

EFFECTIVIDAD EN OVINOS DEL ALBENDAZOL Y OXFENDAZOL ADMINISTRADOS SOLOS O COMBINADOS CONTRA NEMATODOS RESISTENTES Y SUSCEPTIBLES AL TIABENDAZOL ^a

Ricardo Campos Ruelas ^b
Enrique Limón Navarro ^b
Marco A. Saénz Flores ^b

RESUMEN

El objetivo del estudio fue, determinar la efectividad del Albendazol y Oxfendazol administrados solos o en forma simultánea, contra una cepa resistente de *Haemonchus contortus* y otras de *Oesophagostomum spp* y *Cooperia spp*, susceptibles al Tiabendazol. El estudio se dividió en dos etapas, la primera sirvió para determinar mediante una prueba *in vitro* que *Haemonchus contortus* era resistente al Tiabendazol. En la segunda se determinó la efectividad de los antihelmínticos por la prueba de reducción del conteo de huevos en heces. La efectividad del Oxfendazol aplicado en dosis de 5 mg/kg de peso corporal, fue de 91.4% ($p > 0.05$), la del Albendazol a dosis de 3.8 mg/kg del 91.6% ($p > 0.05$) y la del Oxfendazol, a 2.5 mg/kg administrado simultáneamente con 1.9 mg/kg, de Albendazol, fue de 95.2% ($p > 0.05$).

PALABRAS CLAVE: Efectividad antihelmíntica, Oxfendazol, Albendazol, Nematodos resistentes, Ovinos.

Téc. Pecu. Méx. Vol 35. No. 1 (1997)

El mayor problema en la terapia antihelmíntica de los rumiantes domésticos, principalmente de ovinos y caprinos, es la selección de poblaciones de nemátodos resistentes a los antiparasitarios (1,2). La resistencia antihelmíntica no es un problema nuevo, el cual está ampliamente difundido en países productores de ovinos como Australia (3). El primer caso de resistencia se presentó en los Estados Unidos de Norteamérica en 1957 (4); en ese entonces, se señaló a la Fenotiacina como el fármaco que seleccionó una población de *Haemonchus contortus*, capaz de eludir el efecto nematicida.

Desde el punto de vista económico, la resistencia a los antihelmínticos es un problema grave, no únicamente para los laboratorios fabricantes, sino también para los ganaderos, quienes tienen que soportar la muerte de animales aun después de haberlos desparasitado. Cuando los ganaderos se enfrentan a casos de resistencia, la baja efectividad del producto la incrementan duplicando la dosis. El problema se agrava

cuando se emplean indiscriminadamente las distintas familias de antihelmínticos, convirtiendo la resistencia lateral en múltiple (5).

La selección de poblaciones de nemátodos resistentes ocurre en todas las familias de antihelmínticos; la única condición para que se presente, es que los parásitos tengan contactos frecuentes con el mismo antiparasitario (6,7). Las familias de amplia aceptación entre los productores son los Bencimidazoles y Probencimidazoles; los primeros agrupan al Tiabendazol (TBZ), Parbendazol, Fenbendazol, Oxibendazol, Cambendazol, Oxfendazol (OFZ), Mebendazol y Albendazol (ABZ); mientras que los Probencimidazoles son el Tiofanato, Netobimin y Febantel (3). Estos antiparasitarios se caracterizan por poseer estructura química y mecanismo de acción similares (8). Actúan de varias formas, pero la principal es impidiendo la unión de la alfa y beta tubulina, la cual es necesaria para formar los microtúbulos de las células intestinales de los nemátodos.

El ABZ y OFZ tienen efecto no solo contra nemátodos gastroentéricos y pulmonares, sino también contra céstodos y tremátodos.

^a Recibido para su publicación el 4 de marzo de 1996.

^b Centro de Investigaciones Pecuarias del estado de Sonora, INIFAP-SAGAR, PATROCIPE. Apdo. Postal 18. Caribó, Sonora, México.

helminthos que pueden parasitar simultáneamente a los hospederos, por lo que, su empleo es imprescindible, convirtiéndose en los antihelmínticos de elección en la terapia antiparasitaria de ovinos y caprinos. Al cambiar la familia del antihelmíntico se eliminan los nemátodos resistentes; sin embargo, las otras familias no tienen efecto contra céstodos y/o tremátodos, por lo que se requiere utilizar un segundo antihelmíntico; esto lleva a un manejo adicional de los animales y el costo de la desparasitación se incrementa.

Aun cuando el mecanismo de acción y estructura química son similares para el grupo de Bencimidazoles y Probencimidazoles, el porcentaje de efectividad contra *Haemonchus contortus* resistente, no es igual para todos ellos. Esto se debe a que se metabolizan de manera diferente, y a que sus concentraciones y tiempos de permanencia en sangre y líquido abomasal también difieren entre sí (9,10).

Se ha señalado que los nemátodos resistentes, sobreviven al tratamiento porque los fármacos no alcanzan concentraciones elevadas en sangre y líquido abomasal por períodos prolongados de tiempo (8). El ABZ es rápidamente degradado a Sulfóxido y Sulfona de Albendazol. El primero alcanza concentraciones elevadas en plasma y líquido abomasal poco tiempo después de aplicado, permaneciendo así por no más de 48 h (10), mientras que el OFZ logra concentraciones bajas en comparación con el ABZ, pero éstas se mantienen hasta por 120 h postratamiento (9). Con base en lo anterior, la administración simultánea de ABZ y OFZ en ovinos, debe tener mayor efectividad contra nemátodos resistentes, al alcanzar concentraciones elevadas tempranas y prolongadas en sangre y líquido abomasal.

El objetivo del estudio fue determinar la efectividad del ABZ y OFZ, valorado a través de la prueba que mide la reducción de huevos eliminados en heces (RCHH) (8), cuando se administran solos o combinados en ovinos

Pelibuey infectados en forma natural con *Haemonchus contortus* resistente, *Oesophagostomum spp* y *Cooperia spp* susceptible al TBZ.

El trabajo se realizó en el Centro de Investigaciones Pecuarias del estado de Sonora (PATROCIPES: INIFAP-SAGAR, Unión Ganadera Regional de Sonora y Gobierno de Sonora); situado al este del Km 68 de la carretera Hermosillo-Nogales. Su clima se clasifica como Bs (caliente árido), con 26°C de temperatura ambiental promedio anual; 325 mm de precipitación pluvial promedio y una altitud de 460 msnm; el 75% de las lluvias son de junio a octubre y el 25% restante de noviembre a enero (11).

El estudio se dividió en dos etapas: la primera sirvió para determinar *in vitro* que *H. contortus* era resistente al TBZ. La metodología utilizada en esta etapa fue la recomendada por Whitlock y colaboradores en 1980 (12), la cual básicamente requiere desparasitar el rebaño con un Bencimidazol, identificar diez días después a los animales que continúan eliminando huevos de nemátodos que sobrevivieron al tratamiento. Posteriormente se aísla gran cantidad de estos huevos y se confrontan *in vitro* a diferentes concentraciones en partes por millón de TBZ. Los resultados determinaron que el único nemátodo resistente era *H. contortus*, el cual mostró una dosis letal 50% por el análisis Probit (13) de 417 ppm de TBZ y un índice de resistencia de 18.1. *Oesophagostomum spp* y *Cooperia spp* fueron susceptibles. La cepa susceptible de referencia fue la señalada por Hall y colaboradores (14).

En la segunda fase experimental se utilizó la prueba de reducción del conteo de huevos en heces (RCHH) para conocer la efectividad de los antihelmínticos. Se trabajó con 40 ovinos Pelibuey, machos y hembras, de 6 a 12 meses de edad naturalmente infectados con *H. contortus*, *Oesophagostomum spp* y *Cooperia spp*. Los animales nacieron en el campo experimental y pastoreaban una pradera de zacate bermuda. A todos los

ovinos se les tomó una muestra de heces directamente del recto, en dos ocasiones para determinar mediante la técnica de Mc Master (15), el número de huevos por gramo de excremento (HPG), transformándolo luego a logaritmo natural para obtener el promedio geométrico para cada uno de ellos. Se formaron cuatro grupos de 10 ovinos cada uno. El grupo I (270.0 HPG) fue el testigo sin tratamiento; el grupo II (266.6 HPG) se trató por vía oral con OFZ a dosis única de 5 mg/kg; el grupo III (257.6 HPG) se trató por vía oral con ABZ a dosis única de 3.8 mg/kg y el grupo IV (261.8 HPG) se trató simultáneamente por vía oral con OFZ a dosis única de 2.5 mg/kg más 1.9/kg de ABZ. Mediante coprocultivo se obtuvieron larvas que se identificaron por sus características morfométricas (16).

Los resultados de la eliminación de huevos en heces, se transformaron a logaritmo natural base 10 y se obtuvieron medias geométricas, aplicando el análisis de varianza, mediante el procedimiento GLM del paquete SAS (17). La efectividad de los antihelmínticos se logró por la ecuación: $(1 - D_2/T_2 \times T_1/D_1) \times 100$, donde T y D son las medias geométricas de HPG, con datos transformados a logaritmo natural de los grupos testigo y desparasitado, respectivamente; los subíndices 1 y 2 corresponden a antes y después del tratamiento antihelmíntico, dado al grupo que

lo recibió, respectivamente (8).

Los resultados de la segunda etapa experimental fueron: el promedio geométrico de HPG postratamiento fue de 594.2 ± 1.2 para el grupo testigo (I); 50.0 ± 8.3 para el grupo II; 47.3 ± 1.8 para el grupo III y 27.9 ± 2.0 para el grupo IV (Cuadro 1). Al comparar estadísticamente estas medias se observaron diferencias significativas ($p < 0.05$) entre las medias del grupo testigo y la de los grupos tratados; no así entre las medias de los grupos II, III y IV ($p > 0.05$).

De los cultivos larvarios postratamiento, se aisló únicamente *H. contortus* de los grupos II, III y IV, mientras que en el I se identificaron los tres géneros señalados. La efectividad de los antihelmínticos fue: 91.4% para el OFZ; 91.6 para el ABZ y 95.2% para la combinación de OFZ y ABZ (Cuadro 1).

President (8), señala que los antihelmínticos modernos de amplio espectro como los utilizados en esta prueba, deben mostrar efectividades superiores al 95% cuando se evalúan mediante la prueba de RCHH, considerándolos como altamente eficaces. Desde nuestro punto de vista, cualquier efectividad inferior al 100% de los antihelmínticos del grupo de los Bencimidazoles y Probencimidazoles, no debe considerarse altamente eficaz, debido a que han demostrado estar estrechamente relacionados con la selección de nemátodos

CUADRO 1. PROMEDIO DE HUEVOS ELIMINADOS POR GRAMO DE EXCREMENTO (HPG) POR LOS OVINOS EXPERIMENTALES Y PORCIENTO DE EFECTIVIDAD DE LOS ANTIHELMINTICOS EVALUADOS.

Grupo	Dosis (mg/kg)	HPG Inicial	HPG Final	Efectividad %
I Testigo	-	271.0	294.2a	-
II Oxfendazol	5.0	266.6	50.0b	91.4
III Albendazol	3.8	257.6	47.3b	91.6
IV Oxfendazol + Albendazol	2.5 + 1.9	261.8	27.9b	95.2

a,b = Diferen estadísticamente.

resistentes.

El problema de la resistencia a los antihelmínticos no radica en los nemátodos susceptibles, sino en los que sobreviven al tratamiento. Cuando estos últimos tienen contactos frecuentes con el vermífugo desencadenador de la resistencia, se incrementa su población hasta convertirse en la dominante y por consecuencia, el porcentaje de efectividad del antihelmíntico disminuye.

Algunos autores (8,18) señalan que las efectividades del 90 al 99% en los Bencimidazoles por la prueba RCHH, se deben probablemente a una pequeña población de nemátodos resistentes, lo cual necesariamente tiene que confirmarse con una prueba *in vitro*. En el presente estudio la resistencia de *Haemonchus contortus* se comprobó previamente.

El porcentaje de efectividad logrado en el grupo IV, señala que es posible incrementar la efectividad del ABZ y OFZ contra gusanos resistentes, cuando se combinan y administran simultáneamente a la mitad de la dosis comercial de cada uno de ellos. Sin embargo, la efectividad alcanzada no difiere estadísticamente de los otros tratamientos. La combinación de los dos antihelmínticos como se evaluaron en este estudio, no soluciona el problema de control de nemátodos resistentes, por lo que, es necesario continuar investigando otras dosis de la misma combinación para llegar al 100% de efectividad. Esta exigencia se basa en que los Bencimidazoles tienen la capacidad para eliminar con una sola dosis, nemátodos gastroentéricos, pulmonares, céstodos y tremátodos, parásitos que pueden estar presentes simultáneamente. El espectro de acción de los Bencimidazoles reduce considerablemente el manejo de los animales. Otros antihelmínticos modernos como las ivermectinas, abamectinas, levamisol, etc., no logran el espectro de acción que los bencimidazoles poseen contra céstodos y tremátodos.

De acuerdo a los resultados y bajo las condiciones en que se realizó el presente estudio, se concluye que hubo un ligero incremento en la efectividad del ABZ y OFZ contra *H. contortus* resistente al TBZ, cuando se administraron simultáneamente a mitad de la dosis comercial en comparación de cuando se administró sólo uno de ellos.

EFFICACY OF OXFENDAZOLE AND ALBENDAZOLE ALONE AND SIMULTANEOUSLY DOSED AGAINST RESISTANT AND SUSCEPTIBLE NEMATODES TO THIABENDAZOLE IN SHEEP.

SUMMARY

The aim of this trial was to determine the efficacy of Oxfendazole and Albendazole alone or simultaneously administered against a resistant *Haemonchus contortus* strain and *Oesophagostomum spp* and *Cooperia spp* susceptible strain to thiabendazole. The trial was divided in two phases. The first phase to *in vitro* determine that *H. contortus* was resistant to thiabendazole. The second one to determine the anthelmintic efficacy by measuring the fecal egg count reduction. The efficacy of Oxfendazole at 5 mg/kg live weight Albendazole at 3.8 mg/kg was 91.4% and 91.6%, respectively ($p>0.05$). Simultaneous administration of 2.5 mg/kg of Oxfendazole and 1.9 mg/kg of Albendazole showed a 95.2% ($p>0.05$) effectivity.

KEY WORDS: Anthelmintic effectivity. Oxfendazole, Albendazole, Resistant nematodes. Sheep

REFERENCIAS

1. Campos R R. Resistencia antihelmintica en nemátodos gastroentéricos de los ruminantes domésticos. Tópicos de Parasitología Animal: Helminología I. Ed. Facultad de Ciencias Agropecuarias. Universidad Autónoma del estado de Morelos. México, 1990, 175.
2. Bogan J. Armour J. Anthelmintic for ruminants. Int. J. Parasitol. 1988, 17(2):483.
3. Martin P J. Development and control of resistance to anthelmintics. Int. J. Parasitol. 1987, 17(2): 493.
4. Drudge J H, Wzanto J, Wyant Z N, Elam G. Field studies on parasite control in sheep comparison of thiabendazole. Ruelene and phenothiazine. Am. J. Vet. Res. 1964, 25: 1512.
5. Prichard R K, Hall C A, Kelly J D, Martin I C A, Donald A D. The problem of anthelmintic resistance in nematodes. Aust. Vet. J. 1980, 56: 239.
6. Campos R R, Herrera R D, Quiroz R H, Olazarán J S. Resistencia de *Haemonchus contortus* a los Bencimidazoles en ovinos de México. Téc. Pecu. Méx. 1990, 26(1): 30.
7. Campos R R, Herrera R D, Quiroz R H. Diagnóstico y factores causales de tres poblaciones de *Haemonchus contortus* resistentes a los bencimidazoles. Reunión de Investigación Pecuaria en México. Tabasco 90. Ed. Instituto Nacional de Investigaciones Forestales y Agropecuarias. S.A.R.H., México.

8. President J A. Methods for detection of resistance to anthelmintics. Resistance in nematodes to anthelmintic drugs. Edited by Anderson A. and Waller P J. (CSIRO), Division of Animal Health Australian Wool Corporation Australia. 1985.
9. Marriner S E. Pharmacokinetics of oxfendazole in sheep. *Am. J. Vet. Res.* 1981. 42(7): 1143.
10. Marriner S E. Pharmacokinetics of albendazole in sheep. *Am. J. Vet. Res.* 1981. 42(7): 1146.
11. García E. Modificaciones al Sistema de la Clasificación Climática de Koeppen para Adaptarlo a las Condiciones de la República Mexicana. Instituto de Geografía. Universidad Nacional Autónoma de México. México. 1973.
12. Whitlock H V, Kelly J D, Porter C J, Griffin D L, Martin I C A. *in vitro* field screening for anthelmintic resistance in stroglyoides of sheep and horses. *Vet. Parasitol.* 1980. 7:215.
13. Infante G S, Calderón A L. Manual de Análisis Probit. ed. Centro de Estadística y Cálculo. Colegio de Posgraduados, Chapingo, México, 1982.
14. Hall C A, Campbell N J, Recharadson N J. Levels of benzimidazole resistance in *Haemonchus contortus* and *Trichostrongylus colubriformis* recovered from an eggs hatch test procedure. *Res. Vet. Sci.* 1978. 25: 360-363.
15. Nemeseri L, Holló J P. Diagnóstico Parasitológico Veterinario. Ed. Acribia, Zaragoza, España, 1961. 46.
16. Niec N. Cultivo e Identificación de Larvas Infectantes de Nemátodos Gastrointestinales del Bovino y Ovino. 3er. Manual Técnico. ed. Instituto Nacional de Tecnología Agropecuaria. Buenos Aires, Argentina. 1968.
17. SAS Institute Inc. 1985. Users Guide Statistics. 5 Ed. USA: Cary NC.
18. Kettle P R, Vlassoff A, Ayling J M, Murtry L W, Smith J S, Watson A J. A survey of nematode control measures used by sheep farmers and of anthelmintics resistance on their farms, II: South Island excluding the Nelson region. *N. Z. Vet. J.* 1982. 30: 79.