

# VALORACIÓN DE LA EFECTIVIDAD DEL CAMBENDAZOLE \* Y DEL RAFOXANIDE\* SOBRE NEMATODOS GASTROENTERICOS Y F. hepatica EN OVINOS

M.V.Z., M.C.M. H. QUIROZ<sup>1</sup>  
M.V.Z., D. HERRERA<sup>1</sup>  
M.V.Z., R. NÁJERA<sup>1</sup>  
M.V.Z., F. CALDERÓN  
Z. BARRIOS<sup>1</sup>  
A. LARA<sup>1</sup>  
M.V.Z., E. DÁVALOS<sup>1</sup>  
P. DOMÍNGUEZ<sup>1</sup>  
Q.B.P., R. GARCÍA<sup>1</sup>  
PH. D., I.V. ORTEGA<sup>2</sup>

## Resumen

CON el fin de probar la efectividad de la combinación cambendazole/rafoxanide sobre parásitos gastroentéricos y sobre *Fasciola hepática* en ovinos criollos infectados en forma natural, se llevó a cabo una prueba crítica usando un factorial de 3 X 3 con dos grupos testigos, formados al azar. El cambendazole se administró en dosis de 15, 20 y 25 mg/kg y el rafoxanide a razón de 5, 7.5 y 10 mg/kg haciendo un total de 9 combinaciones-tratamiento. Ambos productos se administraron en suspensión y en forma oral simultánea. Los animales tratados juntamente con los testigos se sacrificaron a los 10 días postratamiento, haciendo en cada caso un recuento de los vermes residuales. Se encontró que la reducción en los géneros de vermes gastroentéricos encontrados fue de 96.9 a 100% en *Haemonchus*; 100% en *Ostertagia*; de 89.7 a 100% en *Trichostrongylus* de 68.5 a 100% en *Nematodirus*; de 40.3 a 100% en *Bunostomum*; 100% en *Oesophagostomum*, excepto en las combinaciones 20/5 y 20/7.5 que fue de 53.4 y 7.0 respectivamente, de 99.1 a 100% en *Chabertia*; insatisfactorio para *Trichuris* y de 70.0 a 100% para *Fasciola hepatica*.

No se observó efecto colateral adverso en los animales tratados a pesar de la dosis, edad, peso y/o condición general de los mismos. La aceptabilidad del tratamiento fue excelente.

La lucha química contra las verminosis gastroentéricas y la fasciolosis en ovinos ha experimentado un desarrollo extraordinario en los últimos años, debido principalmente a la importancia económica que ambas representan. Con objeto de lograr compuestos que tengan una mayor efectividad sobre la amplia gama de especies involucradas en el problema, la búsqueda de nuevos antihelmínticos es motivo de grandes investigaciones en varios países del mundo.

El cambendazole \* o MK 905 conocido químicamente como Isopropil 2-(4-Tiazolil)-benzimidazol carbamato. fue descrito por Hoff *et al.* (1970). Estos autores notifican que de 300 compuestos sintéticos evaluados como

posibles antihelmínticos, el cambendazole fue seleccionado con base en sus prometedores resultados.

Los mismos autores demostraron que el nuevo antihelmíntico, a dosis de 5 a 15 mg/kg por vía oral, fue altamente efectivo contra nematodos gastroentéricos maduros e inmaduros de los géneros *Haemonchus*, *Ostertagia*, *Trichostrongylus*, *Cooperia*, *Nematodirus*, *Strongyloides*, *Bunostomum* y *Oesophagostomum*.

Gibbs y Gupta (1971) realizaron pruebas sobre la eficacia del cambendazole contra nematodos gastroentéricos en bovinos y ovinos. El compuesto fue efectivo contra formas inmaduras y maduras a dosis de 15 a 30 mg/kg.

Recientemente se ha notificado la efectividad de algunas salicilanilidas en contra de las fasciolosis, como la oxiclozanide que ha sido usada en ovinos y bovinos contra formas adultas (Walley, 1966; Froyd. 1970). Se ha informado que el clioxanide en dosis de 15 y 48 mg/kg es activo contra formas madu-

<sup>1</sup> Depto. de Parasitología-I.N.I.P.-S.A.G.- Palo Alto, Distrito Federal.

<sup>2</sup> Depto. de Investigación Animal-Merck Sharp & Dohme de México. S.A. de C.V. México, D.F.

\* Material experimental donado por Merck Sharp & Dohme de México. S.A. de C.V.. para fines de investigación.

ras e inmaduras de fasciola, respectivamente (Campbell y Horton, 1968).

Investigaciones posteriores sobre el ácido salicílico han descubierto una serie de fenoxisalicilanilidas con efecto sobre las formas maduras e inmaduras de *Fasciola hepatica*. Se han preparado y evaluado más de 200 compuestos y uno en particular ha mostrado excepcional efecto sobre las formas maduras e inmaduras de *Fasciola*. El producto se conoce químicamente como 3' cloro 4' (p-cloro-fenoxi) 3, 5 diiodosalicilanilida y genéricamente se denomina rafoxanide.\* Es un sólido cristalino incoloro, moderadamente soluble en acetona y acetonitrilo e insoluble en agua. La actividad antihelmíntica del rafoxanide fue primeramente demostrada en ratas blancas infectadas con *Fasciola hepatica*. En posteriores pruebas con ovinos, el compuesto resultó efectivo contra formas maduras en dosis de 5 a 7.5 mg/kg por vía oral y fue también efectivo contra *Fasciola* del ganado vacuno disuelto en dimetilformamida o polietilenglicol e inyectado parenteralmente en dosis de 3 mg/kg o intraruminalmente a razón de 6 mg/kg (Mrozik *et al.*, 1969).

En ovinos con infección experimental de *fasciola* de seis semanas, el rafoxanide en dosis de 12.5 mg/kg fue efectivo en un 79%; contra formas inmaduras de 4 semanas en dosis de 25 mg/kg fue moderadamente efectivo (75%) y a 50 mg/kg tuvo una acción del 79% (Mrozik *et al.*, 1969). Según el mismo autor, el compuesto no causa la muerte en animales sanos en dosis hasta de 200 mg/kg, mientras que en ovinos con infecciones naturales de *fasciola* pueden ocurrir algunas muertes con esa dosificación, pero no con dosificaciones inferiores. Lo anterior obedece a que los ovinos con fasciolosis son menos resistentes al tratamiento, ya que el margen de seguridad del índice terapéutico depende del grado de la infección.

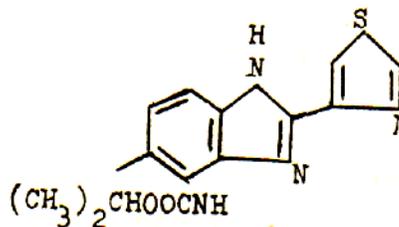
El objetivo del presente trabajo fue evaluar la efectividad del cambendazole y del rafoxanide en tratamiento oral simultáneo, con tres dosis diferentes de cada uno, combinación de nueve tratamientos, en ovinos infectados naturalmente con nematodos gastroentéricos y *Fasciola hepatica*.

\* Proporcionado por Merck Sharp & Dohme de México, S.A. de C.V. para fines de investigación.

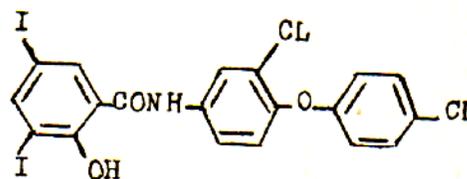
## Material y métodos

Se utilizaron 55 ovinos adultos criollos procedentes del Municipio de Xalatlaco, Edo. de México infectados en forma natural con *Fasciola hepatica* y con nematodos gastroentéricos, con un mínimo de 500 huevos por gramo de heces, según la técnica de McMaster (Berrier, 1968).

Como fármaco experimental se usaron el cambendazole o MK 905,\* cuya fórmula estructural es la siguiente:



y el rafoxanide\* o MK 990, cuya fórmula desarrollada es la que sigue:



El diseño experimental fue un factorial de 3 X 3 con dos grupos testigo de cinco ovinos cada uno, formados al azar. El cambendazole se administró en dosis de 15, 20 y 25 mg/kg en una suspensión al 12.5% de principio activo y el rafoxanide a dosis de 5, 7.5 y 10 mg/kg, también en suspensión y a una concentración de 3.4% de materia activa. Ambos compuestos se administraron por vía oral y en forma simultánea.

A los diez días de haberse tratado, cada lote fue sacrificado junto con un animal testigo. Se extrajo el hígado, ligando el conducto colédoco, disecando la viscera y colectando todos los especímenes de *Fasciola* para su cuantificación y medición.

El abomaso, intestino delgado, intestino grueso y ciego fueron ligados por separado. El contenido de cada uno de estos órganos

\* Material experimental donado por Merck Sharp & Dohme de México, S.A. de C.V., para fines de investigación.

fue aforado a 2 litros con solución salina fisiológica y homogeneizado. Se tomaron 200 ml de cada una de las diluciones, agregándoles formol para su conservación.

El abomaso, por una parte, y cinco metros de intestino delgado a partir del duodeno, por otra, fueron sometidos a digestión artificial (3 g Pepsin-Difco y 7 ml de ácido clorhídrico y cbp 1000 ml de agua) durante 24 horas a 37°C. Se homogeneizaron y se tomaron 200 ml de muestra de cada digestión, adicionándoles formol.

Se examinaron dos alícuotas de 10 ml cada una del contenido de cada órgano y su respectiva digestión en caso de haberse digerido, para determinar el número de los diferentes géneros de nematodos gastroentéricos. Si había más de un 10% de diferencia de una lectura a la otra, se hacía una tercera. El número y la clasificación de los especímenes encontrados se promedió y se multiplicó por la dilución correspondiente para obtener el total de nematodos presentes.

La valoración de los compuestos se hizo de acuerdo al porcentaje de reducción de *Haemonchus*, *Trichostrongylus*, *Ostertagia*, *Cooperia*, *Bunostomum*, *Nematodirus*, *Oesophagostomum*, *Chabertia*, *Trichuris* y *Fasciola hepatica* en relación con los animales testigo.

## Resultados y discusión

El porcentaje de reducción de los diferentes géneros de nematodos gastroentéricos puede verse en los cuadros 1, 2, 3 y 5.

CUADRO 1: *Haemonchus* Spp. tuvo una reducción del 96.9% a una dosificación de 15 y 20/7.5 mg/kg de cambendazole/rafoxanide: en el resto de los tratamientos la re-

ducción fue del 100%. Benz (1971) notifica una reducción en *Haemonchus* Spp. de 94.6% con 15 mg/kg y 99% con 20 mg/kg de cambendazole solo. Las observaciones hechas concuerdan con las de este autor, quien a una dosificación de 25 mg/kg de cambendazole encontró también 100% de efectividad.

En el caso de *Ostertagia* Spp. la reducción fue de 100% en todas las combinaciones probadas, mientras que Benz (1971) informa 84.1, 98.3 y 99.5% de efectividad para dosificaciones de 15, 20 y 25 mg/kg de cambendazole, respectivamente. Cabe indicar que Benz (1971) utilizó únicamente cambendazole y no una combinación de cambendazole/rafoxanide como en el presente trabajo.

Para *Trichostrongylus* Spp. localizados en el abomaso, la reducción fue de 96.2% en la combinación 15/15 y 20/7.5 de cambendazole/rafoxanide. Benz (1971) para las mismas dosis de cambendazole encontró 92.2 y 98.8% de reducción, respectivamente.

En el caso de las combinaciones en que cambendazole se suministró a 25 mg/kg hubo 100% de reducción mientras que el mismo autor encontró 98.6%.

CUADRO 2: El comportamiento contra *Trichostrongylus* Spp. en el intestino delgado fue de 100% en todas las combinaciones usadas, excepto en 20/7.5 en donde fue de 89.7%.

Por lo que se refiere a *Nematodirus* Spp. con la dosis 20/5 hubo una reducción 89.5%, con 20/7.5, 68.5% y 100% en el resto. Eger-ton *et al.* (1970<sup>a</sup>) notificó el efecto del cambendazole sobre *Nematodirus* Spp. a dosis de 11, 22 y 44 mg/kg con un grado de efectividad de 32%, 77% y 32%, respectivamente. En este estudio resaltó el hecho de que el

CUADRO 1

### Porcentaje de efectividad del cambendazole y rafoxanide sobre nematodos del abomaso en ovinos

MK 905+ MK 990+	15/5	15/7.5	15/0	20/5	20/7.5	20/10	25/5	25/7.5	25/10
Haemonchus	96.9	100	100	100	96.9	100	100	100	100
Ostertagia	100	100	100	100	100	100	100	100	100
Trichostrongylus	96.2	100	100	100	96.2	100	100	100	100

+ Cambendazole/rafoxanide.

CUADRO 2

**Porcentaje de efectividad del cambendazole y ratoxanide sobre nematodos del intestino delgado de ovinos**

MK 905+ MK 990 +	25/5	15/7.5	15/10	20/5	20/7.5	20/10	25/5	25/7.5	25/10
Trichostrongylus	100	100	100	100	89.7	100	100	100	100
Nematodirus	100	100	100	89.5	68.5	100	100	100	100
Bunostomum	40.3	100	100	100	100	100	100	100	85.1

+ Cambendazole/rafoxanide.

compuesto mostró mayor actividad, indistintamente de las dosis, en aquellos animales cuyo promedio de vermes era menor que los que mostraban un mayor número de parásitos. En la prueba citada de Egerton *et al.* se dosificó con cambendazole únicamente y no en combinación con rafoxanide. como en el presente trabajo, lo cual puede explicar un sinergismo que demuestre mayor actividad de los componentes.

En lo que respecta a *Bunostomum* Spp. con la dosificación de 15/5 la reducción fue de 40.3%, con 25/10 de 85% y en el resto de las combinaciones 100%. Egerton *et al.* (1970<sup>a</sup>), al estudio del efecto de cambendazole a dosis de 16.5, 22 y 27.5 mg/kg encontraron una eficacia contra este nematodo en bovinos de 71%, 0% y 47%, respectivamente, lo que hace ver en sus resultados una actividad baja e irregular del compuesto contra este ancilostomide.

CUADRO 3: La reducción en *Oesophagostomun* Spp. fue de 53.5% con la combinación 20/5 ms/kg cambendazole/rafoxanide

7.0% con 20/7.5 y 100% en el resto. Egerton *et al.* (1970<sup>a</sup>) encontraron una efectividad de 88 y 99% con dosis de 16.5 y 27.5 mg/kg de cambendazole, lo cual concuerda parcialmente con nuestros resultados. En el caso del grupo 20/5 en donde hubo 53.5% se debió a que uno de los ovinos tratados resultó con 20 parásitos y los cuatro restantes con 0, lo cual al obtener el porciento de reducción produjo 53.5% en relación con el grupo testigo. Sin embargo, si se ve la efectividad en cuanto al número de ovinos negativos en el grupo tratado, ésta es de 80.0%. Con respecto al grupo 20/7.5 la explicación es idéntica a la anterior a excepción de que en este lote hubo dos animales tratados con 20 vermes cada uno haciendo un total de 10 por grupo. En relación con el grupo testigo, que tuvo 13 vermes, la reducción es insignificante, o sea de sólo 7.0%. Con respecto al número de animales libres de este parásito en el grupo, la eficacia sería de 60.0%. En ambos casos se puede considerar una acción errática de la droga.

CUADRO 3

**Porcentaje de efectividad del cambendazole y rafoxanide sobre nematodos del intestino grueso de ovinos**

MK 905+ MK 990 +	15/5	15/7.5	15/10	20/5	20/7.5	20/10	25/5	25/7.5	25/10
Oesophagostomum	100	100	100	53.5	7.0	100	100	100	100
Chabertia	100	100	100	100	99.9	100	100	100	100
Trichuris	76.7	53.5	0	0	76.7	0	100	100	53.5

+ Cambendazole/rafoxanide.

El comportamiento de las diferentes combinaciones sobre *Chabertia ovina* fue de 100% exceptuando la de 20/7.5 en cuyo caso la efectividad fue de 99.9%. El promedio de vermes encontrados en los grupos no tratados fue de 990.

La actuación de los distintos tratamientos cambendazole/rafoxanide contra *Trichuris Spp.* fue altamente variable, con oscilaciones de 0 al 100% de efectividad. El promedio global sobre este verme fue de 51.2%.

La interpretación de las observaciones aquí indicadas es incompleta debido al hecho de que dentro del complejo etiológico de la verminosis gastroentérica. están involucrados 11 géneros y más de 30 especies de familias y órdenes diferentes desde el punto de vista taxonómico, lo que hace a la vez que su filogenia, características metabólicas y hábitos alimenticios varíen, dando como resultado un mosaico de respuestas a un determinado antihelmíntico.

En los cuadros números 4 y 5 se presenta la actuación de las diferentes combinaciones usadas de cambendazole/rafoxanide sobre *Fasciola hepatica*. En las combinaciones en que rafoxanide se suministró en dosis de 7.5 y 10 mg/kg la efectividad fue del 100%. En los casos en que este fármaco se utilizó a razón de 5 mg/kg con 15, 20 y 25 mg/kg de cambendazole, la actuación fue de 78.9, 70.0 y 90.4%, respectivamente.

En el Cuadro número 5 se presenta en forma global la actuación de las diferentes combinaciones administrativas en contra de los vermes gastroentéricos y *Fasciola hepatica*.

Ninguna de las diferentes combinaciones de cambendazole/rafoxanide produjeron resultados secundarios adversos en los animales tratados a pesar de la edad, peso y condición general de los mismos. La aceptabilidad del tratamiento por parte de los animales fue buena.

CUADRO 4

**Porcentaje de efectividad del cambendazole y rafoxanide sobre *Fasciola hepatica* en ovinos**

MK 905 + MK. 990 +	15/5	15/7.5	15/10	20/5	20/7.5	20/10	25/5	25/7.5	25/10
<i>Fasciola hepatica</i>	78.9	100	100	70.0	100	100	94.4	100	100

+ Cambendazole/rafoxanide.

CUADRO 5

**Efecto general de las combinaciones cambendazole/rafoxanide sobre parásitos gastroentéricos y *Fasciola hepatica* en ovinos infectados en forma natural. Porcentaje de reducción**

Dosificación +	15/5	15/7.5	15/10	20/5	20/7.5	20/10	25/5	25/7.5	25/10
Haemonchus	96.9	100	100	100	96.9	100	100	100	100
Ostertagia	100	100	100	100	100	100	100	100	100
Trichostrongylus <sup>1</sup>	96.2	100	100	100	96.2	100	100	100	100
Trichostrongylus <sup>2</sup>	100	100	100	100	89.7	100	100	100	100
Nematodirus	100	100	100	89.5	68.5	100	100	100	100
Bunostomum	40.3	100	100	100	100	100	100	100	85.1
Oesophagostomum	100	100	100	53.5	7.0	100	100	100	100
Chabertia	100	100	100	100	99.9	100	100	100	100
Trichuris	76.7	53.5	0	0	76.7	0	100	100	53.5
<i>Fasciola</i>	78.9	100	100	70.0	100	100	94.4	100	100

+ Cambendazole/rafoxanide,

<sup>1</sup> En abomaso.

<sup>2</sup> En Intestino.

## Conclusiones

Con base en los resultados obtenidos en la presente prueba, se indica que la administración de cambendazole en dosis de 15, 20 y 25 mg/kg en combinación oral simultánea con rafoxanide en dosis de 5, 7.5 y 10 mg/kg tuvo una efectividad de 96.9 a 100% contra *Haemonchus* Spp. de 100% contra *Ostertagia* Spp. de 89.7 a 100% contra *Trichostrongylus* Spp., de 68.5 a 100% contra *Nematodirus* Spp., 40.3 a 100% contra *Bunostomum* Spp., excepto en las combinaciones 20/5 y 20/7.5 en que fue de 53.5 y 7.0% respectivamente; de 99.9 a 100% contra *Chabertia* Spp., insatisfactoria contra *Trichuris* Spp. y de 70.0 a 100%; contra *Fasciola hepatica*.

## Summary

In order to determine the effectiveness of a combination cambendazole/rafoxanide on gastrointestinal parasites and *Fasciola hepatica* on native sheep naturally infected, a critical trial was conducted using a 3 X 3 fac-

torial with two control groups, randomly formed. Cambendazole was given at a dose of 15, 20 and 25 mg/kg and rafoxanide at 5, 7.5 and 10 mg/kg, making a total of 9 combination-treatment. Both products were administered as a suspension, orally and simultaneously. Ten days posttreatment the treated groups plus the control animals were slaughtered and a residual worm count made. It was found that the reduction on the genera of gastrointestinal parasites found was from 96.9 to 100% for *Haemonchus*: 100% *Ostertagia*: from 89.7 to 100% *Trichostrongylus*: from 68.5 to 100% *Nematodirus*: from 40.3 to 100% *Bunostomum*: 100% *Oesophagostomum*: except in the combinations 20/5 & 20/7.5 which was 53.5 & 7.0%, respectively; from 99.9 to 100% *Chabertia*: unsatisfactory for *Trichuris* and from 70.0 to 100% for *Fasciola hepatica*.

No adverse effects were noticed on any of the treated animals regardless of the dose, age, weight or general condition of the animal. The acceptability of the treatment was excellent.

## Literatura citada

- BENZ, G.W., 1971, Anthelmintic activities of cambendazole in calves, *Am. J. Vet. Res.*, 32 :399-403.
- BERRIER, H.H., 1968, Diagnostic Aids in the practice of Veterinary Medicine, 3rd. Edition. *Alban Profesional Books*. St. Louis, N° 63103.
- CAMPBELL, N.J. and J.K. HORTON, 1971, The anthelmintic efficiency of clioxanide and rafoxanide against *Fasciola hepatica* and *Haemonchus contortus* in sheep, *Aust. Vet. J.*, 47:5-8.
- EGERTON, J.R., Ch. EARY, G.R. LANZA, T.H. WOMBOLT and W.C. CAMPBELL. 1970a, The efficacy of cambendazole against gastrointestinal nematodes of cattle, *Res. Vet. Sci.*, 11:495-499.
- FROYD, G.. 1970, La eficiencia de la oxiclozenide en ganado adulto. *Vet. Rec.* N° 85. 105-708.
- GIBES, H.C. and R.P. GUPTA, 1971, The anthelmintic activity of cambendazole in calves and lambs. *Canadian Journal of comparative Medicine*, 36:2, 108-115.
- HOFF, D.R., M.H. FISHER, R.J. BOCHIS, A. LUST, F. WAKSMUNSKI, J.R. EGERTON, J.J. YAKSTIS, A.C. CUCKLER and W.C. CAMPBELL, 1970, A new Broad-Spectrum Anthelmintic: 2 (4-thiazolil)-5-isopropoxycarbonylamino benzimidazole, *Experientia*, 26: 550-551.
- MROZIK, H.H., JONES, J. FRIEDMAN, G. SCHWARTZ-KAPF, R.A. SCHARDT, A.A. PARCHETT, D.R. HOFF, J.J. YAKSTIS, R.F. RIEK, D.A. OSTLIND, C.A. PLISHKER, R.W. BUTLER, A.C. CUCKLER and W. C. CAMPBELL, 1969, A New agent for the treatment of liver fluke infection (Fasciolasis), *Experientia*, 25:883.
- WALLEY, J.K., 1966, Zanil Oxyclozanide in the treatment of the liver fluke *F. hepatica* in sheep and cattle, *Vet. Rec.* 78:267-76.