

UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA

FACULTAD DE VETERINARIA

**ESTUDIO DEL EFECTO SINÉRGICO DE LA MENBUTONA SOBRE LA EFICACIA
ANTIHELMÍNTICA DE LOS BENZIMIDAZOLES EN OVINOS**

Por

**LORENZELLI DONDO, Sebastián
OHOLEGUY ASTORE, Santiago
TAFERNABERRY GONZALEZ, Santiago José**

TESIS DE GRADO presentada como uno de
los requisitos para obtener el título de Doctor
en Ciencias Veterinarias
Orientación: Producción Animal

MODALIDAD: ENSAYO EXPERIMENTAL

**MONTEVIDEO
URUGUAY
2023**

PÁGINA DE APROBACIÓN

Tutor de Tesis de Grado:



Dr. Gonzalo Suárez

Tesis de Grado aprobado por:

Presidente de Mesa:



Dr. Diego Robaina

Segundo Miembro (Tutor):



Dr. Gonzalo Suárez

Tercer Miembro:



Dr. Oscar Correa

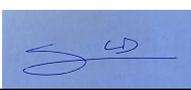
Cuarto Miembro:



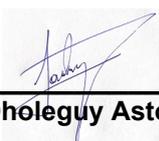
Dra. Isabel Macchi

Fecha: 23 de febrero de 2024

Autores:



Sebastian Lorenzelli Dondo



Santiago Oholeguy Astore



Santiago Tafernaberry Gonzalez

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a todas aquellas personas e instituciones que hicieron posible la realización de este trabajo:

A nuestras familias y amigos, por el apoyo incondicional.

A nuestros tutores Dres. Gonzalo Suárez y M. Isabel Macchi, quienes nos apoyaron y orientaron durante toda la realización del trabajo práctico y escrito.

Al Ing. Agrónomo Martin Tafernaberry por la disponibilidad de los animales para la realización del experimento.

Al Sr. Martin Tafernaberry por el apoyo en la logística para realizar el experimento.

Al Dr. Eduardo Lorenzelli por su colaboración durante la parte práctica y por el material brindado.

Al Sr. Alejo Arocena por la ayuda brindada en la parte práctica del experimento.

Al personal del establecimiento Belvedere, quienes fueron muy importantes con su colaboración en la parte práctica.

Al laboratorio Calier, por los productos brindados y su Director Técnico, Dr. Leonardo Tejera por el apoyo brindado.

A las funcionarias de la Biblioteca de la Facultad de Veterinaria, por estar siempre a las órdenes en la búsqueda de materiales y corrección de bibliografía.

Al Laboratorio de Parasitología Veterinaria, Veterinaria Dondo, por permitirnos llevar a cabo todos los análisis realizados.

TABLA DE CONTENIDO

	Página
PÁGINA DE APROBACIÓN.....	2
AGRADECIMIENTOS	3
TABLA DE CONTENIDO.....	4
LISTA DE FIGURAS Y TABLAS.....	5
RESUMEN.....	7
SUMMARY.....	8
INTRODUCCIÓN.....	9
• Producción ovina en Uruguay.....	11
• Fisiología digestiva de los ovinos.....	12
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.....	13
• Bencimidazoles.....	14
• Resistencia parasitaria.....	15
• Menbutona.....	16
HIPÓTESIS.....	18
OBJETIVOS.....	18
MATERIALES Y MÉTODOS.....	19
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	23
CONCLUSIONES	29
BIBLIOGRAFÍA.....	30
ANEXOS	32

LISTA DE FIGURAS Y TABLAS

	Página
Tablas	
Tabla 1: Resumen de todos los valores de HPG promedio al día 0 y 10 de cada grupo tratado y %R.C.H.....	32
Tabla 2: Animales Testigo con sus números de caravana, pesos y HPG al día 0 y 10.....	32
Tabla 3: Animales con FLBZ con sus números de caravana, pesos y HPG al día 0 y 10.....	33
Tabla 4: Animales con FLBZ + MEN con sus números de caravana, pesos y HPG al día 0 y 10.....	33
Tabla 5: Animales con FLBZ CON AYUNO con sus números de caravana, pesos y HPG al día 0 y 10.....	34
Tabla 6: Animales con FLBZ CON AYUNO + MEN con sus números de caravana, pesos y HPG al día 0 y 10.....	35
Tabla 7: Animales con ABZ con sus números de caravana, pesos y HPG al día 0 y 10.....	35
Tabla 8: se observa el cultivo de larvas para cada grupo, separados por géneros parasitarios.....	36
Figuras	
Figura 1: Mapa de distribución de dotación de ovinos en Uruguay.....	10
Figura 2: Funciones de la Menbutona en órganos que actúa.....	15
Figura 3: Entrada del establecimiento Belvedere.....	18
Figura 4: Corderos con los que se trabajó	18
Figura 5: Balanza que se usó para pesar los animales.....	19
Figura 6: Conformación de grupos experimentales.....	20

Figura 7: Dosificación de corderos.....	20
Figura 8: Toma de muestra de los corderos y mesa de trabajo.....	21
Figura 9: Resultados individuales y distribución de los recuentos de HPG para cada grupo al día 0.....	22
Figura 10: Resultados individuales y distribución de los recuentos de HPG para cada grupo al día 10.....	23
Figura 11: Fórmula estructural del Albendazol y Flubendazol.....	25

RESUMEN

Los nematodos gastrointestinales son una de las principales causas de pérdidas económicas a nivel mundial en producción animal. Su importancia económica, lleva a que exista una exagerada utilización de métodos de control por parte del humano, lo que deriva en un aumento de la problemática a tratar. Siendo el método químico la base de la mayoría de los tratamientos, lo que conlleva a un aumento en la presión de selección de los parásitos a los antihelmínticos. Aumentando así, su resistencia a los mismos. Los objetivos de esta tesis fueron: a) caracterizar el efecto antihelmíntico de la administración única o asociada de Flubendazol (FLBZ) a Menbutona (MEN) en la eficacia clínica parasitaria frente a nematodos gastrointestinales en ovinos, b) estudiar el beneficio de la aplicación de ayuno previo en la actividad parasitaria del Flubendazol o Flubendazol asociado a Menbutona en el control parasitario en ovinos y c) comparar el efecto de la administración oral de Albendazole (ABZ) vs. Flubendazole en el control parasitario de nematodos gastrointestinales en ovinos. El experimento se realizó con 180 ovinos de la raza Merino Australiano infectados con parásitos naturalmente y mantenidos en esas condiciones a campo natural. Se evaluó la eficacia clínica del Flubendazole asociado a Menbutona con y sin ayuno. La eficacia clínica de los tratamientos en ambos experimentos, fue evaluada mediante la reducción en el conteo de huevos (RCH%) en los grupos tratados versus el control. De forma complementaria, se realizó el cultivo de larvas por grupo, para identificar los principales géneros presentes. No se encontró ninguna diferencia significativa en la asociación de un BZD con menbutona, así como tampoco en los grupos con ayuno, por lo que se puede concluir que la resistencia de los parásitos a los Benzimidazoles está comprobada.

SUMMARY

Gastrointestinal nematodes are one of the main causes of economic losses in animal production worldwide. Its economic importance leads to an exaggerated use of control methods by humans, which results in an increase in the problems to be treated. Since the chemical method is the basis of most treatments, it leads to an increase in selection pressure from parasites to anthelmintics. Thus increasing their resistance to them. Benzimidazoles are one of the most used chemical groups to treat these parasites. The main objectives of this thesis were: a) characterize the anthelmintic effect of the single or associated administration of Flubendazole to Menbutone on the parasitic clinical efficacy against gastrointestinal nematodes in sheep, b) study the benefit of the application of prior fasting on the parasitic activity of Flubendazole or Flubendazole associated with Menbutone in parasite control in sheep and c) compare the oral administration effect of Albendazole vs. Flubendazole in gastrointestinal nematodes parasitic control in sheep. The experiment was made in 180 Merino Australiano sheep naturally infected with parasites and kept in natural field conditions. Clinical efficiency in both experiments was evaluated by Fecal Egg Count Reduction Test (FECRT) on groups in treatment versus the control group. In order to identify the main genuses present, larva culture was made. No significant difference was found in the association of a BZD with menbutone, nor in the fasting groups, so it can be concluded that the resistance of parasites to Benzimidazoles is proven.

INTRODUCCIÓN

Las parasitosis gastrointestinales (PGI) son identificadas como uno de los problemas sanitarios más importantes en los sistemas de producción ovina a nivel mundial. Las PGI afectan la salud y bienestar de ovinos y bovinos y se manifiestan por diarrea, pérdida de apetito, anemia leve a severa y mortandades. Sin embargo, las infecciones subclínicas (infecciones leves pero persistentes) son muy importantes ya que causan pérdidas económicas ya sea por daños en la producción (disminución en la producción de carne, lana y leche, entre otros) y/o incremento en los costos asociados con su control. Las especies de parásitos gastrointestinales que predominan en los sistemas pastoriles de clima templado son fundamentalmente *Haemonchus contortus* (gusano del cuajo), *Trichostrongylus colubriformis* y *Trichostrongylus axei* (“diarrea negra” y “pelito rojo”) y *Teladorsagia circumcincta* (previamente llamada *Ostertagia circumcincta*) en ovinos. En bovinos las especies más comunes son *Ostertagia ostertagi*, *Cooperia spp.*, *Haemonchus placei* y *Trichostrongylus spp.* Las PGI han sido exitosamente controladas por más de 50 años mediante el uso de drogas antihelmínticas. El advenimiento de las drogas modernas de amplio espectro comenzó en la década de 1960 con el grupo de los benzimidazoles, seguido por el lanzamiento de los imidazotiazoles durante la década de 1970 y las lactonas macrocíclicas durante la década de 1980. Desde entonces ha transcurrido un largo periodo de tiempo, hasta el lanzamiento en el mercado de monepantel para lanares, el cual pertenece a una novedosa clase de antihelmínticos llamada “Derivados de Amino-Acetonitrilo” (AADs). (Novartis 2009, new release: <http://www.zolvix.com/index.shtml>). (Banchemo y Mederos, 2013).

Los parásitos internos, en especial los que se localizan en el tracto digestivo, son considerados una de las principales limitantes productivas en los sistemas pastoriles de producción en Uruguay. Si bien un porcentaje del orden del 10 % se debe a mortandades, tales pérdidas son adjudicadas a las parasitosis subclínicas que por otra parte son las de mayor dificultad diagnóstica y donde las técnicas tradicionales (como el conteo de huevos por gramo de materia fecal) presentan algunas limitantes para su detección temprana. (Fiel, C.A; 2005).

El control eficiente es uno de los desafíos constantes que tienen productores y profesionales dedicados a la actividad ganadera. Las pérdidas que ocasionan son, principalmente, mermas en las ganancias de peso vivo. Debe considerarse entonces, que el control de las lombrices gastrointestinales es un esfuerzo económico –en realidad una inversión- que aplicado y respaldado por un profesional, hará que en muchos casos incline favorablemente la rentabilidad final del sistema de producción. (Fiel, C.A; 2005).

Si bien los lanares pueden albergar 7-8 géneros parasitarios en su tubo digestivo, en general son 2 los géneros de mayor incidencia y patogenicidad. Los principales géneros parasitarios son *Haemonchus contortus* (gusano grande/rojo del cuajo) y *Trichostrongylus colubriformis* (pequeño gusano intestinal). El primero de ellos productor de muertes asintomáticas (anemia) hacia fines de primavera y otoño, y el segundo responsable de las diarreas de fines de otoño-invierno. Los ovinos son altamente sensibles a las parasitosis durante toda la vida, en especial las categorías

jóvenes (corderos y borregos) y las hembras próximas al parto. Esta última categoría es la responsable de contaminar las pasturas con parásitos que luego actuarán sobre sus propias crías. (Fiel, C.A; 2005).

Si bien se han desarrollado técnicas que permiten diagnosticar la carga parasitaria de manera directa e indirecta en animales y pasturas, la que mayor difusión ha tenido en base a su practicidad es el recuento de huevos por gramo de materia fecal. Esta técnica que permite estimar la carga de parásitos de manera indirecta (a través de la postura de huevos de las hembras parásitas) es además rápida, puede realizarse (si la urgencia lo indica) en el establecimiento ganadero, e indicar el tratamiento antiparasitario aprovechando el encierre. (Fiel, C.A; 2005).

Los recuentos de huevos en materia fecal son también valiosos en trabajos experimentales y seguimientos de campo donde, con muestreos seriados o la comparación entre animales de historia clínica conocida, puede proporcionar información significativa sobre la magnitud de la carga de vermes o sobre los efectos de la respuesta inmunológica de los animales en la población parasitaria. Asimismo, el recuento de huevos constituye una ayuda invaluable en el diagnóstico de la helmintiasis siempre que se acepte que si bien la presencia de grandes cantidades de huevos en las heces confirma un diagnóstico. Los conteos escasos o aun la ausencia total de los mismos, no siempre indican que el animal no contenga parásitos.

Como grandes ventajas de esta técnica podríamos nombrar su practicidad y bajo costo, la rapidez en la obtención del resultado, son sensibles ante parasitosis mixtas, sugieren el nivel de contaminación y el pronóstico de infectividad de las pasturas si se realiza periódicamente, se complementa perfectamente con el resto de las técnicas parasitológicas, enriqueciendo la información aportada por las mismas. (Ferreyra, Fiel y Steffan, 2011).

Producción ovina en Uruguay

Los últimos datos publicados por el Sistema Nacional de Identificación Ganadera indican que el stock ovino se ubica en 5.851.177 cabezas, una baja del 4.6% respecto al 2022.

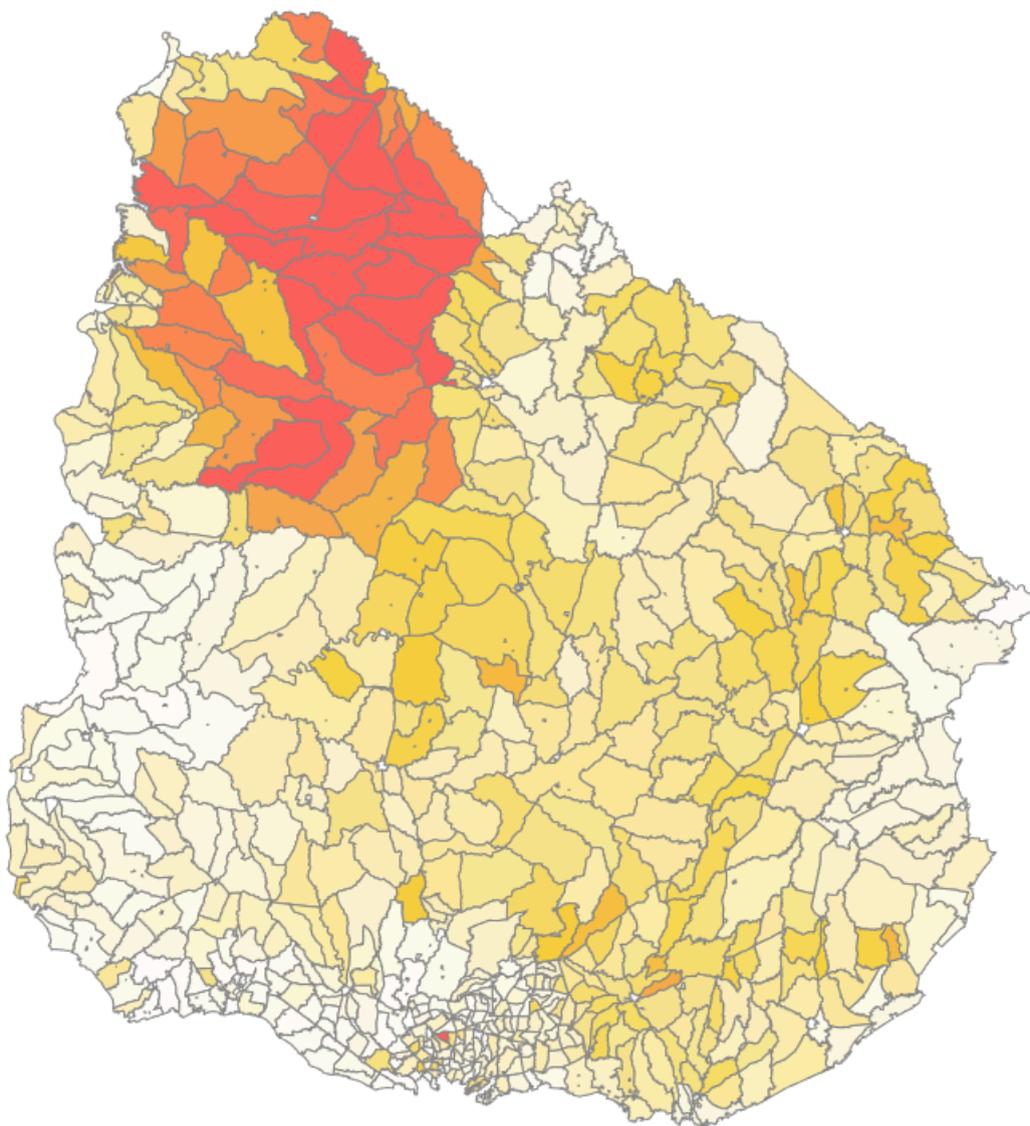


Figura 1. Mapa de distribución de dotación de ovinos en Uruguay (SNIG, 2023)

Si nos focalizamos en el stock de nuestro país observamos que el departamento con mayor cantidad de ovinos es Salto mientras que Montevideo es el que posee la menor cantidad de cabezas. Artigas se ubica en segundo lugar en cantidad de

ovinos y Paysandú en tercer lugar. Salto posee 1.243.406 cabezas registrando una baja de 2.6% respecto al año anterior mientras que Artigas que posee 653.626 cabezas registrando una baja de 0.8% en comparación con los datos del año 2022. (DICOSE, 2023).

Un análisis interesante de realizar cuando observamos la distribución de ovinos del país es que al norte del Río Negro se concentra el 59% del stock nacional mientras que en el sur la cantidad de ovinos representa el 41%. Si se observa el mapa de variación de ovinos, vemos 5 de los 6 departamentos del norte del Río Negro registran bajas en sus niveles mientras que los departamentos debajo del Río Negro muestran en su mayoría subas en sus stocks. (Bottaro, 2018).

Fisiología digestiva de los ovinos

La boca, la lengua, las glándulas salivales, el esófago, el estómago, que tiene cuatro compartimentos (rumen, retículo, omaso y abomaso), el páncreas, la vesícula biliar, el intestino delgado y el intestino grueso conforman la anatomía del sistema digestivo de un rumiante de principio a fin.

La fisiología digestiva del rumiante tiene características particulares. La degradación del alimento se realiza mayoritariamente por digestión fermentativa y no por acción de enzimas digestivas, y los procesos fermentativos los realizan diferentes tipos de microorganismos a los que el rumiante aloja en sus divertículos estomacales, hay una simbiosis entre las bacterias y el animal.

La digestión fermentativa depende del desarrollo adaptativo del estómago del rumiante. El estómago se divide en 4 cavidades: el retículo (red o redecilla), el rumen, el omaso (librillo) y el abomaso (cuajar). Solo este último es glandular y funcionalmente análogo al estómago de los no rumiantes, mientras que los anteriores están cubiertos por epitelio queratinizado y carecen de glándulas. (Mattioli y Relling, 2013).

El retículo se conecta con el omaso a través del orificio retículo-omasal, la función de este es mover el alimento hacia el rumen o hacia el omaso en la regurgitación del alimento después de la rumia. El rumen es el más grande de las 4 cavidades, está dividido en sacos o compartimentos que se separan por pilares musculares, sirve para almacenar alimento y también retiene partículas largas de forraje que estimulan la rumiación. El omaso conecta el retículo-rumen con el abomaso, una de sus funciones es el filtrado de la ingesta en capas dispuesta en forma estrecha y continua, así como también absorber agua, sodio, fósforo y ácidos grasos volátiles (AGV). En cuanto al abomaso, sus funciones son llevar a cabo la digestión proteica a través de la liberación de ácido clorhídrico (HCL) y pepsinógeno, así como también secretar ácidos y enzimas digestivas. (Sistema de producción animal II, 2011)

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Antiparasitarios

Generalidades de antiparasitarios:

Los antihelmínticos son el principal método de control de los nematodos gastrointestinales (NGI) en todo el mundo y nada hace pensar que no lo sigan siendo. Sin embargo, deben ser considerados como un recurso no renovable en la medida que la resistencia antihelmíntica sigue avanzando. (Fiel y Nari, 2013)

Debido a las dificultades asociadas con el desarrollo de nuevas moléculas de antihelmínticos, la optimización de los existentes debe ser prioridad en las investigaciones de campo. Se debe hacer foco sobre la farmacocinética para mejorar la exposición del parásito al fármaco en su sitio de ubicación para optimizar su acción y retardar el desarrollo de resistencia. Mejorar las formulaciones de los fármacos, el manejo de la alimentación (ayuno) han sido estudiados ampliamente como alternativas para favorecer la absorción y así lograr una mejor exposición sistémica de los Benzimidazoles (Sánchez et al., 1997).

El tiempo de exposición del parásito a concentraciones efectivas del fármaco activo determina la eficacia y/o la persistencia de actividad para la mayoría de los fármacos antihelmínticos utilizados en rumiantes. La falla de integración entre manejo animal y tratamiento, el incorrecto uso de drogas antihelmínticas debido al desconocimiento de sus propiedades farmacológicas y de los factores que afectan las mismas, han sido elementos relevantes en la falla del control parasitario en animales de producción. (Fiel y Nari, 2013)

Los antiparasitarios en general, los podemos dividir en dos grandes grupos, según en donde actúa el/los parásito/os. Ectoparasiticidas (ataca parásitos externos) y Endoparasiticidas (ataca parásitos internos). Hay una excepción con algunos fármacos que son los llamados Endectocidas, es decir, que atacan a parásitos internos y externos. Las familias de endoparasiticidas que tenemos son los Benzimidazoles, Salicilanilidas, piperazinas, tetrahidropirimidinas, organofosforados, lactonas macrocíclicas, imidazotiazoles, compuestos orgánicos sintéticos, compuestos orgánicos naturales, compuestos nitrofenólicos, sulfonamidas y fenoxi alcanos. Dentro de todos estos nombrados, entre ellos varía qué tipo de endoparásitos atacan, pueden ser nematodicidas, cestodicidas o también trematodicidas, incluso algunos son mixtos y atacan a más de un tipo de parásito. (Comunicación personal).

1. Benzimidazoles (BZD)

El uso de estos fármacos para el tratamiento de los helmintos empezó a utilizar en 1960 con el tiabendazol (TBZ). De esta molécula se sintetizaron nuevas, las cuales son albendazol, fenbendazol y sus derivados sulfóxidos, ricobendazol y oxfendazol. Los BZD más recientes tienen un amplio espectro de actividad (nematodos, cestodos y en algunos casos trematodos) y una baja toxicidad. Los diferentes BZD tienen un grupo en común de donde derivan y se pueden dividir en 4 grupos: BZD tiazoles, BZD metilcarbamatos, pro-BZD y BZD halogenados (Lanusse y Pichard, 1993). Dentro de los principales BZD metilcarbamatos se encuentran ABZ (albendazol), ABZSO (ricobendazol), FBZ (fenbendazol), OFZ (oxfebendazol), FLBZ (flubendazol), OBZ (oxibendazol) y MBZ (mebendazol).

Estos antihelmínticos tienen como mecanismo de acción la unión de estos con la proteína tubulina (Lacey, 1988), modificando su patrón de polimerización para formar microtúbulos. Los BZD se unen de forma reversible a la subunidad beta de la tubulina (Lacey, 1988), impidiendo de esta forma la incorporación del monómero al polímero de tubulina, desencadenando así la despolarización de los microtúbulos concluyendo con la pérdida de la homeostasis celular. Como conclusión de esto, los parásitos son eliminados del huésped.

También es importante resaltar que esta acción no es inmediata, por lo que el tiempo de contacto entre el BZD y la tubulina es fundamental para asegurar una buena acción antihelmíntica. Es importante nombrar que debido a que la multiplicación de blastómeros dentro de los huevos de los nematodos requiere la participación de los microtúbulos, estos son los únicos que tienen capacidad ovicida.

Los BZD metilcarbamatos generan una mayor disolución acuosa a bajos valores de pH, esto está dado porque valores de pH inferiores a 3 llevan a la ionización del fármaco, permitiendo así una mayor interacción del principio activo con las moléculas de agua, por lo que se puede afirmar que el estómago verdadero (abomaso) es ideal para la disolución de los BZD, debido a eso la mayoría de sus presentaciones farmacéuticas vienen en suspensiones de administración oral.

En los rumiantes se da el efecto reservorio, esto es la liberación gradual del fármaco desde el rumen hacia el abomaso, y esto queda aún más en manifiesto cuando se realiza un ayuno previo de los animales a dosificar retrasando el tránsito gastrointestinal, haciendo que la llegada del fármaco al abomaso sea aún más gradual, comparándolos con animales que no fueron sometidos a ayuno previo. Todo esto nos lleva a un aumento de las concentraciones plasmáticas del fármaco, aumentando así la eficacia del mismo (Sánchez, Alvarez y Lanusse, 1997).

Otra característica físico-química de importancia de los BZD metilcarbamatos, es su gran liposolubilidad. Las vías de eliminación de este BZD son de naturaleza acuosa (bilis, orina), para que el mismo sea eficientemente eliminado del organismo tiene que pasar por un proceso de biotransformación. La eficiencia de este proceso de biotransformación es la que nos va a determinar la detección de la droga madre (ABZ, FLBZ) en plasma como metabolitos sulfóxidos (activos) y sulfonas (inactivos).

Dicha biotransformación está dada por el sistema flavinmonooxigenasa (FMO) y el sistema citocromo P-450 (Cit. P-450) (Lanusse y Prichard, 1993).

Teniendo en cuenta que un pH abomasal bajo facilita la disolución de las partículas de BZD, el ayuno antes de su administración oral mejora la absorción del fármaco. El retraso en el paso del fármaco por el tubo digestivo observado en los animales en ayuno determinó una mayor disolución y una mayor absorción intestinal lo que se correlacionó con un aumento de las concentraciones del fármaco recuperadas del tracto digestivo y tejidos. El rumen libera el fármaco de forma gradual, facilitando así aún más el proceso de disolución. Estos manejos se pueden utilizar en condiciones de campo. (Lanusse, 2009)

La acción antihelmíntica, basada en la interrupción de las funciones celulares básicas que dependen de la integridad del sistema de microtúbulos, requiere su presencia sostenida en el sitio de ubicación del parásito. El tiempo en que las moléculas activas de BZD permanezcan en el torrente sanguíneo es relevante para su eficacia. (Lanusse, 2009)

2. Resistencia parasitaria

La resistencia de los parásitos a los antihelmínticos se podría definir como la situación de ineficiencia de una droga con propiedades antiparasitarias la cual, luego de realizado un ensayo de sensibilidad, se detecta en una población de parásitos, con un número significativos de individuos capaces de tolerar dosis letales para la mayoría de los individuos que originalmente sí lo eran dentro de la misma especie (FAO, 2004).

Para el diagnóstico de resistencia, por cualquiera de sus métodos, es fundamental la realización previa de una buena anamnesis para determinar la categoría de animales a usar, el manejo del pastoreo que se realiza, el plan sanitario y sobre todo saber el historial de desparasitaciones, abarcando este tratamientos, intervalos entre los mismos, fármacos utilizados, dosis, etc.

El test de reducción de conteo de huevos en materia fecal es el método más utilizado para el diagnóstico de resistencia a los antihelmínticos. Este método funciona comparando valores de recuento de huevos de nematodos gastrointestinales por gramo en materia fecal (HPG) antes y después de tratar a los animales. Es importante destacar que el mismo es de baja sensibilidad dado que sólo detectará resistencia cuando la frecuencia de genes en una población supere el 25%. Para complementar este test se requiere del coprocultivo de las muestras para determinar la participación de cada género parasitario. Para realizar este método se recomienda que sean animales jóvenes de no más de 1 año, con recuentos de HPG no menores a 200 y con grupos de entre 15 a 20 animales.

La fórmula para la interpretación de los resultados será fundamental para lograr llegar a la conclusión de si estamos frente a un caso de resistencia o no. La fórmula clásica para determinar la sensibilidad a la droga se realiza aplicando el Test de reducción del conteo de huevos de nematodos gastrointestinales (**TRCH%**).

$$\text{TRCH (\%)} = 1 - T2/T1 \text{ (Coles et al., 1992)}$$

Siendo T1 y T2 los promedios de HPG a los X días de iniciado el tratamiento. La interpretación de los resultados una vez aplicada la fórmula tendría un punto de corte en ovinos de un intervalo de confianza del 95%, esto significa que una droga que resultó en una reducción de conteo de huevos menor al límite inferior del 95% (<95%) habría una demostrada resistencia, y si el resultado estaría igual o por arriba del 95% ($95\% \geq$) podríamos afirmar que la población es sensible.

Menbutona

La Menbutona, químicamente un derivado del ácido propiónico, actúa como colerético (estimulan la producción de bilis por el hígado) y colagogo (estimula el flujo de bilis hacia el duodeno) y estimulante específico de la digestión sobre las glándulas del tracto digestivo, aumentando la secreción biliar, pancreática y también la secreción de pepsina. (Ministerio de Sanidad y Consumo. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 1996).

Es un normalizador del funcionamiento gástrico, duodenal y biliar, indicado en aquellas situaciones en que se requiere una estimulación de las secreciones digestivas, tales como indigestiones, toxemias (incluida la de la gestación), intoxicaciones, insuficiencias hepática y pancreática. (Prospecto CALIER Indigest).

Es un principio activo derivado del ácido propiónico, con acción sobre el aparato digestivo. Más concretamente, sobre el hígado, páncreas y estómago. En el hígado tiene un efecto colerético real, con aumento de la secreción biliar, tanto en volumen como en sustancias contenidas (pigmentos, materia seca y sales). En el páncreas, aumenta la secreción de jugo pancreático y, concretamente, incrementando el porcentaje de tripsina en el mismo. En el estómago, la cantidad de jugo gástrico y, en especial de pepsina, aumenta ligeramente tras la administración de menbutona. De forma secundaria, se observa un ligero aumento en el contenido de mucina en la saliva. Sin embargo, la salivación total prácticamente no aumenta. Este conjunto de acciones origina que los alimentos sean digeridos correctamente y absorbidos a nivel intestinal en aquellas situaciones en que la función secretora del aparato digestivo se ve comprometida. (Agencia española de medicamentos y productos sanitarios, 1998).

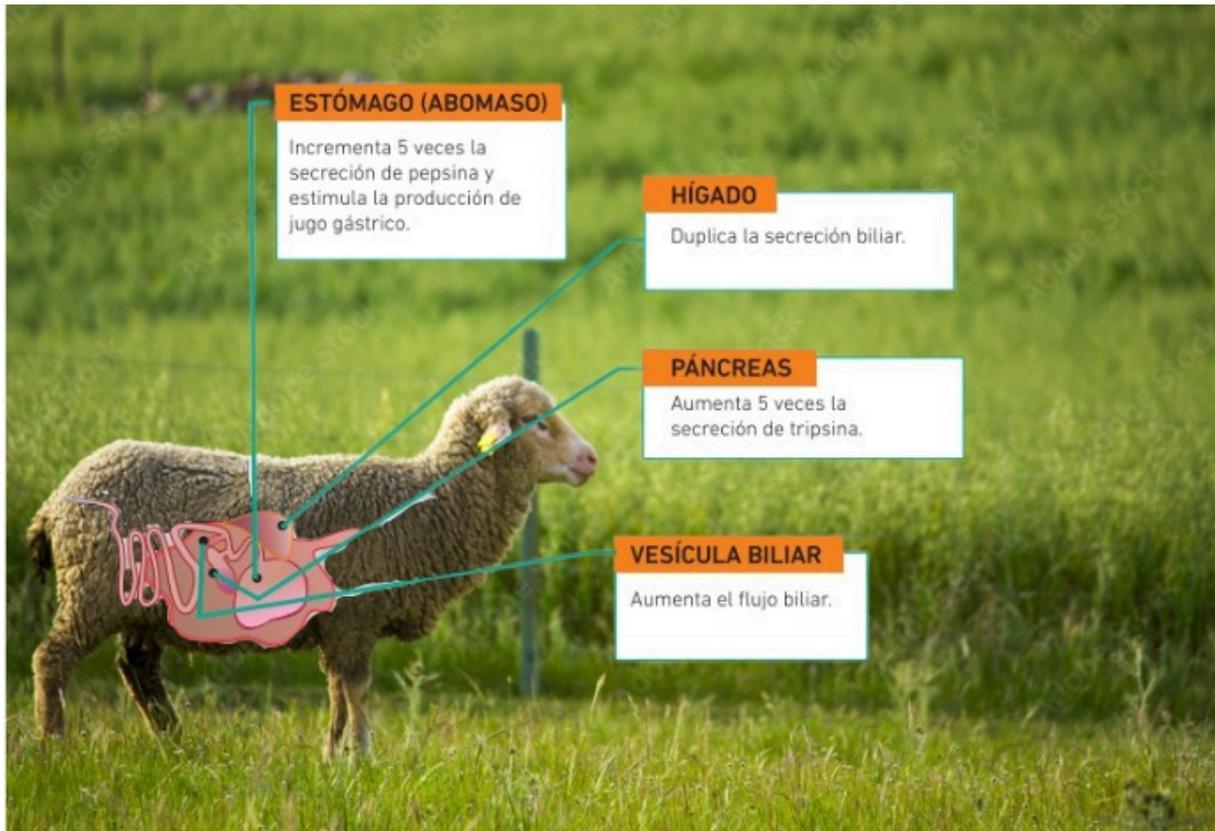


Figura 2: Funciones de la Menbutona en órganos que actúa. (Foto adaptada de Menbutiox <https://over.com.ar/wp-content/uploads/2014/12/menbutiox-folleto.pdf>)

Un estudio realizado por veterinarios españoles se basó en la administración de menbutona en conjunto con albendazol podría llegar a aumentar la biodisponibilidad del fármaco, aumentando así su efecto. Los mismos concluyeron que los metabolitos de albendazol después de administrados vía oral (5 mg/kg) con el agente colerético menbutona (intramuscular, 10 mg/kg) en ovejas, aumentó la cantidad en sangre de sulfóxido de albendazol (ABZSO) (metabolito activo), aumentando significativamente la concentración plasmática máxima ($C_{\text{máximo}}$) y las área bajo la curva ($AUC_{\text{último}}$), lo que puede contribuir a una mayor actividad antihelmíntica en esta especie de rumiantes. (Diez et al., 2022)

- **HIPÓTESIS**

La aplicación de benzimidazoles asociada a un fármaco modulador de la actividad digestiva podría incrementar los niveles de exposición a los benzimidazoles y resultar en una mayor eficacia parasitaria para el control de nematodos gastrointestinales en ovinos.

- **OBJETIVO**

Objetivo general:

Evaluar el efecto de la modulación farmacológica de la actividad digestiva mediante la aplicación de Menbutona y/o el ayuno, sobre el efecto antihelmíntico de la aplicación de Benzimidazoles en ovinos parasitados naturalmente con nematodos gastrointestinales.

Objetivos específicos:

1. Caracterizar el efecto antihelmíntico de la administración única o asociada de Flubendazole a Menbutona en la eficacia clínica parasitaria frente a nematodos gastrointestinales en ovinos.
2. Estudiar el beneficio de la aplicación de ayuno previo en la actividad parasitaria del Flubendazol o Flubendazol asociado a Menbutona en el control parasitario en ovinos.
3. Comparar el efecto de la administración oral de Albendazole vs. Flubendazole en el control parasitario de nematodos gastrointestinales en ovinos.

- MATERIALES Y MÉTODOS

Lugar: El estudio experimental se realizó en agosto de 2022 en un establecimiento comercial de características agropecuarias de producción extensiva, propiedad del Ing. Agr. Martín Tafernaberry ubicado en Piedra Sola, en el departamento de Tacuarembó (Figura 3). El establecimiento tiene una extensión de 1833 ha entre lo propio y arrendado. Se realiza ciclo completo tanto en vacunos como en lanares. El porcentaje de área mejorada del establecimiento actualmente es de un 9%. Se realizan verdeos anuales de raigrás y praderas perennes de raigrás, trébol blanco y lotus. Los cuales se utilizan para la invernada de novillos y vacas de descarte así como también para la cabaña para la preparación de borregos para la venta y toros que se utilizan en el establecimiento.



Figura 3: Entrada del establecimiento Belvedere, Tacuarembó, Uruguay.

Animales: Se seleccionaron 180 corderos de 6 a 8 meses de edad de la raza Merino Australiano (Figura 4), los cuales no habían recibido tratamiento en los 60 días previos al comienzo del experimento. Estos se encontraban pastoreando en condiciones naturales sobre campo natural. Aquellos animales que posteriormente al primer muestreo presentaron un recuento de HPG menor a 100 fueron descartados del experimento ya que no nos eran de utilidad para el objetivo a estudiar. Es importante aclarar que no se tenían datos de uso de BZD en el predio.



Figura 4: Corderos de 6 a 8 meses de edad de la raza Merino Australiano utilizados en el ensayo.

Antes de comenzar nuestro experimento se realizó el armado de los grupos, teniendo en cuenta la edad y el peso de los mismos. En cuanto a la edad, lo que se hizo fue seleccionar a aquellos que tenían entre 6 y 8 meses de acuerdo con su dentición y el peso medido con balanza, debían pesar más de 24 kg.



Figura 5: Balanza (kg peso vivo) utilizada en experimento.

Grupos Experimentales: Se conformaron 6 grupos de animales (inicialmente n=30) a los cuales se les administró el siguiente protocolo: Grupo control (los animales no recibieron tratamiento antihelmíntico), Grupo FLBZ (los animales fueron tratados con una formulación de FLBZ¹ (10%) por vía oral, a la dosis de 10mg/kg). Grupo FLBZ + ayuno (los animales fueron tratados de forma similar + 12 horas de ayuno). Grupo FLBZ + MEN (los animales fueron tratados de forma similar + la administración de MEN² 10 mg/kg). Grupo FLBZ + MEN + ayuno (los animales fueron tratados de forma similar al anterior grupo + un ayuno de 12 horas). Grupo ABZ (los animales fueron tratados con una formulación de ABZ³ (3.8%) por vía oral, a la dosis de 5mg/kg. La asignación de los animales a los grupos y del tratamiento a cada grupo se realizó mediante un diseño completamente aleatorio.

¹FLBZ: Flubemzim, suspensión oral, 10 mg/kgpv.

²ABZ: Albetil 3.8. Suspensión oral, 5 mg/kg.

³MEN: Indigest inyectable, 10 mg/kg intramuscular.

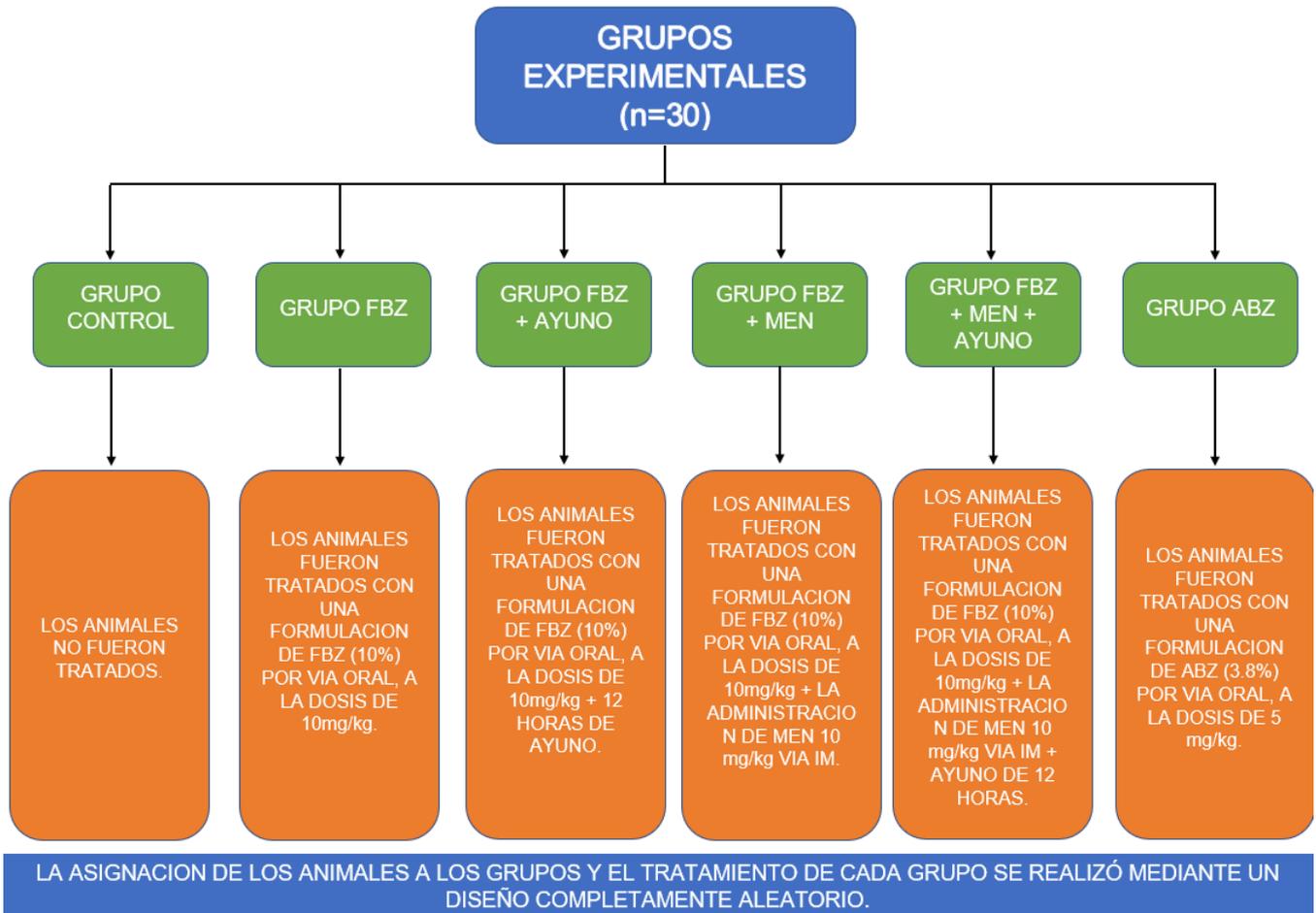


Figura 6. Conformación de grupos experimentales y asignación de tratamientos.



Figura 7: Ejemplo de dosificación oral de un cordero en el experimento.

Evaluación de la eficacia antihelmíntica: La eficacia antihelmíntica parasitológica de los tratamientos, fue determinada utilizando el método de reducción de huevos de nematodos gastrointestinales por gramo de materia fecal (Coles et al., 1992). El mismo, implica la obtención de muestras de materia fecal en forma individual, previa al tratamiento y posterior al mismo (día 10). Adicionalmente, 10 g de materia fecal (obtenido de un “pool” de materia fecal de cada grupo) será cultivado para la obtención e identificación de las larvas 3 presentes en cada grupo, permitiendo conocer indirectamente los géneros parasitarios predominantes. La identificación de las larvas se realizará por observación directa al microscopio óptico de 100 larvas obtenidas de cada cultivo.



Figura 8: Toma de muestras de materia fecal de los corderos y mesa de trabajo al día 0.

Análisis de datos: El estudio de la reducción de HPG (RRH%) posterior al tratamiento se analizaron mediante modelos jerárquicos bayesianos (intervalos de confianza Bootstrap [bootCI95%] en base a 1000 simulaciones) utilizando el paquete eggCounts (Wang, Torgerson, Kaplan, George y Furrer, 2018). El porcentaje de reducción siguió las directrices de la World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology WAAVP (Coles et al., 1992, 2006). Las comparaciones entre grupos fueron estudiadas mediante Kruskal-Wallis test y posteriores post-test. Todos los datos fueron analizados utilizando el programa R (R Core Team, 2023).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Aquellos animales que posteriormente al primer muestreo (día 0) presentaron un recuento de HPG menor a 100 fueron desconsiderados del estudio, por lo que únicamente se incluyeron animales que presentaron recuentos de HPG > 200. El criterio se basó en las directrices para la inclusión de animales en los estudios de eficacia clínica de la World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology WAAVP (Coles et al., 2006).

En la Figura 9 y 10 se presentan los resultados individuales y la distribución de los recuentos de HPG para cada uno de los tratamientos estudiados al inicio del estudio y a los 10 días de administrado el tratamiento.

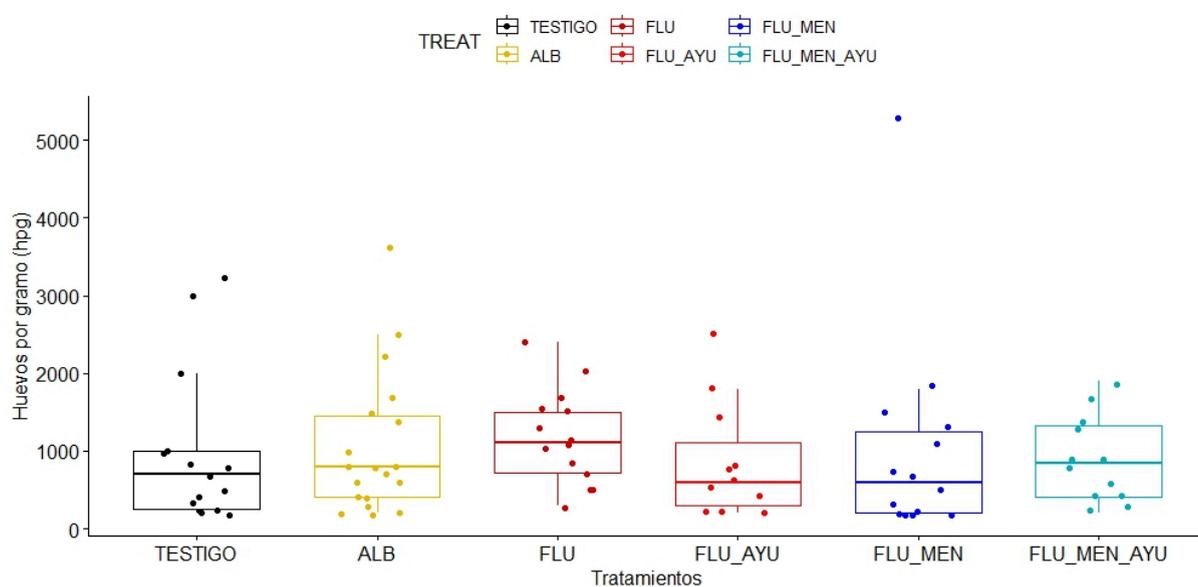


Figura 9: Recuento individual del número de huevos de nematodos gastrointestinales presentes en materia fecal de ovinos previo a iniciar el tratamiento en los distintos grupos experimentales (día 0). ALB = Albendazol (5 mg/kg, oral); FLU = Flubendazol (10 mg/kgpv, oral), MEN = Menbutona (10 mg/kg, intramuscular), AYU = Ayuno.

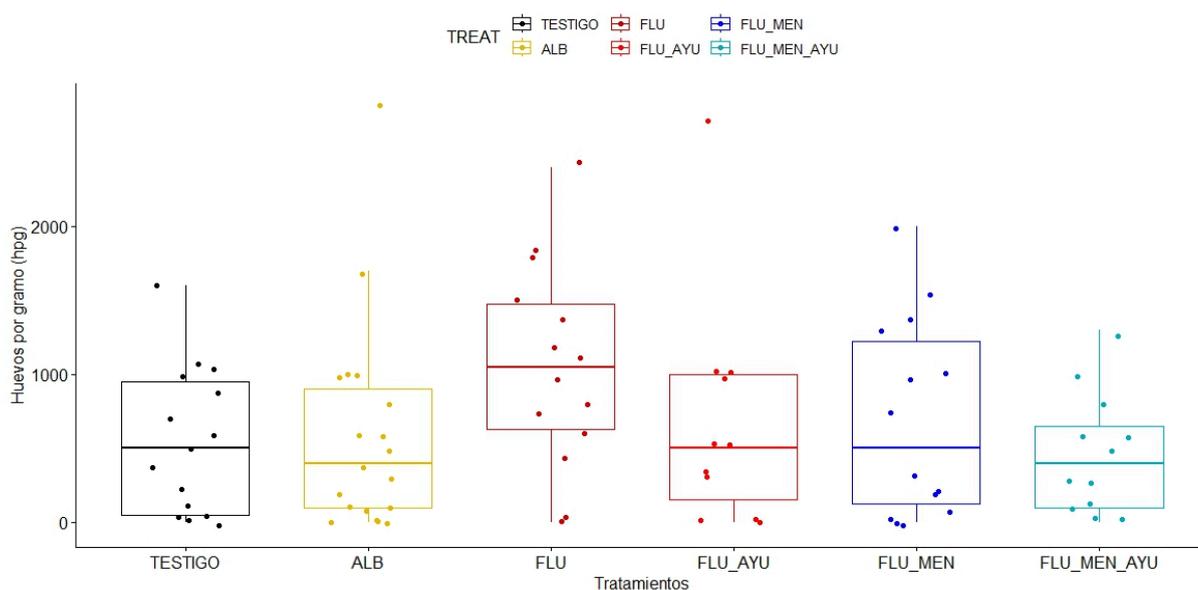


Figura 10: Recuento individual del número de huevos de nematodos gastrointestinales presentes en materia fecal de ovinos al día 10 posterior a la aplicación del tratamiento en los distintos grupos experimentales (día 10). ALB = Albendazol (5 mg/kg, oral); FLU = Flubendazol (10 mg/kgpv, oral), MEN = Menbutona (10 mg/kg, intramuscular), AYU = Ayuno.

Los cálculos de eficacia entre el día 0 y 10 dentro de cada grupo son presentados a continuación para cada una de las variables estudiadas. Primeramente se indica la eficacia de albendazol y de flubendazol administrados como única alternativa. Posteriormente, se presenta el uso de la asociación de Flubendazol + Menbutona y la aplicación del ayuno pre-administración (SI vs. NO). Por último se presenta respuesta al tipo de principio activo dentro de la familia de los benzimidazoles (Albendazol vs. Flubendazol).

Eficacia del Albendazol y Flubendazol

Los cálculos de eficacia para cada principio activo con respecto al inicio del estudio (Día 0 vs. Día 10) reportaron una reducción del 43% (20 : 66 bootCI95%, n=1999) y de 10% (-19 : 39 bootCI95%, n=1999) para Albendazol y Flubendazol respectivamente. Ambos principios activos no fueron significativamente diferentes ($p > 0.05$) al grupo control a los 10 días posteriores a la administración de los activos.

Entre los días 0 y 10 se observó mínima variación en los recuentos de HPG para ambos grupos (Figura 9 y 10).

El flubendazol administrado a dosis de 10 mg/kg pv suspensión oral, no mostró una reducción de conteo de huevos que pueda ser eficaz para el control de las parasitosis. La reducción no fue significativa con respecto al grupo control. Dicho resultado estaría indicando una ineficacia farmacotécnica o una marcada resistencia de los parásitos gastrointestinales al activo.

Por otro lado, el albendazole administrado a dosis de 5 mg/kg en suspensión oral, obtuvo una reducción significativa del 43% pero insuficiente en términos de eficacia clínica, ya que para decir que es eficaz debería de ser mayor o igual a 95% (Coles et al., 2006). El resultado confirma un escenario de ineficacia a ambos benzimidazoles, lo que sustenta la presencia de una potencial resistencia de la población parasitaria.

Los resultados encontrados se alinean con estudios previos en Uruguay, que se comentarán a continuación, que ya demostraban resistencia de los parásitos hacia los BZD. Es importante aclarar que en el establecimiento en cuestión no hay estudios previos de resistencia a ningún principio activo.

El primer caso de resistencia antihelmíntica a los antiparasitarios (BZD) redunda a los años 90, en un trabajo realizado por Nari, Lorenzelli, Macchi y Rizzo (1990) el cual fue llevado a cabo en enero-marzo de 1990. El trabajo consistió en probar dos BZDs (Oxfendazol, Albendazol) y un imidazotiazol (Levamisol). De una majada de 1148 corderos merino australiano ubicada en Salto, se tomaron 80 animales, formando 4 grupos de 20 (n=20), tratándose a las dosis recomendadas en Uruguay en ese momento, Oxfendazol 2.5mg/kg, Albendazol 3.8mg/kg y Levamisol 5.0mg/kg y un grupo control sin tratamiento. Se observó como resultado en el porcentaje de reducción de conteo de huevos (%R.C.H), una reducción de 0% para Oxfendazole, 59.9% para Albendazole y 99.2% para levamisol. (Nari et al., 1990).

El primer estudio realizado para conocer la magnitud de este fenómeno de resistencia se publicó en 1996. El mismo reveló que en los establecimientos productores de ovinos, la resistencia a las drogas de los grupos benzimidazoles (BZD), levamisoles (LEV) e ivermectinas (IVM) estaba presente en un 80%, 71% y 1,2% respectivamente. En ese momento, las principales especies de nematodos resistentes fueron *Haemonchus contortus* y *Trichostrongylus colubriformis*. (Banchemo et al., 2016).

Con el objetivo de actualizar la información sobre la situación de la resistencia a las drogas antihelmínticas disponibles para el control de parásitos de ovinos en el país, se llevó a cabo un estudio retrospectivo de análisis realizados en el Laboratorio de Sanidad Animal de INIA Tacuarembó, durante el período 2011 – 2015. Las drogas evaluadas fueron: Benzimidazol (BZD); Levamisol (LVM); Moxidectina (MOX); Naftalofos (NPT); Triclorfón (TRICL); Closantel (CLT) y Monepantel (MON). Los resultados de este trabajo mostraron que la resistencia antihelmíntica está presente en todos los establecimientos estudiados y para casi todas las drogas. Las drogas pertenecientes al grupo BZ ya no son efectivas en ninguno de los establecimientos estudiados. Los resultados de los coprocultivos revelaron que los principales géneros resistentes son *Haemonchus* spp y *Trichostrongylus* spp; pero también en menor proporción *Cooperia* spp y *Oesophagostomum* sp. (Banchemo et al., 2016).

Para obtener una verdadera evaluación de la prevalencia de la resistencia antihelmíntica de los parásitos gastrointestinales de los ovinos frente a los grupos químicos más utilizados en la región - Benzimidazole, Levamisole y Avermectina -, se elaboró con el apoyo de la FAO, un Proyecto de Cooperación Técnica (PCT). El relevamiento abarcó la región templada de Argentina, el Estado de Rio Grande Do Sul de Brasil, parte del territorio de Paraguay y todo el Uruguay, totalizando 536 establecimientos agropecuarios. Cabe destacar que este proyecto es el de mayor

magnitud a nivel mundial realizado hasta la fecha, sobre el tema de resistencia antihelmíntica. En Uruguay se relevaron 252 establecimientos, procesando un total de aproximadamente 11.000 muestras de corderos diente de leche en el periodo comprendido entre marzo y septiembre de 1994. El relevamiento para Uruguay abarcó todo el país, tomando como universo a todos aquellos establecimientos que al 30 de junio de 1990 tuvieran, según el Censo Agropecuario más de 600 ovinos adultos, lo que determinaba que representaban el 80% de la población ovina.

El estudio estuvo basado en el Test de Reducción de Contajes de Huevos Fecales - Lombritest - el cual consta de la técnica de conteo de huevos (huevos por gramo de materia fecal = HPG) y la de cultivo de larvas. Para ello a nivel de campo, se formaron cuatro grupos de 15 animales cada uno - testigo, benzimidazole, levamisole y avermectina -, que no hubiesen sido dosificados con una antelación de 4 semanas con antihelmínticos de amplio espectro (según las directrices de la World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology WAAVP) y 10 semanas para closantel. Del total de los establecimientos muestreados en Uruguay, se observó que respecto a Bencimidazol y/o Levamisol, el 35,7% tienen resistencia, 35,5% son susceptibles y 29% aun pueden ser <<manejables>> utilizando la combinación de ambos grupos químicos (bencimidazol más levamisol, cuando los porcentajes de eficacia de cada grupo es significativamente alta) (Bonino, 1996)

El Albendazol (ABZ) es un BZD metilcarbamato que se utiliza en la actualidad, siendo efectivo contra nematodos pulmonares y GI, tenias y trematodos hepáticos. Como alternativa terapéutica, surge el Flubendazol (FLBZ) p-fluorado análogo del Mebendazol, al que la halogenación le proporciona una mayor potencia relativa frente al ABZ, que como diferencia presenta una molécula de azufre en el carbono 5 (Figura 11).

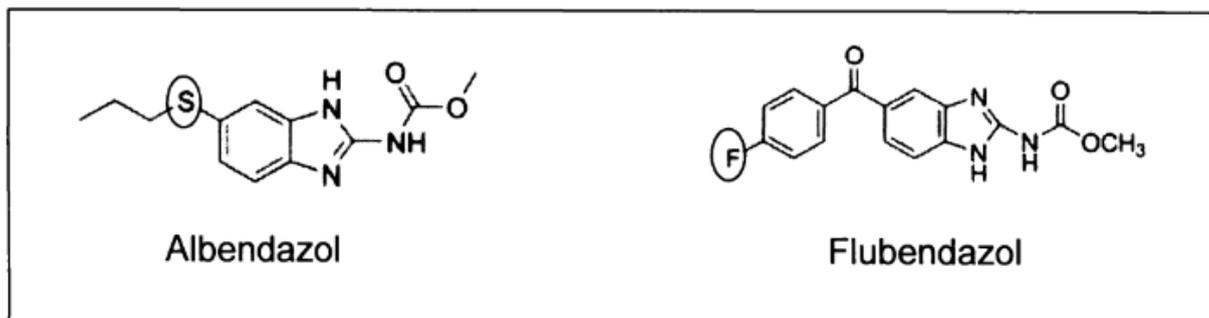


Figura 11: Fórmula estructural del Albendazol y Flubendazol (tomada de Holzmann y Quevedo, 2012).

Estudio de la asociación Flubendazol-Menbutona

Los cálculos de eficacia para el grupo Flubendazol-Menbutona con respecto al inicio del estudio (Día 0 vs. Día 10) reportó una reducción del 32% (-14 : 54 bootCI95%, n=1999).

Los cálculos de eficacia para la asociación de Menbutona con respecto a la administración única de Flubendazol al día 10 no fueron estadísticamente

significativos ($P > 0.05$). Siendo los valores medios obtenidos al día 10 postratamiento para cada grupo de 1050 HPG (Flubendazol) y 693 HPG (Flubendazol + Menbutona). La distribución de los valores individuales puede apreciarse en la Figura 10.

Teniendo en cuenta la forma que actúa la menbutona, y con el antecedente anteriormente nombrado (Diez, 2022), se esperaba una mayor acción sinérgica para el flubendazol asociado a la menbutona, considerando que podría contribuir a aumentar la biodisponibilidad del flubendazol en el organismo, logrando que actúe por un tiempo prolongado en el sitio de acción, mejorando así su eficacia.

Evaluación de la implementación del ayuno

Los cálculos de eficacia para la implementación del ayuno no presentan diferencias significativas ($P > 0.05$) entre los grupos Flubendazol y Flubendazol-Menbutona y sus correspondientes grupos con ayuno. La eficacia respecto al inicio del estudio (Día 0 vs. Día 10) reportó una reducción del 22% (-21 : 59 bootCI95%, $n=1999$) para el grupo Flubendazol y del 48% (27 : 67 bootCI95%, $n=1999$) para el grupo Flubendazol + Menbutona + Ayuno. El único grupo que mostró diferencias significativas con respecto a sus valores iniciales fue el grupo Flubendazol + Menbutona + Ayuno. Sin embargo, al día 10 ningún grupo fue estadísticamente significativo diferente al grupo Control ($P > 0.05$).

En los animales que recibieron ayuno previo, la tasa de pasaje del alimento se va a ver disminuida a través del tracto gastrointestinal, por lo tanto aumenta el tiempo para la solubilización y absorción de los antihelmínticos (BZD), así como también las concentraciones plasmáticas de la droga (Krízová-Forstová et al., 2011).

Si tomamos en cuenta el modo de acción de la menbutona, estimulador de las secreciones digestivas, sumando un ayuno previo a la administración de la misma, debería aumentarnos la eficacia. Anteriormente Diez et al., 2022, lograron demostrar que al utilizar menbutona asociado a un BZD las concentraciones del mismo en sangre se mantenían alta por un periodo de tiempo prolongado, sabiendo esto se esperaba una reducción mayor a la de los otros grupos lo cual fue el resultado pero con diferencias insignificantes estadísticamente.

Alternativa de antiparasitario dentro de la familia de los benzimidazoles

Dentro de los benzimidazoles, Albendazol fue el que demostró tener una eficacia mayor con respecto a los valores iniciales comparativamente a lo encontrado para Flubendazol. No obstante, no se visualizaron diferencias significativas al día 10 entre ambos grupos ($P > 0.05$).

Tanto el albendazol como flubendazol son del grupo de los metilcarbamatos, dentro de los BZD, por lo que sus moléculas son bastante similares. Si tomamos como referencia que en el predio no se habían utilizado los BZD para el control de las parasitosis, podemos afirmar que al ABZ actuó de mejor manera, teniendo un mayor porcentaje de reducción de conteo de huevos, lo que aun así no es suficiente para

decir que sea eficaz. Como mencionamos anteriormente, los BZD más recientes como el FLBZ tienen un amplio espectro de actividad (nematodos, cestodos y en algunos casos trematodos) y una baja toxicidad, lo cual pudo haber aumentado su uso por encima del ABZ, presionando así de mayor manera la resistencia sobre la misma.

En suma, de todas las comparaciones estudiadas en esta tesis se ha podido constatar que los benzimidazoles y las alternativas instrumentadas para aumentar su biodisponibilidad fueron ineficaces para controlar los parásitos gastrointestinales presentes en los animales incluidos en el ensayo.

CONCLUSIONES

El uso de menbutona y el ayuno, colaboraron en la acción del flubendazol, pero aun así, no se logró llegar a niveles de eficacia aceptable, al menos en las dosis recomendadas.

Tanto el uso de FLBZ o ABZ solos, no demostraron una eficacia clínica adecuada en el control de la parasitosis por nematodos gastrointestinales. Aunque, se encontró que el ABZ tiene una ligera reducción favorable con respecto al FLBZ.

Asociando el FLBZ con Menbutona incrementó ligeramente la eficacia en la reducción de contajes de huevos pero ineficaz desde el punto de vista del control parasitario.

El ayuno previo a la administración de dichos fármacos, no permitió incrementar la acción de los benzimidazoles para alcanzar un nivel de eficacia aceptable.

Si bien en este experimento no se logró una reducción sensible con estos fármacos, la menbutona y el ayuno podrían ser de ayuda en drogas que tengan una mayor eficacia por sí solas.

Por lo tanto, se puede afirmar que en el predio los parásitos encontrados al momento del ensayo presentan resistencia a los BZD.

En suma, la utilización de la modulación farmacológica de la actividad digestiva mediante la aplicación de Menbutona y/o el ayuno, fue ineficaz sobre el efecto antihelmíntico de la aplicación de Benzimidazoles en ovinos parasitados naturalmente con nematodos gastrointestinales.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- **Bancho. G, Mederos. A (2013)** *Parasitosis gastrointestinales de ovinos y bovinos: situación actual y avances de la investigación*, (Revista INIA N 34), 10-15.

- 2- **Banchero, G, Mederos, A, Carracelas, B, Lara, S, Pimentel, S (2016)** Situación actual de la resistencia a las drogas antihelmínticas en ovinos en Uruguay, (Revista INIA N 44), 10-12.

- 3- **Bonino Morlán, J.** (s.f.). Resistencia antihelmíntica de parásitos gastrointestinales en ovinos. En Secretariado Uruguayo de la Lana, *Resistencia antihelmíntica en ovinos* (pp. 6-11). Montevideo: Sul.

- 4- **Bottaro, M.P. (2018).** Encuesta nacional ganadera, datos preliminares y datos stock ovino (SNIG). Revista Ovinos SUL, 46(178), 14-16. Recuperado de https://www.sul.org.uy/descargas/des/Encuesta_ganadera_Primer_a_entrega_PBottaro.p

- 5- **Calier. (s.f.).** *Indigest inyectable* (Dossier técnico). Montevideo: Laboratorio Calier.

- 6- **Coles, G. Bauer, C. Borgsteede, F. Geerts, S. Klei, T. Taylor, M y Waller, P. (1992).** Word Association for the Advancement of Veterinary Parasitology (W. A. A. V. P) methods for the detection of anthelmintic resistance in nematodos of veterinary importance. Vet. Parasitol. 44: 35-44.

- 7- **Diez, R.; Diez, M.J.; Garcia, J.J.; Rodríguez, J.M.; Lopez, C.; Fernandez, N.; Sierra, M.; Sahagun, A.M.** Improvement of Albendazole Bioavailability with Menbutone Administration in Sheep. Animals 2022, 12, 463.

- 8- **FAO. 2004.** Guidelines resistance managment and integrated parasite control in ruminants. Animal Production and Health Division, Agriculture Department, Food and Agriculture Organization of the United Nations, Rome, 2004.

- 9- **Fiel, C, Nari, A (2013).** *Enfermedades parasitarias de importancia clínica y productiva en rumiantes: fundamentos epidemiológicos para su prevención y control.* Buenos Aires: Hemisferio Sur.

- 10- **Fiel, C.A. (2005).** *Manual técnico: Antiparasitarios internos y endectocidas de bovinos y ovinos.* Recuperado de https://www.produccionanimal.com.ar/sanidad_intoxicaciones_metabolicos/parasitarias/parasitarias_bovino_65-manual_tecnico.pdf

- 11- **Fiel, C.A; Steffan, P.E; Ferreyra, D.A. (2011)** *Diagnóstico de las parasitosis más frecuentes de los rumiantes. Técnicas de laboratorio e interpretación de resultados.* Buenos Aires: Facultad de Ciencias Veterinarias, UNICEN.

- 12- **Krizová-Forstová, V, Lamka, J, Cvilink, J, Hanusová, V, Skálová, L (2011).** Factors affecting pharmacokinetics of benzimidazole anthelmintics in food-producing animals: The consequences and potential risks. Res. Vet. Sci. 91 (3): 333-341.

- 13- **Lacey, E. (1998).** The role of the cytoskeletal protein tubulin in the mode of action and mechanism of drug resistans to benzimidazole. Int. J. Parasitol. 18: 885-936.

- 14- **Lanusse, C.E. (2009)**. Contribución fármaco-parasitológica integrada a la comprensión del fenómeno de resistencia antihelmíntica. *Anales de la Academia de Agronomía y Veterinaria*, 63, 354-383.
- 15- **MGAP, DICOSE (2023)** (División Contralor Semovientes). Disponible, en: <https://www.gub.uy/ministerio-ganaderia-agricultura-pesca/datos-y-estadisticas/datos/datos-preliminares-basados-declaracion-jurada-existencias-dicose-snig>. Fecha de consulta: 12 septiembre del 2023.
- 16- **Nari, A., Herrmann, F. P., Lorenzelli, E., Rizzo, E., & Machi, M. I. (1990)**. Resistencia de *Trichostrongylus colubriformes* a oxfendazole: Primera comunicación en Uruguay. *Veterinaria (Montevideo)*, 26(107), 5–9. Recuperado a partir de <https://www.revistasmvu.com.uy/index.php/smvu/article/view/681>
- 17- **Relling, A. E, Mattioli G. A. (2002-2003)**. Fisiología Digestiva y Metabólica de los Rumiantes (2 ed) Buenos Aires: EDULP
- 18- **Sánchez, S.; Alvarez, L. & Lanusse, C. 1997**. Fasting induced changes on the pharmacokinetic behaviour of albendazole and its metabolites in cattle. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 20, 38-47Lanusse, C. Prichard, R. (1993). Clinical pharmacokinetics and metabolism of benzimidazole anthelmintics in ruminants. *Drug Metabolism Reviews* 25: 235-279.
- 19- **Sanchez, S. Alvarez, L. Lanusse, C. (1997)**. Fasting induced changes on the pharmacokinetic behaviour of albendazole and its metabolites in cattle. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 20: 38-47.
- 20- **Sistema de producción animal II. (2011)**. Caldas: Europeaid, Universidad en el Campo, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, Universidad de Caldas, Universita degli Studi Guiglelmo Marconi, Universidad Autonoma de Nicaragua, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. Recuperado de https://www.uaeh.edu.mx/investigacion/productos/4783/sistemas_produccion_animal_ii.pdf

Anexos:

En la Tabla 1 se resume todos los valores de HPG promedio al día 0 y 10 para cada uno de los grupos estudiados.

Tabla 1: Resumen de todos los valores de HPG promedio al día 0 y 10 de cada grupo tratado y %R.C.H.

TRATAMIENTO	N	HPG PROM DÍA 0	HPG PROM DÍA 10	% R.C.H
ABZ	19	1047	589	43%
FLBZ	14	1171	1050	10%
FLBZ + AYUNO	11	855	664	22%
FLBZ + MEN	14	1014	693	32%
FLBZ + MEN + AYUNO	12	900	467	48%
CONTROL	15	967	540	44%

R.C.H= Reducción de conteo de huevos.

HPG PROM= Huevos por gramo promedio.

En la tabla 2 se observa las caravanas, pesos y HPG al día 0 y 10 para el testigo.

Tabla 2: Animales Testigo con sus números de caravana, pesos y HPG al día 0 y 10

TESTIGO				
CARAVANA	PESO Kgs	DOSIS (cc)	HPG DÍA 0	HPG DÍA 10
151	29		2000	700
152	30		200	0
153	32		0	200
154	30		800	0
155	29		3200	1000
156	29		0	0
157	31		800	900
158	33		1000	400
159	28		400	100
160	29		500	600
161	31		0	0
162	29		10100	9200
163	28		200	0
164	30		0	0
165	33		0	0
166	30		3000	1000
167	29		0	300
168	28		0	500
169	30		200	0
170	31		300	200
171	28		700	1100
172	30		0	0
173	30		0	100
174	30		0	100
175	30		0	0
176	30		0	0
177	64		0	0
178	30		200	500
179	32		100	1600
180	29		1000	1600

En la tabla 3 las pesos, dosis

se observa caravanas, y HPG al día

0 y 10 para el grupo FLUBENDAZOL 10 % (10 mg/kg).

Tabla 3: Animales con FLBZ con sus números de caravana, pesos y HPG al día 0 y 10.

FLUBENDAZOL 10 % (10 mg/kg)					
CARAVANA	PESO Kgs	DOSIS (cc)	HPG DÍA 0	HPG DÍA 10	
61	30	3	700	1100	
62	31	3,1	100	100	
63	30	3	1300	1800	
64	33	3,3	2400	1500	
65	29	2,9	1000	700	
66	27	2,7	0	100	
67	28	2,8	100	0	
68	34	3,4	500	600	
69	32	3,2	2000	2400	
70	33	3,3	0	0	
71	33	3,3	100	400	
72	31	3,1	100	0	
73	31	3,1	100	200	
74	33	3,3	1100	400	
75	31	3,1	1500	0	
76	24	2,4	500	800	
77	33	3,3	1100	1400	
78	27	2,7	0	300	
79	31	3,1	800	0	
80	32	3,2	0	0	
81	35	3,5	100	600	
82	33	3,3	1700	1200	
83	28	2,8	100	400	
84	26	2,6	100	0	
85	25	2,5	0	0	
86	28	2,8	100	100	
87	36	3,6	300	1000	
88	32	3,2	1500	1800	
89	30	3	0	100	
90	25	2,5	0	100	
			576,6	570	% RCH : - 21,5 % (Neg)

En la tabla 4 se observa las caravanas, pesos, dosis y HPG al día 0 y 10 para el grupo FLUBENDAZOL 10 % (10 mg/kg) + MEN (10 mg/kg).

Tabla 4: Animales con FLBZ + MEN con sus números de caravana, pesos y HPG al día 0 y 10.

FLUBENDAZOL 10 % (10 mg/kg) + MEN (10 mg/kg)				
CARAVANA	PESO Kgs	DOSIS (cc)	HPG DÍA 0	HPG DÍA 10
91	20	2+2	0	0
92	29	2,9+2,9	300	0
93	27	2,7+2,7	0	0

En la tabla 5 se observa las caravanas, pesos, dosis y HPG al día 0 y 10 para el grupo FLUBENDAZOL 10 % (10 mg/kg) CON AYUNO (14 HORAS).

Tabla 5: Animales con FLBZ CON AYUNO con sus números de caravana, pesos y HPG al día 0 y 10.

FLUBENDAZOL 10 % (10 mg/kg) CON AYUNO (14 HORAS)					
CARAVANA	PESO Kgs	DOSIS (cc)	HPG DÍA 0	HPG DÍA 10	
1	27	2,7	0	0	
2	30	3	0	100	
3	26	2,6	800	1000	
4	35	3,5	0	100	
5	29	2,9	2500	2700	
6	30	3	100	100	
7	33	3,3	0	0	
8	33	3,3	1800	300	
9	31	3,1	1400	500	
10	28	2,8	0	0	
11	33	3,3	0	0	
12	21	2,1	0	0	
13	27	2,7	0	0	
14	33	3,3	0	0	
15	26	2,6	800	1000	
16	29	2,9	100	300	
17	30	3	200	1000	
18	25	2,5	0	0	
19	30	3	200	0	
20	34	3,4	0	0	
21	26	2,6	200	0	
22	25	2,5	600	500	
23 (N)	30	3	100	0	
24 (N)	28	2,8	0	0	
25	31	3,1	0	0	
26	31	3,1	0	0	
27	34	3,4	0	0	
28	31	3,1	100	100	
29	29	2,9	400	0	
30	29	2,9	500	300	
			326,6	266,6	% RCH: 0,3 %

En la tabla 6 se observa las caravanas, pesos, dosis y HPG al día 0 y 10 para el grupo FLUBENDAZOL 10 % (10 mg/kg) CON AYUNO (15 HORAS) + MEN (10 mg/Kg).

Tabla 6: Animales con FLBZ CON AYUNO + MEN con sus números de caravana, pesos y HPG al día 0 y 10.

FLUBENDAZOL 10 % (10 mg/kg) CON AYUNO (15 HORAS) + MEN (10 mg/Kg)				
CARAVANA	PESO Kgs	DOSIS (cc)	HPG DÍA 0	HPG DÍA 10

En la tabla 7 se observa las caravanas, pesos, dosis y HPG al día 0 y 10 para el grupo ALBENDAZOLE 5 mg/kg

Tabla 7: Animales con ABZ con sus números de caravana, pesos y HPG al día 0 y 10.

ALBENDAZOLE 5mg/kg				
CARAVANA	PESO Kgs	DOSIS (cc)	HPG DÍA 0	HPG DÍA 10
121	34	4,4	0	0
122	26	3,4	0	0
123	27	3,5	0	0
124	31	4	200	100
125	29	3,8	600	300
126	31	4	1400	500
127	34	4,4	200	400
128	28	3,7	800	0

En la tabla 8 se observa el cultivo de larvas para cada grupo, separados por géneros parasitarios.

Tabla 8: se observa el cultivo de larvas para cada grupo, separados por géneros parasitarios.

CULTIVOS DE LARVAS				
	HAEM.	TRICHOST.	OESOPH.	COOPERIA
TESTIGO DÍA 0	92%	8%		
TESTIGO DÍA 10	90%	7%		3%
Flubendazole	100%			
Flubendazole + MEN	91%	9%		
Flubendazole +Ayuno	86%	14%		
Fluben+Ayuno+MEN	100%			
Albendazole	89%	10%		1%