

EL PAMOATO DE PYRANTEL EN EL TRATAMIENTO DE LA TRICHUROSIS EXPERIMENTAL

ARIAS FERNÁNDEZ, M. C. (*); MARTÍNEZ FERNÁNDEZ, A. R. (**);
SELA PÉREZ, M. C. (*); ARES MAZAS, M. E. (*)

* Departamento de Parasitología. Facultad de Farmacia. Universidad de Santiago de Compostela.

** Departamento de Parasitología. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid.

(Recibido el 23-6-1982)

SUMMARY

In different studies of antihelmintic drugs, we have tested the Pyrantel pamoate against the phases of larvae and pre-adults of endogenous cycle of *Trichuris muris*.

Mice CD-1, previously treated with Cestode (niclosamide) and piperacine citrate repeatedly in order to eliminate the natural infestations by *Hymenolepis nana fraterna* and Oxiuroidea, were immuno-suppressed with hidro-cortisone acetate at a quantity level of 2 mg/mouse on the days 7, 9, 11 and 13 post-infestation.

The infestation is made with 100 embrioned eggs/mouse, applied by means of esophageal catheter.

The drug employed, pyrantel pamoate, is administered at a quantity of 15 and 50 mg/kg in the phase of larvae 8 days after the infestation (p.i.) and in pre-adults 15 days p.i.

Since the percentage of effectiveness were not clearly significant, essays/ tests were not made against adults.

Key Words: Pirantel pamoate; experimental trichurosis.

RESUMEN

En diversos estudios de fármacos nematodocidas hemos ensayado el pamoato de Pyrantel contra las fases de larvas y preadultos del ciclo endógeno de *Trichuris muris*.

A ratones CD-1 previamente tratados con Cestocida (niclosamida) y citrato de piperacina reiteradamente para eliminar las infestaciones naturales por *Hymenolepis nana fraterna* y Oxiuroideos se les inmunosuprime con acetato de hidrocortisona a nivel de 2 mg/ratón los días 7, 9, 11 y 13 post-infestación.

La infestación se realiza con 100 huevos embrionados/ratón, aplicados mediante sonda esofágica.

El fármaco empleado, pamoato de Pyrantel, se administra a las dosis de 15 y 50 mg/kg en la fase de larvas a los 8 días post-infestación (p.i.) y preadultos a los 15 días p.i.

Como los porcentajes de eficacia no fueron claramente significativos, no se realizaron ensayos contra adultos.

Palabras Clave: Pamoato de Pyrantel; trichurosis experimental.

INTRODUCCION

El Pyrantel es un fármaco de denominación química: trans-1,4,5,6-tetrahidro-1-metil-2-[2(tienil)]-vinil pirimidina.

Es un polvo amarillento, inodoro e insípido que no colorea las heces. El Pyrantel es un compuesto que forma parte de un grupo numeroso de amidinas cíclicas, antihelmíntico eficaz contra numerosos nematodos de ratones, ratas, perros, caballos, ovejas, bovinos y cerdos. En medicina veterinaria se utiliza en forma de tartrato de Pyrantel.

El emboato y el pamoato de Pyrantel fueron sintetizados con el deseo de disponer de un antihelmíntico que se absorba mal en el intestino y posea, por consiguiente, gran actividad local.

Activo por vía oral, si bien su absorción por el conducto gastrointestinal es escasa. Del 50 al 70 % de la dosis ingerida se expulsa con las heces y la concentración sanguínea no pasa de 1 ug/ml. Al parecer, parte del medicamento se elimina con la bilis y orina, pero se conoce mal su metabolismo, AUBRY (1970). Su acción se manifiesta por un bloqueo neuromuscular del verme, con la consiguiente inmovilización de éste.

En su utilización clínica, el Pyrantel ha dado porcentajes de reducción del 98 % en el caso de infestaciones producidas por *Ascaris lumbricoides*, IBÁÑEZ y ALVAREZ (1970); del 91 % en infestaciones de *Ancylostoma duodenale*, y del 71 % en *Necator americanus* a la dosis de 10 mg/kg según HSIEN-CHEN (1970).

GOULART y col. (1974) utilizaron el pamoato de Pyrantel disuelto en etanol y cloroformo como tratamiento profiláctico de aguas y suelos infestados con *Trichuris spp.*, demostrándose una efectividad total sobre el desarrollo de la embriogenia de este parásito.

El Pyrantel es también muy poco efectivo en el tratamiento de la trichurosis humana, SARANDESES (1973). Este autor obtiene resultados poco satisfactorios. BOTERO (1974) utiliza el Pyrantel en forma de pamoato para el tratamiento de las helmintiasis intestinales humanas. La dosis empleada fue de 10 mg/kg/día durante tres días consecutivos. Los resultados de este trabajo muestran una pequeña disminución del grado de parasitación para *T. trichiura*, de 97 a 88 %; en cuanto a las uncinarias, la reducción fue de 80 a 40 %, lo que significa que la mitad de la población fue curada totalmente. Más llamativos fueron los resultados obtenidos para *Ascaris lumbricoides*, en los cuales la reducción fue de 76 a 14 % cuando el control se hizo cercano al tratamiento, mientras que esas diferencias fueron mucho menores después de cinco meses de exposición a reinfestaciones. En este caso las cifras fueron del 76 al 62 %.

Teniendo en cuenta la cantidad de trabajos que se han realizado sobre la eficacia antihelmíntica del pamoato de Pyrantel, GÓMEZ HERNÁNDEZ (1976) realizó una recopilación de forma muy resumida de prácticamente todos los trabajos realizados a nivel mundial con este producto, hasta este año, observando los resultados siguientes:

ESTADISTICA RECOPIADA DE 46 TRABAJOS REALIZADOS Y PUBLICADOS EN LA LITERATURA MUNDIAL

Parasitosis	Núm. casos tratados	Núm. casos curados	Porcentaje de curación
Oxiuriasis	1.329	1.284	96,7 %
Ascariidiosis	2.712	2.645	97,5 %
Uncinariosis	973	846	86,9 %
TOTALES	5.014	4.775	95,2 %

Como conclusión diremos que el Pyrantel es un ascaricida muy eficaz a dosis únicas de 10 mg/kg. Es también muy activo contra la enterobiosis, uncinariosis y strongiloidosis.

MATERIAL Y METODOS

El método cualitativo empleado para el hallazgo de huevos en heces fue el de Bailenger (BAILENGER, 1965). Este método, a diferencia de los clásicos de sedimentación, es un método físico-químico, ya que a la acción disolvente de los reactivos se asocia, para cada partícula, un coeficiente de reparto de forma que les permite orientarse en dos fases no miscibles, siendo uno de los factores activos más importante el pH.

Para la realización de los análisis cuantitativos hemos adaptado la técnica de Caldwell al método McMaster.

Esta técnica requiere la utilización de una solución de anti-formina, que se prepara de la forma siguiente:

Se prepara una solución a partes iguales de Hipoclorito sódico concentrado e Hidróxido sódico al 15 %. Posteriormente se diluye esta solución hasta una concentración del 30 %.

Técnica de McMaster-Caldwell

Se basa en una adaptación de la técnica de Caldwell al método McMaster realizada por nosotros:

1. Homogeneizar 3 g. de heces con 39 ml. de agua y 3 ml. de anti-formina al 30 %.
2. Filtrar por cuatro capas de gasas o colador de malla fina, recogiendo el líquido y eliminando los residuos retenidos en la filtración.
3. Tomar una muestra representativa del líquido filtrado y llenar un tubo de centrífuga, aunque no hasta el borde, centrifugando posteriormente durante dos minutos a 1.500-2.000 r.p.m. Eliminar el sobrenadante.
4. Agitar el sedimento hasta que llegue a formar una suspensión homogénea y acto seguido volver a llenar el tubo como antes, pero empleando ahora solución saturada de sal común, cuidando de llegar al mismo nivel anterior, por eso es conveniente emplear tubos graduados.

5. Mezclar bien el contenido tapando el tubo e invirtiéndolo 5-6 veces. Recoger inmediatamente una muestra y llenar una de las celdillas de la cámara McMaster. Volver a agitar como en el caso anterior y proceder a llenar la otra celdilla.
6. Esperar unos minutos y contar acto seguido los huevos observados en cada una de las cámaras. La cifra de huevos/g. de heces se calcula hallando el valor medio de las cantidades observadas en ambas celdillas y multiplicando por cien.

En esta experiencia con *Trichuris muris* se han utilizado huevos embrionados procedentes del Departamento de Inmunología Parasitaria de la Fundación Wellcome, Inglaterra, y mantenidos en nuestro laboratorio por pases periódicos a ratones CD-1. La dosis infestante fue la misma para todos los ratones (100 huevos embrionados/ratón, en un volumen de 0,4 c.c.). La administración se realizó mediante sonda esofágica unida a una jeringa automática tipo CORNWALL.

Para la administración de los fármacos, los animales fueron pesados en una balanza SOEHNLE, calculándose el peso de cada lote para conocer los miligramos de producto que teníamos que administrar según la dosis.

La dosis fue calculada para el número de ratones que constituían cada lote, considerando que cada ratón debe recibir 0,4 c.c. de suspensión.

Para eliminar las infestaciones naturales por *Syphacia obvelata* e *Hymenolepis nana fraterna* empleamos, respectivamente, Citrato de piperacina a la dosis de 12,5 mg/kg durante cuatro días consecutivos y Cestocida (niclosamida) a la dosis de 50 mg/kg también durante cuatro días consecutivos. Para evitar las posibles reinfestaciones se limpiaban todos los días las jaulas.

Una vez comprobada la eliminación de estas infestaciones, por sucesivos análisis coprológicos, realizamos la infestación con 100 huevos embrionados/ratón de *T. muris*, suspendidos en agua destilada.

Los ratones se inmunosuprimieron con acetato de hidrocortisona por vía subcutánea, a la dosis de 2 mg/ratón los días 7, 9, 11 y 13 del ciclo endógeno de *T. muris*.

El pamoato de Pyrantel fue suspendido en carboximetilcelulosa sódica al 1 %. La suspensión de producto a ensayar se intuba a cada ratón por vía oral mediante una sonda esofágica con punta roma.

Paralelamente, al lote tomado como control se le intuba de la misma forma un volumen equivalente del mismo vehículo usado para la preparación de la suspensión del producto.

En todos los casos, tanto de pretratamiento como de tratamiento, para obtener una buena suspensión de las sustancias en el vehículo se mantuvo una constante agitación mediante un agitador magnético.

RESULTADOS

Contra la fase de larvas (cuadro I), y teniendo en cuenta el número total de adultos/ratón encontrados, los porcentajes de reducción fueron los siguientes: para la dosis de 15 mg/kg, un 27,32 %, y para la dosis de 50 mg/kg, un 70,45 %.

CUADRO I

Núm.	Testigos	Tratados	
		15 mg/kg	50 mg/kg
1	20	15	7
2	20	14	5
3	19	13	5
4	22	14	6
5	21	16	7
6	19	15	5
7	20	15	6
8	18	13	6
Media	19,87	14,44	5,87
% de reducción		27,32 %	70,45 %
t-Student		9,5057	26,4001
Significación		p < 0,01	p < 0,01

Resultados obtenidos en número de adultos/ratón contra *T. muris* en fase de larvas con Pyrantel a las dosis de 15 y 50 mg/kg administrados al 8.º día p.i.

Los análisis coprológicos realizados en esta experiencia (cuadro III) se hacen positivos tanto en el lote testigo como en los tratados. En el lote testigo este análisis es positivo a partir del día 36 p.i., con valores que oscilan entre 500 y 37.000 huevos/g. de heces. En el lote tratado con la dosis de 15 mg/kg el análisis coprológico se hace positivo el día 38 p.i., con valores que oscilan entre 1.000 y 35.000 huevos/g. de heces. En el lote tratado con la dosis de 50 mg/kg el análisis coprológico también se hace positivo el día 38 p.i., con valores que oscilan entre 500 y 11.000 huevos/g. de heces. Nos encontramos por lo tanto con una clara disminución en el número de huevos/g. de heces en los lotes tratados con respecto al lote testigo.

Contra preadultos (cuadro II), teniendo en cuenta el número de adultos/ratón encontrados, los porcentajes de reducción obtenidos fueron los siguientes: a la dosis de 15 mg/kg, un 2,51 %, y a la dosis de 50 mg/kg, un 6,89 %.

Los análisis coprológicos realizados en esta experiencia (cuadro IV) son positivos tanto en el lote testigo como en los tratados. En el caso del lote testigo, los análisis se hacen positivos

CUADRO II

Núm.	Testigos	Tratados	
		15 mg/kg	50 mg/kg
1	20	19	17
2	20	19	18
3	19	21	18
4	22	20	19
5	21	20	20
6	19	18	18
7	20	19	19
8	18	19	19
Media	19,87	19,37	18,5
% de reducción		2,51 %	6,89 %
t-Student		0,9141	2,5050
Significación		p < 0,05	p < 0,05

Resultados obtenidos en número de adultos/ratón contra *T. muris* en fase de preadultos con Pyrantel a las dosis de 15 y 50 mg/kg administrados a los 15 días p.i.

CUADRO III

RECUEENTO DEL NUMERO DE HUEVOS/GR. DE HECES EN LAS EXPERIENCIAS DEL PYRANTEL SOBRE LARVAS DE *T. MURIS*

	D í a s							
	1*	2	3	4	5	6	7	8
Testigos	0	500	3.500	6.000	11.500	16.500	29.000	37.000
Dosis 15 mg/kg	0	0	0	1.000	4.000	6.000	11.000	35.000
Dosis 50 mg/kg	0	0	0	500	2.000	3.000	5.000	11.000

* Día 35 post-infestación.

CUADRO IV

RECUEENTO DEL NUMERO DE HUEVOS/GR. DE HECES EN LAS EXPERIENCIAS DEL PYRANTEL SOBRE PRE-ADULTOS DE *T. MURIS*

	D í a s							
	1*	2	3	4	5	6	7	8
Testigos	0	500	3.500	6.000	11.500	16.500	29.000	37.000
Dosis 15 mg/kg	0	0	1.000	4.500	6.000	7.000	26.000	35.000
Dosis 50 mg/kg	0	0	0	1.000	2.800	6.200	18.000	29.000

* Día 35 post-infestación.

a partir del día 36 p.i.; los valores entre los que oscila el número de huevos/g. de heces son los mismos que en la experiencia contra larvas, puesto que el lote testigo fue el mismo. En el lote tratado con la dosis de 15 mg/kg, los análisis coprológicos se hacen positivos el día 37 p.i., con unos valores que oscilan entre 1.000 y 35.000 huevos/g. de heces. En el lote tratado con la dosis de 50 mg/kg, la positividad de los análisis comienza el día 38 p.i., con valores oscilando entre 1.000 y 29.000 huevos/g. de heces. También en esta experiencia encontramos una disminución en el número de huevos/g. de heces, aunque menor que en la experiencia realizada contra larvas.

DISCUSION

Por lo que respecta al Pyrantel, lo hemos utilizado en forma de pamoato contra las distintas fases del ciclo endógeno de *T. muris*. Contra larvas, los porcentajes de reducción fueron del 27,32 % con la dosis de 15 mg/kg y del 70,49 % con la de 50 mg/kg. Contra preadultos, los porcentajes de reducción fueron muy bajos, 2,51 % y 6,89 % respectivamente con las mismas dosis. Debido a su baja eficacia, no se ensayó contra adultos.

Coincidimos con todos los autores consultados que confirmar la baja eficacia del Pyrantel contra las especies del género *Trichuris*.

Sin embargo, se han realizado trabajos en los que se demuestra la gran eficacia de este fármaco contra *Ascaris*, *Enterobius*, *Ancylostoma*, *Toxocara* y *Strongyloides*.

REFERENCIAS

AUBRY, M. L. (1970).—Aspects of pharmacology of a new antihelmintic: Pyrantel. *British Journal of Pharmacology*, 38: 332-334.

BAILLENGER (1965).—*Coprologie Parasitaire et Fonctionnelle*. Imprimerie E. Brouillard. Bordeaux. France.

BOTERO, D. (1974).—Helmintiasis intestinales: Tratamiento en masa con Pamoato de Pyrantel. Estudio en una población rural de Colombia. *Tribuna Médica*, 585: 21-26.

GÓMEZ HERNÁNDEZ, O. (1976).—Importancia clínica de las helmintiasis. Su tratamiento con Pamoato de Pyrantel. Estadística mundial actualizada. *Primer Congreso Nacional de Parasitología*. 29-30 Sept. - 1-2 Octubre. Granada.

GOULARD, E. G.; ARRUNDA, M. E. DE, y JOURDA, M. C. (1974).—Quimioterápicos antihelmínticos. *Revista Brasileña de Medicina*, 31: 791-794.

HSIEN-CHIEN, H. (1970).—Evaluation of antihelmintic activity of Pyrantel pamoate against *Ascaris* and hookworm. *Chinese Journal of Microbiology*, 3: 126-131.

IBÁÑEZ-SALOM, J., y ALVAREZ-NOVOA, R. (1970).—El pamoato de Pyrantel en el tratamiento de la Ascaridiosis. *VIII Reunión de la Asociación de Pediatras Españoles*, pp. 625-633.

KEELIN, J. E. D. (1961).—Experimental trichuriasis. I. Antagonism between *T. muris* and *Aspiculuris tetraptera* in albino mouse. *Journal of Parasitology*, 47: 641-646.

SARANDESES-RODRÍGUEZ, A. (1973).—Tricocefalosis intestinales. Tratamiento con pamoato de Pyrantel. *Galicia Clínica*, 45: 635-642.

WAKELIN, D. (1970).—The stimulation of immunity and induction of unresponsiveness to *T. muris* in various strains of laboratory mice. *Zeitschrift für Parasitenkunde*, 35: 163-168.