

## PATRONES DE MORTALIDAD PARA RATONES INFECTADOS CON OCHO CEPAS DE METACERCARIAS DE *Fasciola hepatica*.

ROSA MA. ANAYA Y DAVILA G.<sup>2</sup>

OCTAVIO DE PAZ VILLAFAN<sup>3</sup>

ANTONIA PEREZ PEREZ<sup>2</sup>

DOLORES MIRANDA HERNANDEZ<sup>2</sup>

Al realizar el trabajo intitulado Determinación de la mejor combinación de animal de laboratorio-especie de caracol-carga parasitaria origen de miracidio, para estudios con *Fasciola hepatica*, cuyo objetivo fue encontrar modelos de laboratorio para estudios con *F. hepatica*, se encontró que la mortalidad de los ratones seguía un patrón característico. Debido a que existe información al respecto,\*y a que los datos encontrados en este trabajo complementarían la información de los modelos de laboratorio encontrados en el trabajo mencionado se pensó integrar éstos datos para presentarlos como nota de investigación.

Investigadores como Shirai (1927), Taylor y Parfitt (1957), Lagrange y Gutman (1961), Dawes (1963), Boray (1963) y Lammler (1968) han informa-

do que los ratones son muy susceptibles a las infecciones con *F. hepatica* por lo cual se encuentra alto índice de mortalidad. La muerte no ocurre cualquier día, sino que parece estar asociada con el desarrollo de la enfermedad en estos animales, así por ejemplo: Lang (1966) encuentra que el 38% de los ratones mueren entre los días 21 y 35 postinfección cuando administra 2 metacercarias por animal; Dawes (1962) informa que la muerte de los ratones no se presenta antes del día 19 postinfección; Boray (1963) comunica que después de 4 semanas de la infección se presenta alta mortalidad cuando se administra una metacercaria por ratón.

Ratones NIH\* de 20-30 g fueron infectados con 8 cepas de metacercarias de *Fasciola hepatica*, las que resultaron de infectar caracoles *Lymnaea cubensis*, *L. humilis*, *L. bulimoides* y *L. columella*, con miracidios de huevecillos provenientes de ovino y bovino y 3 cargas parasitarias (1, 2 y 5 metacercarias) más grupos testigos para cada una de las especies,

1 Trabajo parcialmente financiado por CONACyT, Proyecto PCABNA-005286.

2 Departamento Control de Vectores, Instituto Nacional de Investigaciones Pecuarias, Km. 15.5 Carretera México-Toluca, Apartado Postal 652.

3 Departamento de Epizootiología, Instituto Nacional de Investigaciones Pecuarias/Km. 15.5 Carretera México-Toluca, Apartado Postal 652.

\* Proporcionados por el Bioterio del INIP.

quedando en total 28 grupos en experimentación.

Los ratones se mantuvieron durante 40 días, después de los cuales se sacrificaban para determinar el número de parásitos presentes en el hígado; a los animales que morían dentro de ese período se les practicaba la necropsia para determinar la posible causa de la muerte (evaluada solamente por signos clínicos), además

de anotar la fecha de ésta. En el Cuadro 1 se muestra el patrón de mortalidad que presentaron los 28 grupos trabajados; el hecho de agrupar por períodos los días 1 a 20 y 33 a 40 responde a una mayor claridad de los datos presentados. En este cuadro se puede ver que la mayor parte de las muertes ocurrieron entre los días 21 y 31, y que en general a mayor carga parasitaria mayor mortalidad.

CUADRO No. 1

ESPECIE	ORIGEN	CARGA	1- AN. INF.	PATRONES DE MORTALIDAD DE RATONES INFECTADOS CON DIFERENTES CEPAS DE METACERCARIAS DE <i>Fasciola hepatica</i>																																					TOTAL
				4	5-6	9-12	13-16	17-20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	35-36	40																			
<i>L. cubensis</i>	bovino	1	25	0	0	0	1	5	2	2	0	1	2	0	1	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	15	60			
		2	24	0	1	0	1	2	0	1	2	0	0	2	3	2	2	1	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	18	75		
		5	24	0	0	0	1	0	0	0	1	2	0	8	5	3	0	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	23	96			
		1	25	0	0	0	1	0	1	0	0	2	2	2	2	4	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	16	64			
		2	23	0	0	0	0	2	0	0	0	2	0	0	1	1	3	3	3	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	16	70			
		5	23	0	0	0	0	1	1	1	2	0	3	3	1	1	3	1	3	1	2	0	1	2	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	20	87		
0	25	0	1	2	0	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	8	32				
<i>L. humilis</i>	bovino	1	24	0	0	2	2	2	0	0	3	3	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	18	75				
		2	24	0	0	1	0	3	0	1	1	0	1	4	2	1	2	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	19	79		
		5	25	0	1	0	3	1	0	3	1	2	1	3	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	20	80		
		1	25	0	1	0	0	2	0	0	0	1	1	2	3	0	3	0	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	18	72			
		2	25	1	0	0	1	1	0	0	0	2	2	1	4	1	4	2	0	0	0	0	1	4	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	20	80			
		5	22	0	1	3	2	0	0	1	4	1	2	1	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	18	82		
0	25	0	0	1	4	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	18	72				
<i>L. colubella</i>	bovino	1	25	0	1	0	1	0	0	0	1	0	3	0	1	1	2	0	2	0	2	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	14	56			
		2	25	0	0	0	0	0	0	0	1	1	2	3	2	3	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	15	60			
		5	24	1	0	1	1	2	0	1	1	4	3	5	1	1	2	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	24	100		
		1	25	1	0	1	0	0	0	1	3	2	1	4	1	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	19	76		
		2	25	0	0	1	1	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	2	1	0	1	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12	48		
		5	25	0	2	1	2	1	1	1	3	2	4	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	23	92		
0	24	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	17				
<i>L. bulimoides</i>	bovino	1	23	1	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0	2	0	2	1	2	0	1	2	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12	52				
		2	23	1	0	0	2	0	0	0	1	0	0	0	1	2	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	11	48			
		5	23	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	3	3	1	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	13	56			
		1	23	0	0	0	0	1	0	0	0	0	3	2	0	0	1	3	3	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	14	61			
		2	23	0	0	0	1	1	2	0	3	1	2	3	2	0	2	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	18	78			
		5	23	0	0	0	0	0	1	2	3	7	1	3	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	20	87			
0	21	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	19				

En el Cuadro 2 constan algunos datos relativos a la mortalidad como son: el promedio del día de la muerte, el porcentaje de mortalidad con respecto al total de cada grupo, el porcentaje de mortalidad durante el período prepatente\*\*, el porcentaje de mortalidad entre los días 21 y 32 inclusive, y el porcentaje de mortalidad entre los días 33 y 40; como se

puede ver en este cuadro: 1) el promedio del día de la muerte es de 24-25, no habiendo diferencia significativa entre especies, orígenes, ni cargas parasitarias, 2) la mayor parte de las muertes se presentan entre los días 21 y 32 inclusive, donde se encuentra aproximadamente el 50% de las muertes (56% sin los testigos), siendo de 20.5% (16.0%) durante el período prepatente y solamente de 5.3% (4.9%) después de los 33 días.

\*\* El período prepatente para el ratón es de 21 días (comunicación personal del Dr. Froylán Ibarra).

CUADRO No. 2

Diferentes datos sobre mortalidad en ratones infectados con diferentes cepas de metacercarias de Fasciola hepatica

	PROM. DEL DIA DE LA INFEC	% DE MORT TOTAL	% DE MORT pp	% DE MORT 21-32	% DE MORT 33-40
1	23.47	60	16.00	40.0	4.00
2	24.00	75	16.67	54.2	4.20
5	26.56	96	4.20	83.33	4.13
1	25.94	64	4.00	56.00	4.00
2	26.75	70	9.00	61.00	0.00
5	26.55	87	0.40	78.26	8.36
0	17.25	32	24.00	8.00	0.00
TOTAL	25.37*	68.64	11.24	52.66	3.55
1	22.39	75	25.00	41.67	8.33
2	25.58	79	16.67	54.17	8.16
5	23.40	80	20.00	52.00	8.00
1	26.39	72	12.00	56.00	4.00
2	25.35	80	12.00	64.00	4.00
5	20.44	82	27.00	55.00	0.00
0	19.83	72	44.00	28.00	0.00
TOTAL	24.49*	77.05	22.35	50.00	4.70
1	26.07	56	8.00	40.00	8.00
2	26.73	60	0.00	60.00	0.00
5	23.08	100	20.83	79.17	0.00
1	24.16	76	8.00	64.00	4.00
2	25.58	48	8.00	40.00	0.00
5	22.04	92	24.00	60.00	8.00
0	11.75	17	13.00	4.00	0.00
TOTAL	24.23*	64.16	11.56	49.13	2.89
1	24.33	52	17.39	30.43	4.34
2	23.09	48	13.04	34.78	0.00
5	24.38	56	13.04	39.13	4.34
1	27.07	61	4.34	52.17	4.34
2	24.33	73	8.88	59.56	0.00
5	24.50	87	0.00	87.00	0.00
0	31.25	19	0.00	9.50	9.50
TOTAL	24.66*	57.86	8.18	45.28	3.14

\* SIN TESTIGOS

Es importante señalar, sin embargo, que la mayor parte de las muertes que se presentaron dentro del período prepatente no fueron debidas a la infección sino a problemas respiratorios, principalmente para los animales infectados con metacercias *L. cubensis* y *L. humilis*; 3) excepto para *L. bulimoides*-bovino, a mayor número de metacercias administradas mayor mortalidad, 4) el porcentaje de mortalidad, aún para dosis de una metacercaria es alto, lo que habla de la alta susceptibilidad de los ratones a este tipo de infección y 5) a pesar de que la mortalidad parece ser dosis-dependiente, los animales tienden a morir en el mismo período, es decir el tiempo de la muerte es independiente de la dosis.

Los resultados de este trabajo coinciden parcialmente con los de Lang (1966) ya que el período de muerte en sus animales es semejante (21 a 35 días postinfección) no así el porcentaje de mortalidad (38%), pero no coinciden con los de Hayes, Bailer y Mitrovic (1973) quienes encuentran el 80% de mortalidad entre los días 27 y 35 inclusive.

Kruyt y Van der Steen (1971) también han trabajado estos parámetros, sin embargo, ellos han utilizado cargas parasitarias más altas por lo cual no es comparable su trabajo con éste.

Sería importante reunir mayor número de datos al respecto a fin de lograr encontrar un modelo matemático (como el de Hayes, Bailer y Mitrovic, 1973) que permita trabajar más fácilmente con el ratón, como modelo de pruebas inmunológicas y quimioterapéuticas.

## SUMMARY

Working with mice NIH (20-30g) infected with *Fasciola hepatica* metacercaria a typical pattern of mortality was

found. this pattern shows that the most of animals died between 21-32 days postinfection.

## LITERATURA CITADA

BORAY, J. C., 1963, Standardization of techniques for pathological and anthelmintic studies with *Fasciola* spp. *Proc. 1 Int Conf. Wild. Ass. Advmt. Vet. Parasit.* Hanover 1963, 34-45.

DAWES B., 1963, Some observations of *Fasciola hepatica* L. during feeding operations in the hepatic parenchyma of the mouse, with note on the nature of liver damage in the host. *Parasitology* 53:135-143.

DAWES B., 1962. *J. Helminthol* 36:11-38 (citado por Dawes B. and L. Hughes en Fascioliasis; the Invasive Stage of *Fasciola hepatica* in mammalian hosts).

DAWES, B. and L. HUGHES. Fascioliasis; the Invasive stage of *Fasciola hepatica* in mammalian hosts *Adv. Parasit.* 2:97-165, 1964.

HAYES, T.J., Bailer, J. and Mitrovic, M. 1973., The pattern of mortality in mice experimentally infected with *Fasciola hepatica*. *Int. J. Parasit.* 3:665-669.

KRUYT, W. and VAND DER STEEN E. J., 1971., *Fasciola hepatica*: Screening of chemical compounds on Immature stages in mouse, Pathology and Methods of Investigations. *Exp. Parasit.* 30:375-384.

LAGRANGE, E. et GUTMANN A., 1961., Sur l'infestation expérimentale de la souris par *Fasciola hepatica*. *Revista de Parasitología* 22:93-101, citado por Hayes T.J., Bailer, J. and Mitrovic, M., 1973 en The pattern of mortality in mice experimentally infected with *Fasciola hepatica*.

LAMMLER, G., 1968. Chemotherapy of trematode infections. *Adv. Chemother.* 3:153-251.

LANG B.Z., 1966., Host-parasite relationship of *Fasciola hepatica* in the white mouse, 1 Response to a primary infection *The Journal of Elisha Mitchell Sci. Soc.* 82: 195-203 (citado por Hayes T.J., Bailer and Mitrovic M., 1973, The pattern of mortality in mice experimentally infected with *Fasciola hepatica*.

SHIRAI, M., 1927, *Sci. Rep. Gov. Inst. Inf. Dis. Tokyo* 6:511-523 (citado por Dawes B. and Hyghes D.L. 1964 en Fascioliasis: The invasive stages of *Fasciola hepatica* in mammalian hosts).

TAYLOR E.L. and PARFITT J. W., 1957, mouse test for the infectivity of metacercarie with

particular reference to metacercarie in snail feces. **Trans. Am. Microscop. Soc.** 76:327-328.

En el proceso editorial de la Revista Técnica Pecuaria en México colaboraron del Departamento de Divulgación Científica y Técnica del Sector Pecuario del INIFAP, las siguientes personas:

**Tipografía:**

Ma. Trinidad Uribe Morales

**Formación:**

Ma. Trinidad Uribe Morales

**Distribución:**

Gloria Grajales Gamez

**Coordinación:**

MVZ Lourdes Soulé Orozco

**Supervisión:**

MVZ César A. Castellanos Constantino