukes present in the treated groups in relation to the control one. Results indicated an efficacy of 99.4% for compound alfa, and of 100% for triclabendazol, respectively. It is concluded that compound alfa exerted a high efficacy against 4 and 10 week-old flukes.

Key words: EFFICACY, EXPERIMENTAL FASCIOLISCIDE, CATTLE

Resumen

El objetivo del presente estudio fue evaluar la eficacia fasciolicida del 6-cloro-2- metiltio-5-(1-naftiloxi) bencimidazol denominado compuesto "alfa" contra fasciolas de cuatro y 10 semanas de edad en bovinos. Se utilizaron 15 novillos libres de infección por *F. Hepatica* que se infectaron por vía oral con 300 metacercarias, administradas 150 en el día 0 y 150 en el día 45, respectivamente. A todos los bovinos se les tomaron muestras de heces con el propósito de corroborar la presencia del parásito mediante análisis coprológicos. El día 75, los grupos 1 y 2 fueron tratados con los compuestos alfa y triclabendazol a dosis única de 12 mg/kg, vía oral. El grupo 3 quedó como testigo sin tratamiento. A los 45 días postratamiento todos los bovinos fueron sacrificados para separar el hígado y cuantificar los vermes presentes. La eficacia se midió con base en el número de fasciolas presentes en los grupos tratados respecto del testigo. Los resultados indicaron una eficacia de 99.4% para el compuesto alfa y de 100% para el triclabendazol. Se concluye que el compuesto alfa mostró alta eficacia contra fasciolas de cuatro y diez semanas de edad.

Palabras clave: EFICACIA, FASCIOLICIDA EXPERIMENTAL, BOVINOS.

Recibido el 29 de junio de 2000 y aceptado el 31 de octubre de 2000.

* Departamento de Parasitología, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Nacional Autónoma de México, 04510, México, D. F.

** Campo Experimental Pecuario "Las Margaritas" del estado de Puebla, México, Instituto Nacional de Investigaciones Forestales, Agrícolas y Pecuarias.

*** Departamento de Farmacia, Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, 04510, México, D.F.

Introducción

La fasciolosis constituye una enfermedad parasitaria de distribución mundial, es causada por el trematodo *Fasciola hepatica* que causa graves pérdidas económicas a la industria pecuaria, principalmente en los ganados ovino y bovino.¹ El método de control más común en el mundo es el tratamiento químico en el huésped² en virtud de que la utilización de molusquicidas requiere de la supervisión de especialistas para valorar el efecto del producto, se desconoce en qué grado podría alterar la ecología.³ Desde hace algunos años se han hecho esfuerzos con el fin de desarrollar un fármaco antifasciola que sea eficaz contra diversos estadios evolutivos del parásito.^{4,5} A partir de un escrutinio preliminar de varios compuestos,⁶ se ha seleccionado uno de ellos, que es derivado de los bencimidazoles, denominado alfa; este último constituye un polvo cristalino cuyo peso molecular es de 340.86 g/mol con un punto de fusión de 171 a 179°C. Se metaboliza rápidamente a sulfóxido siendo su vida media de eliminación entre 18 y 24 horas.⁷ El compuesto evaluado a través de diversos estudios, tanto quimioterapéuticos como farmacológicos, ha mostrado un aceptable potencial contra fasciolas juveniles y adultas en ovinos.⁷⁻¹¹ Sin embargo, es importante determinar si el compuesto alfa es igualmente eficaz en bovinos, en virtud de que la población de vacunos en México rebasa por mucho a la ovina. En un estudio preliminar realizado en bovinos infectados en forma natural, se evaluó la eficacia del compuesto experimental alfa, a dosis de 15 mg/kg por vía oral, que mostró un porcentaje de reducción de huevos de 90.1 y 85.3, a los 14 y 21 días postratamiento, respectivamente (datos no publicados). En virtud de estos resultados, se decidió valorar el efecto del compuesto a través de una prueba crítica, por lo que el objetivo fue evaluar la eficacia fasciolicida del 6-cloro-2-metil-5-(1-naftiloxi) bencimidazol contra fasciolas de cuatro y 10 semanas de edad en bovinos infectados en forma experimental.

Lugar del estudio

El estudio se realizó en el Centro Experimental Pecuário "Las Margaritas", del Instituto Nacional de Investigaciones Forestales, Agrícolas y Pecuarias (INIFAP), localizado en Hueytamalco, Puebla, México, y en las Facultades de Química, y de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Nacional Autónoma de México.

Animales

Se utilizaron 15 bovinos de sexo indistinto con edad de entre uno y dos años, libres de infección por *F. hepatica*, los cuales fueron infectados cada uno por vía oral con

300 metacercarias, administradas 150 el día 0 y 150 el día 45, respectivamente. Las metacercarias, adquiridas en la Universidad de Oregon, Estados Unidos de América, se obtuvieron de caracoles *Lymnaea columella* previamente infectados en el laboratorio con miracidios de origen bovino.

Compuestos experimentales

Se utilizaron los compuestos alfa y triclabendazol administrados por vía oral en dosis única de 12 mg/kg de peso vivo.

Desarrollo del experimento

A la semana diez de la infección (fecha en que las fasciolas administradas tenían cuatro y diez semanas de edad, respectivamente) los bovinos se dividieron al azar en tres grupos de cinco animales cada uno, para realizar los tratamientos: Grupo 1, tratado con el compuesto Alfa; grupo 2, tratado con triclabendazol; y grupo 3, testigo infectado, sin tratamiento.

Toma de muestras

A todos los bovinos se les realizó examen coproparasitológico (sedimentación)¹² a las cero, diez y 13 semanas postratamiento.

Evaluación

A los 45 días postratamiento todos los bovinos fueron sacrificados con la finalidad de extraer el hígado, para colectar y contar el número de vermes presentes y así determinar el porcentaje de reducción de trematodos en los grupos tratados, en relación con el número de parásitos presentes en el grupo testigo.

Los datos de eficacia obtenidos fueron comparados entre grupos utilizando una prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis, con ayuda del paquete estadístico SAS.¹³

Los resultados obtenidos indicaron una eficacia de 99.4% para el grupo 1 (compuesto alfa) y de 100% para el grupo 2 (triclabendazol) (Cuadro 1).

La eficacia conferida por el compuesto alfa se debió a que se encontró una fasciola, lo cual genera una eficacia estadísticamente no significativa con respecto al grupo tratado con triclabendazol.

Con referencia al grupo 3 (testigo sin tratamiento), se colectaron 170 trematodos con promedio de 34 vermes por bovino, con un mínimo de 28 y un máximo de 41 fasciolas en el grupo.

El análisis estadístico determinó diferencias significativas entre grupos ($P < 0.0023$). Al analizar eficacia entre los grupos tratados 1 y 2 no se demostró diferen-

cia significativa ($P > 0.05$). Sin embargo, al analizar los grupos tratados contra el testigo, se demuestran diferencias significativas ($P < 0.0095$).

Respecto del diagnóstico coprológico, se encontraron huevos del parásito desde la semana 10 postratamiento; se observó un total de 66 huevos en el grupo, con un mínimo de seis y máximo de 23. En la semana 13, la producción aumentó ligeramente a razón de 98 huevos, con un mínimo de 12 y un máximo de 30.

En virtud de que los animales se sacrificaron seis semanas después del tratamiento, no se podía constatar cuántas fasciolas eran de cuatro y de diez semanas de edad. Sin embargo, del hecho de que no se observaron trematodos en los grupos tratados (excepto 1 de 2.3 cm de longitud), se deduce que ambos compuestos fueron similarmente efectivos contra ambas edades del parásito.

Aun cuando se trata de un estudio preliminar, el compuesto alfa mostró tener un alto potencial de eficacia, ya que en otros estudios realizados con triclabendazol, este compuesto muestra eficacia inferior a la encontrada en este estudio (97.8%, Richards et al.;¹⁴ 90%, Lecuyer et al.;¹⁵ 96.9%, Rapic et al.¹⁶). Sin duda, futuros estudios sobre eficacia del compuesto alfa contra diversas edades de Fasciola, en estudios controlados

con infección experimental y natural, mostrarán el potencial real del fármaco como fasciolicida para bovinos. Por lo anterior, se concluye que el compuesto alfa mostró una eficacia promisorio contra fasciolas de cuatro y diez semanas de edad en bovinos.

Agradecimientos

Este estudio fue parcialmente financiado por los proyectos PAPIIT IN 227998, DEGAPA, UNAM, y PAEP 009006, UNAM. Los autores agradecen al Dr. Jorge Rosete, jefe del CIPEP "Las Margaritas" las facilidades prestadas, así como al Dr. Pedro Ochoa Galván, del Departamento de Genética y Bioestadística de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Nacional Autónoma de México, su apoyo en el análisis estadístico.

Referencias

1. Rojo-Vázquez FA, Ferre-Pérez I. Fasciolosis. En: Cordeiro-del Campillo M, Rojo-Vázquez FA, editores. Parasitología veterinaria. Madrid, España: McGraw-Hill-Interamericana de España, 1999:260-272.
2. Olachea FV. Epidemiología y control de Fasciola hepática en la Argentina. En: Nari A, Fiel C, editores. Enfermedades parasitarias de importancia económica en bovinos. Montevideo, Uruguay: Agropecuaria Hemisferio Sur, 1999:213-232.
3. Ibarra VF. Diagnóstico y control de la fasciolosis. En: Quiroz RH, Méndez MD, editores. Control de enfermedades parasitarias en el ganado bovino. México (DF): División de Educación Continua y Departamento de Parasitología, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad Nacional Autónoma de México, 1996:79-86.
4. Ibarra VF, Vera MY, Olazarán JS, Hernández CA, Castillo BR. Fasciolinip-1: eficacia fasciolicida experimental en ovinos. Rev Latinoam Microbiol 1995;37:171-178.
5. Ibarra-Velarde F, Vera-Montenegro Y, Olazarán-Jenkins S, Hernández-Campos A, Castillo-Bocanegra R. Fasciolinip-2: eficacia fasciolicida experimental en ovinos. Parasitol Día 1995;19:113-118.
6. Ibarra-Velarde F, Vera-Montenegro Y, Hernández-Campos A, Castillo-Bocanegra R. Síntesis de un compuesto fasciolicida experimental y su evaluación in vitro e in vivo en conejos. Téc Pecu Méx 1995;33:17-24.
7. Rivera FN. Evaluación de la eficacia del compuesto alfa contra Fasciola hepática de diversas edades en ovinos (tesis de maestría). México (DF) México: Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. UNAM, 2000.
8. Ibarra-Velarde F, García-Sánchez E, Fernández-Ruvalcaba M, Vera-Montenegro Y, Castillo-Bocanegra R, Hernández-Campos A. Eficacia fasciolicida in vitro e in vivo en ovinos de dos compuestos de síntesis química. Vet Méx 1997;28:291-296.
9. Ibarra-Velarde F, Vera-Montenegro Y, Hernández-Campos A, Castillo-Bocanegra R. Eficacia de un compuesto experimental contra Fasciola hepática juvenil y adulta en ganado ovino. Vet Méx 1996;27:119-122.
10. Ibarra-Velarde F, Vera-Montenegro Y, Hernández-Campos A, Castillo-Bocanegra R, Vázquez Peláez C. Eficacia de un compuesto experimental contra Fasciola hepática juvenil y adultos en ovinos criollos. Vet Méx 1997;28:297-301.

Cuadro 1						
EFICACIA DE LOS COMPUESTOS ALFA Y TRICLABENDAZOL CONTRA FASCIOLAS DE CUATRO Y DIEZ SEMANAS EN BOVINOS						
Grupos (N = 5)	Número de bovino	Número de huevos /5 g de heces			Número de fasciolas	Eficacia %
		0	10	13		
1 Alfa	1	0	0	0	0	99.4 ^a
	2	0	0	0	0	
	3	0	1	2	1	
	4	0	0	0	0	
	5	0	0	0	0	
2 Tcb*	6	0	0	0	0	100 ^a
	7	0	0	0	0	
	8	0	0	0	0	
	9	0	0	0	0	
	10	0	0	0	0	
3 Testigo	11	0	14	19	36	0 ^b
	12	0	13	23	41	
	13	0	23	30	36	
	14	0	10	12	29	
	15	0	6	14	28	

^{a, b} Valores con distinta literal indican diferencias estadísticas ($P < 0.0023$).

* Triclabendazol.

11. Ibarra VF, Montenegro CN, Flores CJ, Hernández CA, Castillo BR. Evaluación de cuatro vehículos para formular un fasciolicida experimental. *Vet Méx* 2000;31:47-51.
12. Sánchez AA. Coprología diagnóstica de helmintos y protozoarios del aparato digestivo. En: Campos RR, Bautista GR, editores. Diagnóstico de helmintos y hemoparásitos de rumiantes. Cuernavaca, Morelos, México: Asociación Mexicana de Parasitología Veterinaria A.C., 1989:9-39.
13. SAS Institute. Statistical Analysis System. SAS Users Guide. Statistics, Cary, (NC): SAS Institute Inc., 1982.
14. Richards RJ, Bowen FL, Essenwein F, Steiger RF, Buscher G. The efficacy of triclabendazole and other anthelmintics against *Fasciola hepatica* in controlled studies in cattle. *Vet Rec* 1990;26:213-216.
15. Lecuyer B, Bordas CH, Marchand C, Nguyen HN, Sourd CH. Investigation of the fasciolicide activity of triclabendazole in cattle in Nièvre, France. *Bull Soc Vet Prat Fr* 1985;69:507-513.
16. Rapić D, Džakula N, Sakar D, Richards RJ. Comparative efficacy of triclabendazole, nitroxynil and rafoxanide against immature and mature *Fasciola hepatica* in naturally infected cattle. *Vet Rec* 1988;122:59-62.